

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т 5, № 3, 2023

2023
VOLUME 5
N 3

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2023, Volume 5, N 3

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

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

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

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

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

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

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

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

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

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

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

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

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

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Выпускается 4 раза в год

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

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

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

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

Проект-макет: Титова Л.А.

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

Издатели:

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

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

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

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

Статьи просьба направлять по адресу: tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 22.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 109. Дата выхода 05.09.2023.

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

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>С.А. Алиева, И.Г. Никитин</i> Генетические аспекты тяжести течения COVID-19-инфекции. Обзор.....	6
---	---

ОБЗОРЫ

<i>Е.Г. Слесарева, Д.А. Вологжанин, Т.А. Камилова, А.С. Голота, Н.М. Калинина, Д.В. Лантухов, С.Г. Щербак</i> Аллергия или онкология?	16
<i>А.А. Будзинская, Е.А. Белоусова, С.Г. Терещенко, А.В. Левитская</i> Язвенный колит и болезнь Крона: проблемы дифференциальной диагностики	31
<i>Ю.В. Петренко, Н.Э. Прокопьева, Вал.В. Ковалева, Викт.В. Ковалева</i> Особенности адипонектина в системе мать–плацента–плод.....	41
<i>А.Н. Богданов, С.В. Волошин, С.В. Латин, Н.В. Кустовский, Н.С. Бедрина</i> Диагностика и лечение дефицита железа в пожилом возрасте	50
<i>И.А. Горбачева, Ю.А. Сычева</i> Патология пародонта и артериальная гипертензия ..	59

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>М. Павлова, М. Виденова, И.Н. Иванов, В. Велев, М. Попов</i> Устойчивость и резистентность к антибиотикам диареогенных <i>Escherichia coli</i> у фекальных носителей раннего детского возраста.....	69
<i>Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин, Т.В. Нилова, С.Ю. Сильвестрова</i> Клиническое значение ретинолсвязывающего протеина-4 (РСП-4) у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени.....	77
<i>В.Л. Грицинская, Ф.К. Макоева</i> Оценка линейного роста девочек дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга	96

EDITORIAL

<i>S.A. Alieva, I.G. Nikitin</i> Genetic aspects of the severity of the course of COVID-19-infection. Review	6
--	---

REVIEWS

<i>E.G. Slesareva, D.A. Vologzhanin, T.A. Kamilova, A.S. Golota, N.M. Kalinina, D.V. Lantukhov, S.G. Shcherbak</i> Allergy or oncology?	16
<i>A.A. Budzinskaya, E.A. Belousova, S.G. Tereschenko, A.V. Levitskaya</i> Ulcerative colitis and Crohn's disease: problems of differential diagnosis	31
<i>Yu.V. Petrenko, N.E. Prokopenko, Val.V. Kovaleva, Vict.V. Kovaleva</i> Features of adiponectin at the mother–placenta–fetus system.....	41
<i>A.N. Bogdanov, S.V. Voloshin, S.V. Lapin, N.V. Kustovsky, N.S. Bedrina</i> Diagnosis and treatment of iron deficiency in the elderly age	50
<i>I.A. Gorbacheva, Yu.A. Sycheva</i> Periodontal pathology and arterial hypertension.....	59

ORIGINAL PAPERS

<i>M. Pavlova, M. Videnova, I.N. Ivanov, V. Velev, M. Popov</i> Impact and antibiotic resistance of diarrhoeagenic <i>Escherichia coli</i> from faecal carriers in early childhood	69
<i>L.A. Zvenigorodskaya, M.V. Shinkin, T.V. Nilova, S.Yu. Silvestrova</i> Clinical significance of retinol binding protein-4 (RBP-4) in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease.....	77
<i>V.L. Gritsinskaya, F.K. Makoeva</i> Assessment of the linear growth of girls of preschool age St. Petersburg	96

<i>К.Н. Наджафова, Ю.А. Фоминых, Г.Г. Родионов</i>	
Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования	102

<i>К.А. Кислюк, А.Н. Богданов, С.Г. Щербак</i>	
Диагностика кардиального фиброза печени неинвазивными методами у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек	110

<i>Т.В. Таятина, Н.Ю. Клименко, А.В. Лысенко, Т.М. Казарян</i>	
Оптимизация амбулаторного этапа реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца.....	120

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>И.В. Горемыкин, Ю.М. Спиваковский, Е.И. Краснова, Н.А. Кузнецова</i>	
Клинический случай синдрома «сливового живота», потребовавший трансплантации почки в детском возрасте	128

<i>П.А. Александров, Н.В. Лавров, А.Р. Искалиева</i>	
Клинический случай дифиллоботриоза.....	137

<i>О.А. Кизимова, Ю.А. Фоминых, А.В. Шотик, Ю.П. Успенский, А.Ш. кызы Мамедова</i>	
Клиническое наблюдение пациента с портальной билиопатией на фоне истинной полицитемии.....	144

<i>K.N. Nadzhafova, Yu.A. Fominykh, G.G. Rodionov</i>	
Effect of cholecystectomy on lipid and bile acid metabolism: evidence from the original study	102

<i>K.A. Kislyuk, A.N. Bogdanov, S.G. Shcherbak</i>	
Diagnosis of cardiac fibrosis of the liver by non-invasive tests in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease	110

<i>T.V. Tayutina, N.Yu. Klimenko, A.V. Lysenko, T.M. Kazaryan</i>	
Optimization of the outpatient stage of rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with the development and progression of chronic pulmonary heart	120

CLINICAL CASE

<i>I.V. Goremykin, Yu.M. Spivakovskiy, E.I. Krasnova, N.A. Kuznetsova</i>	
Clinical case of prune belly syndrome requiring kidney transplant in childhood	128

<i>P.A. Aleksandrov, N.V. Lavrov, A.R. Iskalieva</i>	
Clinical case of diphyllbothriosis	137

<i>O.A. Kizimova, Yu.A. Fominykh, A.V. Shotik, Yu.P. Uspenskiy, A.Sh. kysy Mamedova</i>	
Clinical observation of a patient with portal biliopathy against the background of polycythemia vera.....	144

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НА СТЫКЕ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ — 2023»

30–31 МАЯ 2023 ГОДА

<i>И.Ю. Барков, А.С. Большакова, Д.Ю. Трофимов</i>	
Валидация результатов неинвазивного пренатального скрининга	157

<i>М.Т. Капланова, А.М. Галактионова, Н.А. Дорожук, А.А. Потапов, О.В. Сагайдак, Е.Е. Баранова, М.С. Беленикин</i>	
Секвенирование генома у пар с бесплодием и привычным невынашиванием беременности...	159

<i>С.В. Попов, А.В. Дунаев, Р.Г. Гусейнов, А.Ю. Винокуров, Д.Ю. Попов, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, А.В. Садовникова</i>	
Оценка нефропротекторных свойств фумарата натрия <i>in vivo</i> в условиях гипоксии и при хирургическом лечении рака почки.....	161

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов,
К.В. Сивак, В.В. Перепелица,
Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина,
А.В. Садовникова*

Исследование тяжести острого повреждения
почек с применением биомаркеров 163

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов,
К.В. Сивак, В.В. Перепелица,
Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина*

Показатели простатического
специфического антигена
в диагностике аденокарциномы
предстательной железы 164

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак,
В.В. Перепелица, Н.С. Буненков,
Т.А. Лелявина*

Роль иммуногистохимического исследования
в прогностической оценке опухолей
простаты 165

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак,
В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина*

Учет и анализ биомаркеров аденокарциномы
предстательной железы 166

*С.В. Розенфельд, Е.Ф. Того,
М.А. Корженевская, К.Н. Семёнов,
В.В. Шаройко*

Влияние препаратов с антиоксидантным
и цитостатическим действием на частоту
аномальных головок сперматозоидов
у беспородных мышей..... 167

*Е.А. Сотникова, А.В. Киселева,
А.А. Жарикова, В.Е. Раменский,
М. Зайченко, Ю.В. Вяткин, В.А. Куценко,
А.И. Ершова, О.П. Скирко, М.С. Покровская,
О.М. Драпкина, А.Н. Мешков*

Выбор оптимального подхода для генетического
скрининга носительства вариантов, связанных
с развитием рецессивных заболеваний 169

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....171

INFORMATION

Rules for authors 171

DOI: 10.56871/UTJ.2023.22.16.001

УДК 614.8.027.1+578.834.1+616-036.21+575.113.1

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19-ИНФЕКЦИИ. ОБЗОР

© Сауле Абусофияновна Алиева, Игорь Геннадиевич Никитин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 115516, г. Москва, Бакинская ул., 26; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Контактная информация: Сауле Абусофияновна Алиева — аспирант кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5098-9206

Для цитирования: Алиева С.А., Никитин И.Г. Генетические аспекты тяжести течения COVID-19-инфекции. Обзор // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.22.16.001>

Поступила: 01.04.2023

Одобрена: 24.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Течение COVID-19-инфекции варьирует в широких пределах, включая в большинстве случаев бессимптомное неосложненное течение до развития умеренных и тяжелых симптомов заболевания, вплоть до летальных исходов. Риск тяжелого течения COVID-19-инфекции связан со многими факторами, и в том числе обусловлен генетическими особенностями организма. В данном обзоре рассматриваются генетические аспекты риска и восприимчивости к тяжелому течению COVID-19-инфекции по последним данным литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генетика; COVID-19-инфекция; тяжесть течения.

GENETIC ASPECTS OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19 INFECTION. REVIEW

© Saule A. Aliyeva, Igor G. Nikitin

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Bakinskaya st., 26, Moscow, Russian Federation, 115516; Ostrovityanova st., 1, Moscow, Russian Federation, 117997

Contact information: Saule A. Aliyeva — post-graduate student of the Department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov Faculty of Medicine. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5098-9206

For citation: Aliyeva SA, Nikitin IG. Genetic aspects of the severity of the course of COVID-19-infection. Review. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023; 5(3): 6-15. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.22.16.001>

Received: 01.04.2023

Revised: 24.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. The course of COVID-19-infection varies widely, including in most cases asymptomatic uncomplicated course to the development of moderate and severe symptoms of the disease, up to death. The risk of a severe course of COVID-19-infection is associated with many factors, including the genetic characteristics of the organism. This review examines the genetic aspects of risk and susceptibility to severe COVID-19-infection according to the latest literature.

KEY WORDS: genetics; COVID-19-infection; the severity of the flow.

ВВЕДЕНИЕ

С начала 2020 года мировое сообщество столкнулось с пандемией XXI века COVID-19, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и унесшей свыше 6,6 млн жизней [50]. По данным многочисленных исследований, риск восприимчивости и тяжести течения COVID-19 связан со многими факторами (расовая принадлежность, пол, возраст, коморбидность), а также обусловлен генетическим полиморфизмом генов хозяина [1, 13, 23, 33, 34, 37, 39].

SNP (singlenucleotide polymorphism) — полиморфизм единичных нуклеотидов, или точечные мутации, являются частой причиной различий в структуре генов и представляют собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК, которая приводит к появлению того или иного фенотипического признака [51]. Исследования последних лет показывают, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний. Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска развития заболеваний.

Клинические признаки COVID-19-инфекции варьируют в широких пределах, чаще всего проявляясь бессимптомным течением, а в некоторых случаях — развитием заболевания с умеренным и тяжелым течением смертельным исходом [6, 10].

Для тяжелого течения COVID-19-инфекции характерны развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и внелегочные проявления с поражением сердечно-сосудистой, почечной, желудочно-кишечной, гепатобилиарной и центральной нервной систем, которые возникают в 15% случаев COVID-19 [11, 54].

Выявление лиц с высоким риском неблагоприятного течения COVID-19 является одной из насущных проблем медицинского сообщества на современном этапе. Кроме того, это имеет решающее значение для сокращения числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии (ОИТ) и снижения смертности [20]. В 2020 году была создана генетическая инициатива по COVID-19, цель которой — выявление ассоциаций генов человека с особенностями течения коронавирусной инфекции [59].

В исследовании Yildirim и соавт. установлено, что люди с различной экспресси-

ей нескольких генов и их аллелей, таких как *HLA*, ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2, *ACE-2*), клеточные протеазы и белки иммунного ответа, могут иметь генетическую предрасположенность к тяжелой форме COVID-19 [56].

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ-2 (ACE-2)

Межиндивидуальные различия уровня АПФ зависят от наличия полиморфизма инсерция (I) / делеция (D) *Alu* повтора в 16 интроне гена *ACE*, называемого *ACE I/D* полиморфизм. Распространенность варианта DD в европейских популяциях составляет 25–30%. Среднее значение уровня ACE в плазме у носителей DD примерно в 2 раза выше, чем у носителей варианта II [14, 25, 36, 38].

Согласно проведенному систематическому обзору A. Ishak и соавт. [24], выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) *ACE-1* rs4341 и rs4343 были связаны с тяжелой инфекцией у пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией и сахарным диабетом 2-го типа. Установлено также, что варианты rs2074192 (*ACE-2*) и rs1799752 (*ACE-1*) и SNP rs699 (*AGT*) предсказывают клинический исход пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 46]. Согласно исследованиям, мутации в аллеле D *ACE-1* приводят к высоким уровням ACE-1 в сыворотке, увеличивая тяжесть течения COVID-19 и повышая риск развития легочной эмболии у этих пациентов [7, 12, 21, 37].

Полиморфизм *ACE D/I* был связан с повышенной смертностью от COVID-19 [15, 43, 53]. И наоборот, наличие *ACE-2* rs2285666 у населения Индии, так же как варианты rs2074192 и rs1978124 у населения Испании, продемонстрировали защитный эффект за счет снижения риска восприимчивости и смертности [44, 45, 48]. Однако другие исследования показали, что полиморфизмы *ACE I/D*, DD, рецептора *ACE-2* rs2106809 и rs2285666 не связаны с тяжестью течения COVID-19 [2, 5, 26, 33].

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ АНТИГЕН ЧЕЛОВЕКА (HLA)

Ученые из Китайской Народной Республики выявили тесную связь между серотипом B22 и COVID-19 среди 190 неродственных пациентов [55]. В итальянском исследовании аллель HLA-DRB1*08 у пациентов с Сардинии был связан с самым высоким риском тяжелого течения COVID-19 [33]. Было выявлено, что наличие HLA-A*11, HLA-C*01, HLA-A*11:01,

HLA-C*04:01 [52], HLA-C rs143334143, DQA1*01:02, HLA-DRB1*03 и HLA-DQB1*04 связано с более высокой смертностью [16, 23, 31, 51]. При наличии аллеля DRB1*09:01 у 178 японских пациентов с COVID-19 было обнаружено увеличение риска тяжелой инфекции по сравнению с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет [40], гипертония или сердечно-сосудистые заболевания [3]. В других исследованиях [16, 30, 31, 33, 41, 50] установлено, что наличие некоторых вариантов HLA, таких как HLA-A*02:05, HLA-B*58:01, HLA-C*07:01 и HLA-DRB1*03:01, является защитным от критических состояний COVID-19.

Наряду с этим в исследовании самой большой популяции пациентов среди включенных исследований, где S. Ben Shachar и соавт. изучили связь различных локусов *HLA* и степени тяжести COVID-19 у 6413 пациентов с положительным результатом на COVID-19 в Израиле, выявлено отсутствие связи между тяжестью COVID-19 и несколькими локусами *HLA* [8].

Согласно недавнему исследованию с использованием полногеномного секвенирования у 7491 пациента с COVID-19 в критическом состоянии, госпитализированных в Великобритании, выявлено, что только HLA-DRB1*04:01 защищает от тяжелой инфекции COVID-19, достиг полногеномной значимости [28, 30].

ФУРИН

Фурин является кальцийзависимой сериновой эндопротеазой, которая преимущественно обнаруживается в Т-клетках для поддержания периферической иммунной толерантности [49].

В ряде исследований высказано предположение, что у пациентов с диабетом повышен уровень плазматического фурина, что объясняет их уязвимость к тяжелому течению COVID-19 [17, 38].

Различия в распространенности COVID-19-инфекции во всем мире могут быть обусловлены определенными вариантами фурина, которые могут существовать у разных этнических групп. Так, например, в исследовании итальянской популяции выявлено, что лица с миссенс-мутацией с.893G> A, (p.Arg298Gln) фурина имеют самую высокую частоту заражения тяжелой формой COVID-19, приводящей к смерти, по сравнению с населением Европы в целом [29].

ТОЛЛОИДОПОДОБНЫЙ БЕЛОК-1

Толлоидоподобный белок-1 (TLL-1) представляет собой ген, кодирующий белок, расположенный на 4q32.3, ответственный за экспрессию астацинподобной цинкзависимой металлопротеазы [50]. Известно, что протеаза TLL-1 действует на несколько сайтов расщепления S1/S2 [51]. Это наводит на мысль, что данный белок может участвовать в расщеплении S-белка [18]. В исследовании интронного варианта rs17047200 (A > T) TLL-1 было установлено, что гомозиготы ТТ имеют более высокий риск инфицирования и тяжелого проявления инфекции SARS-CoV-2 [51]. Результаты других исследований показывают, что аллель А варианта rs17047200 толлоидоподобного белка-1 (TLL-1) связана с плохими исходами COVID-19, а именно — более высоким риском сопутствующих заболеваний и необходимостью в искусственной вентиляции легких [4].

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Toll-подобные рецепторы (TLR) распознают патогенные микроорганизмы и очень активны во время инфекции [32, 48, 52, 58]. Стало известно о том, что TLR может играть важную роль в активации цитокинов при COVID-19 [57]. Согласно обзору А. Ishak и соавт. [24], предположено, что миссенс-мутация в TLR3 (rs3775291) приводит к осложненному течению COVID-19. Наряду с этим, *in silico* анализ показал, что полиморфизм rs73873710 был связан с более низкой экспрессией TLR3, тогда как варианты rs3775290 и rs3775291 усиливали экспрессию TLR3, что приводило к повышенному распознаванию генома дцРНК SARS-CoV-2 и более тяжелому иммунному ответу [22]. Еще четыре варианта *TLR3* (p.Ser339fs, p.Pro554Ser, p.Trp769* и p.Met870Val) также связаны с тяжелым течением и осложнениями пневмонии, вызванной COVID-19 [13].

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (IFN) представлены тремя отдельными подгруппами: тип I, тип II и тип III [19] и являются противовирусными цитокинами, которые секретируются в ответ на различные воспалительные стимулы. Согласно систематическому обзору А. Ishak и соавт., предполагается, что интерфероны и их рецепторы в значительной степени вовлечены в за-

болевание COVID-19, особенно полиморфизмы в генах, которые влияют на экспрессию IFN λ (тип III) [24].

Группа интерферона типа III была обнаружена в 2003 году [27] и представляет собой группу противовирусных цитокинов, которая состоит из четырех молекул IFN- λ (лямбда), называемых IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 (также известных как IL29, IL28A и IL28B соответственно), и IFN- λ 4 [27]. Они являются противовирусными цитокинами первой линии защиты в эпителиальной ткани.

Последние исследования [24] показывают, что наряду с IFN- λ 3, IFN- λ 4 являются потенциальными маркерами тяжелого течения COVID-19. Варианты IFN λ 3 rs12979860 CC и rs368234815 TT были связаны с более высокой эффективностью элиминации РНК-вирусов [18]. В другом исследовании подтвердились данные результаты с вариантами rs8099917, rs12980275 [42]. В исследовании S.H.A. Agwa и соавт. с одной стороны варианта rs12979860 генотип CC был связан с заметно повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, тогда как генотип TC был связан с более высокой смертностью и более тяжелым течением заболевания [4].

РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

Важную роль в воспалительном каскаде играет член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNF1A (TNFRSF1A), который связывается с TNF- α [25]. В исследовании [42] полиморфизм rs767455 TNFRSF1A связан с тяжелым прогрессированием COVID-19 [49]. Также рецептором, связанным с тяжелым течением COVID-19, является член суперсемейства рецепторов TNF13C (TNFRSF13C), который способствует выживанию В-клеток [44]. Согласно исследованию R. Russo и соавт., в тяжелых случаях COVID-19-инфекции (n=38) встречался редкий вариант p.His159Tyr TNFRSF13C по сравнению с бессимптомными пациентами (n=375). Данная мутация значительно увеличивала активацию NF- κ B1 и NF- κ B2 и была обусловлена усилением функции [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно многочисленным исследованиям, проведенным среди разных этнических групп пациентов с COVID-19-инфекцией, установлено, что осложненное течение и исход имеет тесную связь с генетиче-

ским полиморфизмом генов хозяина. Однако результаты исследований среди пациентов с COVID-19-инфекцией в популяциях во многом неоднозначны и противоречивы. Для углубленного изучения генетических предикторов тяжести течения COVID-19-инфекции у пациентов с сопутствующей патологией печени, в особенности неалкогольной жировой болезни печени, необходимы дополнительные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов О.С., Чернов А.Н., Щербак С.Г., Баранов В.С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19. Russ. J. Genet. 2021; 57: 878–92. <https://doi.org/10.1134/S1022795421080056>.
2. Aung A.K., Aitken T., Teh B.M. et al. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study. J Infect. 2020; 81(6): 961–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.012. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197472; PMCID: PMC7666537.
3. Anzurez A., Naka I., Miki S. et al. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. HLA. 2021; 98(1): 37–42. DOI: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.

4. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H. et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. *Genes*. 2021; 12: 830. <https://doi.org/10.3390/genes12060830>.
5. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(11): 10087–98. DOI: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501810; PMCID: PMC7346072.
6. Booth A., Reed A.B., Ponzo S. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and metaanalysis. *PLoSOne*. 2021; 16(3): e0247461. DOI:10.1371/journal.pone.0247461. PMID: 33661992; PMCID: PMC7932512.
7. Verma S., Abbas M., Verma S. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (*ACE1*) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol*. 2021; 91: 104801. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104801. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676010; PMCID: PMC7929788.
8. Ben Shachar S., Barda N., Manor S. et al. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and Severity of COVID-19 in the Israeli Population. *J Clin Immunol*. 2021; 41(6): 1154–61. DOI: 10.1007/s10875-021-01071-x.
9. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 621–9. DOI: 10.2147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347.
10. Casanova J.L., Su H.C. COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020; 181(6): 1194–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32405102; PMCID: PMC7218368.
11. Cascella M., Rajnik M., Aleem A. et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Jan 9. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32150360.
12. Calabrese C., Annunziata A., Coppola A. et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: 631148. DOI: 10.3389/fmed.2020.631148. PMID: 33585520; PMCID: PMC7874110.
13. Darbeheshti F., Mahdiannasser M., Uhal B.D. et al. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol*. 2021; 31(6): e2234. DOI: 10.1002/rmv.2234. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724604; PMCID: PMC8250219.
14. D'Amico S., Tempora P., Lucarini V. et al. ERAP1 and ERAP2 Enzymes: A Protective Shield for RAS against COVID-19? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1705. DOI: 10.3390/ijms22041705. PMID: 33567739; PMCID: PMC7914632.
15. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1318: 109–18. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_7. PMID: 33973175.
16. Ebrahimi S., Ghasemi-Basir H.R., Majzoobi M.M. et al. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. *Hum Immunol*. 2021; 82(10): 719–25. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.004. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34294460; PMCID: PMC8275473.
17. Fernandez C., Rysä J., Almgren P. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018; 284(4): 377–87. DOI: 10.1111/joim.12783. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29888466; PMCID: PMC6175079.
18. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M. et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 627914. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914. PMID: 34249902; PMCID: PMC8262646.
19. Goel R.R., Cotenko C., Caplan M. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021; 17: 349–62. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00606-1>.
20. Giammaria D., Pajewski A. Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? *J Glob Health*. 2020; 10(1): 010377. DOI: 10.7189/jogh.10.010377. PMID: 32582439; PMCID: PMC7307801.
21. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol*. 2021; 166(8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6. Epub 2021 May 2. PMID: 33934196; PMCID: PMC8088757.
22. Hossein Teimouri H., Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. *J Med Microbiol Infect Dis*, 2020; 8 (2): 65–70. DOI: 10.29252/JoM-MID.8.2.65.
23. Hovhannisyan A., Madelian V., Avagyan S. et al. HLA-C*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity. *Front Immunol*. 2022; 13: 769900. DOI: 10.3389/fimmu.2022.769900. PMID: 35185875; PMCID: PMC8850920.

24. Ishak A., Mehendale M., AlRawashdeh M.M. et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*. 2022; 836: 146674. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146674. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714803; PMCID: PMC9195407.
25. Iyer G.R., Samajder S., Zubeda S. et al. Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants. *Front Genet*. 2020; 11: 861. DOI: 10.3389/fgene.2020.00861. PMID: 33101356; PMCID: PMC7500201.
26. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. *Hypertens Res*. 2003; 26(7): 547–52. DOI: 10.1291/hyres.26.547. PMID: 12924622.
27. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N. et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. *J Med Virol*. 2021; 93(10): 5947–52. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884.
28. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*. 2003; 4(1): 69–77. DOI: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483210.
29. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*. 2022; 607(7917): 97–103. DOI: 10.1038/s41586-022-04576-6. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35255492; PMCID: PMC9259496.
30. Latini A., Agolini E., Novelli A. et al. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells. *Genes (Basel)*. 2020; 11(9): 1010. DOI: 10.3390/genes11091010. PMID: 32867305; PMCID: PMC7565048.
31. Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. *HLA*. 2021; 98(1): 14–22. DOI: 10.1111/tan.14284. Epub 2021 May 4. PMID: 33896121; PMCID: PMC8251294.
32. Lorente L., Martín M.M., Franco A. et al. Working Group on COVID-19 Canary ICU; Annex. Members of the BIOMEPOC group. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021; 45(2): 96–103. DOI: 10.1016/j.medin.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32988645; PMCID: PMC7905376.
33. Lim K.H., Staudt L.M. Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5(1): a011247. DOI: 10.1101/cshperspect.a011247. PMID: 23284045; PMCID: PMC3579400.
34. Littera R., Campagna M., Deidda S. et al. Human Leucocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. *Front Immunol*. 2020; 11: 605688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605688. PMID: 33343579; PMCID: PMC7746644.
35. Mahmood Z.S., Fadhil H.Y., Abdul Hussein T.A., Ad'hiah A.H. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and *ACE* (rs4646994) and *ACE2* (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients. *Meta Gene*. 2022; 31: 101014. DOI: 10.1016/j.mgene.2022.101014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35036327; PMCID: PMC8744396.
36. Mathur R., Rentsch C.T., Morton C.E. et al. OpenSAFELY Collaborative. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet*. 2021; 397(10286): 1711–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00634-6. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: *Lancet*. 2021. PMID: 33939953; PMCID: PMC8087292.
37. Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D., Baral S., Mercer L., Beyrer C., Honermann B., Lankiewicz E., Mena L., Crowley J.S., Sherwood J., Sullivan P.S. Assessing differential impacts of COVID-19 on black communities. *Ann Epidemiol*. 2020 ;47:37-44. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003. Epub 2020 May 14. PMID: 32419766; PMCID: PMC7224670.
38. Ma F., Yang Y., Li X. et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54685. DOI: 10.1371/journal.pone.0054685. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23358679; PMCID: PMC3554644.
39. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 318(5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
40. Ned R.M., Yesupriya A., Imperatore G. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens*. 2012; 25(2): 209–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.182. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993364.
41. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M. et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5. PMID: 32933522; PMCID: PMC7491019.
42. Palacios Y., Ruiz A., Ramón-Luing L.A. et al. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(16): 8423. DOI: 10.3390/ijms22168423. PMID: 34445140; PMCID: PMC8395100.

43. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A. et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Virol J.* 2021; 18(1): 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z. PMID: 34775984; PMCID: PMC8590865.
44. Russo R., Andolfo I., Lasorsa V.A. et al. The *TNFRSF13C* H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. *Genes (Basel).* 2021; 12(6): 881. DOI: 10.3390/genes12060881. PMID: 34201032; PMCID: PMC8226789.
45. Saad H., Jabotian K., Sakr C. et al. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 1 Insertion/Deletion Genetic Polymorphism in the Risk and Severity of COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571. PMID: 35004773; PMCID: PMC8733297.
46. Sabater Molina M., Nicolás Rocamora E., Bendicho A.I. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PLoS One.* 2022; 17(2): e0263140. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140. PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.
47. Srivastava A., Bandopadhyay A., Das D. et al. Genetic Association of *ACE2* rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. *Front Genet.* 2020; 11: 564741. DOI: 10.3389/fgene.2020.564741. PMID: 33101387; PMCID: PMC7545580.
48. Sieron L., Lesiak M., Schisler I. et al. Functional and structural studies of toll-like 1 mutants associated with atrial-septal defect 6. *Biosci Rep.* 2019; 39(1): BSR20180270. DOI: 10.1042/BSR20180270. PMID: 30538173; PMCID: PMC6328869.
49. Smulski C.R., Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. *Front Immunol.* 2018; 9: 2285. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02285. PMID: 30349534; PMCID: PMC6186824.
50. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiol Immunol.* 2022; 66(1): 15–23. DOI: 10.1111/1348-0421.12945. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34561887; PMCID: PMC8652499.
51. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2020; 8(4): 684–94. DOI: 10.1002/iid3.358. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047883; PMCID: PMC7654404.
52. Weiner J., Suwalski P., Holtgrewe M. et al. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. *EclinicalMedicine.* 2021; 40: 101099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101099. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34490415; PMCID: PMC8410317.
53. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
54. <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
55. Yamamoto N., Ariumi Y., Nishida N. et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene.* 2020; 758: 144944. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144944. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628976; PMCID: PMC7833925.
56. Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int.* 2021; 45(6): 1158–74. DOI: 10.1002/cbin.11572. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33590936; PMCID: PMC8014716.
57. Yung Y.L., Cheng C.K., Chan H.Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. *HLA.* 2021; 97(2): 127–32. DOI: 10.1111/tan.14135. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33179437; PMCID: PMC7898481.
58. Zheng M., Karki R., Williams E.P. et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat Immunol.* 2021; 22(7): 829–38. DOI: 10.1038/s41590-021-00937-x. Epub 2021 May 7. PMID: 33963333; PMCID: PMC8882317.
59. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics.* 2020; 28: 715–8. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>.

REFERENCES

1. Glotov O.S., Chernov A.N., Shcherbak S.G., Baranov V.S. Geneticheskie faktory riska razvitiya koronavirusnoy infektsii COVID-19. [Genetic risk factors for the development of coronavirus infection COVID-19]. *Zhurnal genetika.* 2021; 57: 878–92. (in Russian).
2. Aung A.K., Aitken T., Teh B.M. et al. Angiotensin converting enzyme genotypes and mortality from COVID-19: An ecological study. *J Infect.* 2020; 81(6): 961–5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.012. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197472; PMCID: PMC7666537.
3. Anzurez A., Naka I., Miki S. et al. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA.* 2021; 98(1): 37–42. DOI: 10.1111/tan.14256. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33734601; PMCID: PMC8251239.
4. Agwa S.H.A., Kamel M.M., Elghazaly H. et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 variant polymorphisms with the course and outcome of SARS-CoV-2 patients. *Genes.* 2021; 12: 830. <https://doi.org/10.3390/genes12060830>.
5. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(11): 10087–98. DOI: 10.18632/aging.103415. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32501810; PMCID: PMC7346072.

6. Booth A., Reed A.B., Ponzo S. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and metaanalysis. *PLoSOne*. 2021; 16(3): e0247461. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461. PMID: 33661992; PMCID: PMC7932512.
7. Verma S., Abbas M., Verma S. et al. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol*. 2021; 91: 104801. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104801. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676010; PMCID: PMC7929788.
8. Ben Shachar S., Barda N., Manor S. et al. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and Severity of COVID-19 in the Israeli Population. *J Clin Immunol*. 2021; 41(6): 1154–61. DOI: 10.1007/s10875-021-01071-x.
9. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirotta R. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive Patients: Assessment Between Symptomatic and Asymptomatic Patients: A Pilot Study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 621–9. DOI: 10.2147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347.
10. Casanova J.L., Su H.C. COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020; 181(6): 1194–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.016. Epub 2020 May 13. PMID: 32405102; PMCID: PMC7218368.
11. Cascella M., Rajnik M., Aleem A. et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Jan 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32150360.
12. Calabrese C., Annunziata A., Coppola A. et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 7: 631148. DOI: 10.3389/fmed.2020.631148. PMID: 33585520; PMCID: PMC7874110.
13. Darbeheshti F., Mahdiannasser M., Uhal B.D. et al. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol*. 2021; 31(6): e2234. DOI: 10.1002/rmv.2234. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724604; PMCID: PMC8250219.
14. D'Amico S., Tempora P., Lucarini V. et al. ERAP1 and ERAP2 Enzymes: A Protective Shield for RAS against COVID-19? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1705. DOI: 10.3390/ijms22041705. PMID: 33567739; PMCID: PMC7914632.
15. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1318: 109–18. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_7. PMID: 33973175.
16. Ebrahimi S., Ghasemi-Basir H.R., Majzoobi M.M. et al. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. *Hum Immunol*. 2021; 82(10): 719–25. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.004. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34294460; PMCID: PMC8275473.
17. Fernandez C., Rysä J., Almgren P. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018; 284(4): 377–87. DOI: 10.1111/joim.12783. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29888466; PMCID: PMC6175079.
18. Grimaudo S., Amodio E., Pipitone R.M. et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 627914. DOI: 10.3389/fcell.2021.627914. PMID: 34249902; PMCID: PMC8262646.
19. Goel R.R., Cotenko C., Caplan M. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021; 17: 349–62. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00606-1>.
20. Giammaria D., Pajewski A. Can early treatment of patients with risk factors contribute to managing the COVID-19 pandemic? *J Glob Health*. 2020; 10(1): 010377. DOI: 10.7189/jogh.10.010377. PMID: 32582439; PMCID: PMC7307801.
21. Hashemi S.M.A., Thijssen M., Hosseini S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol*. 2021; 166(8): 2089–2108. DOI: 10.1007/s00705-021-05070-6. Epub 2021 May 2. PMID: 33934196; PMCID: PMC8088757.
22. Hossein Teimouri H., Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. *J Med Microbiol Infect Dis*, 2020; 8 (2): 65–70. DOI: 10.29252/JoM-MID.8.2.65.
23. Hovhannisyan A., Madelian V., Avagyan S. et al. HLA-C*04:01 Affects HLA Class I Heterozygosity and Predicted Affinity to SARS-CoV-2 Peptides, and in Combination With Age and Sex of Armenian Patients Contributes to COVID-19 Severity. *Front Immunol*. 2022; 13: 769900. DOI: 10.3389/fimmu.2022.769900. PMID: 35185875; PMCID: PMC8850920.
24. Ishak A., Mehendale M., AlRawashdeh M.M. et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*. 2022; 836: 146674. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146674. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714803; PMCID: PMC9195407.
25. Iyer G.R., Samajder S., Zubeda S. et al. Infectivity and Progression of COVID-19 Based on Selected Host Candidate Gene Variants. *Front Genet*. 2020; 11: 861. DOI: 10.3389/fgene.2020.00861. PMID: 33101356; PMCID: PMC7500201.

26. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. *Hypertens Res.* 2003; 26(7): 547–52. DOI: 10.1291/hypres.26.547. PMID: 12924622.
27. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N. et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. *J Med Virol.* 2021; 93(10): 5947–52. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884.
28. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V. et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol.* 2003; 4(1): 69–77. DOI: 10.1038/ni875. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483210.
29. Kousathanas A., Pairo-Castineira E., Rawlik K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature.* 2022; 607(7917): 97–103. DOI: 10.1038/s41586-022-04576-6. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35255492; PMCID: PMC9259496.
30. Latini A., Agolini E., Novelli A. et al. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells. *Genes (Basel).* 2020; 11(9): 1010. DOI: 10.3390/genes11091010. PMID: 32867305; PMCID: PMC7565048.
31. Langton D.J., Bourke S.C., Lie B.A. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. *HLA.* 2021; 98(1): 14–22. DOI: 10.1111/tan.14284. Epub 2021 May 4. PMID: 33896121; PMCID: PMC8251294.
32. Lorente L., Martín M.M., Franco A. et al. Working Group on COVID-19 Canary ICU; Annex. Members of the BIOMEPOC group. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021; 45(2): 96–103. DOI: 10.1016/j.medin.2020.08.004. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32988645; PMCID: PMC7905376.
33. Lim K.H., Staudt L.M. Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(1): a011247. DOI: 10.1101/cshperspect.a011247. PMID: 23284045; PMCID: PMC3579400.
34. Littera R., Campagna M., Deidda S. et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. *Front Immunol.* 2020; 11: 605688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605688. PMID: 33343579; PMCID: PMC7746644.
35. Mahmood Z.S., Fadhil H.Y., Abdul Hussein T.A., Ad'hiah A.H. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and ACE (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients. *Meta Gene.* 2022; 31: 101014. DOI: 10.1016/j.mgene.2022.101014. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35036327; PMCID: PMC8744396.
36. Mathur R., Rentsch C.T., Morton C.E. et al. OpenSAFELY Collaborative. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet.* 2021; 397(10286): 1711–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00634-6. Epub 2021 Apr 30. Erratum in: *Lancet.* 2021. PMID: 33939953; PMCID: PMC8087292.
37. Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D., Baral S., Mercer L., Beyrer C., Honermann B., Lankiewicz E., Mena L., Crowley J.S., Sherwood J., Sullivan P.S. Assessing differential impacts of COVID-19 on black communities. *Ann Epidemiol.* 2020 ;47:37-44. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003. Epub 2020 May 14. PMID: 32419766; PMCID: PMC7224670.
38. Ma F., Yang Y., Li X. et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54685. DOI: 10.1371/journal.pone.0054685. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23358679; PMCID: PMC3554644.
39. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318(5): E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
40. Ned R.M., Yesupriya A., Imperatore G. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens.* 2012; 25(2): 209–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.182. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993364.
41. Pisanti S., Deelen J., Gallina A.M. et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 352. DOI: 10.1186/s12967-020-02515-5. PMID: 32933522; PMCID: PMC7491019.
42. Palacios Y., Ruiz A., Ramón-Luing L.A. et al. Severe COVID-19 Patients Show an Increase in Soluble TNFR1 and ADAM17, with a Relationship to Mortality. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 8423. DOI: 10.3390/ijms22168423. PMID: 34445140; PMCID: PMC8395100.
43. Rahimi P., Tarharoudi R., Rahimpour A. et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. *Virol J.* 2021; 18(1): 221. DOI: 10.1186/s12985-021-01692-z. PMID: 34775984; PMCID: PMC8590865.
44. Russo R., Andolfo I., Lasorsa V.A. et al. The *TNFRSF13C* H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. *Genes (Basel).* 2021; 12(6): 881. DOI:

- 10.3390/genes12060881. PMID: 34201032; PMCID: PMC8226789.
45. Saad H., Jabotian K., Sakr C. et al. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 1 Insertion/Deletion Genetic Polymorphism in the Risk and Severity of COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 798571. DOI: 10.3389/fmed.2021.798571. PMID: 35004773; PMCID: PMC8733297.
46. Sabater Molina M., Nicolás Rocamora E., Bendicho A.I. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PLoS One*. 2022; 17(2): e0263140. DOI: 10.1371/journal.pone.0263140. PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.
47. Srivastava A., Bandopadhyay A., Das D. et al. Genetic Association of ACE2 rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. *Front Genet*. 2020; 11: 564741. DOI: 10.3389/fgene.2020.564741. PMID: 33101387; PMCID: PMC7545580.
48. Sieron L., Lesiak M., Schisler I. et al. Functional and structural studies of toll-like 1 mutants associated with atrial-septal defect 6. *Biosci Rep*. 2019; 39(1): BSR20180270. DOI: 10.1042/BSR20180270. PMID: 30538173; PMCID: PMC6328869.
49. Smulski C.R., Eibel H. BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. *Front Immunol*. 2018; 9: 2285. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02285. PMID: 30349534; PMCID: PMC6186824.
50. Takeda M. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike protein. *Microbiol Immunol*. 2022; 66(1): 15–23. DOI: 10.1111/1348-0421.12945. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34561887; PMCID: PMC8652499.
51. Tomita Y., Ikeda T., Sato R., Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2020; 8(4): 684–94. DOI: 10.1002/iid3.358.
- Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047883; PMCID: PMC7654404.
52. Weiner J., Suwalski P., Holtgrewe M. et al. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. *EClinicalMedicine*. 2021; 40: 101099. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101099. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34490415; PMCID: PMC8410317.
53. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
54. <https://ru.wikipedia.org/wiki>.
55. Yamamoto N., Ariumi Y., Nishida N. et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020; 758: 144944. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144944. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628976; PMCID: PMC7833925.
56. Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*. 2021; 45(6): 1158–74. DOI: 10.1002/cbin.11572. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33590936; PMCID: PMC8014716.
57. Yung Y.L., Cheng C.K., Chan H.Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. *HLA*. 2021; 97(2): 127–32. DOI: 10.1111/tan.14135. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33179437; PMCID: PMC7898481.
58. Zheng M., Karki R., Williams E.P. et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat Immunol*. 2021; 22(7): 829–38. DOI: 10.1038/s41590-021-00937-x. Epub 2021 May 7. PMID: 33963333; PMCID: PMC8882317.
59. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics*. 2020; 28: 715–8. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.70.70.002

УДК 616-022.8+577.1+616-056.3+612.085.2+612.11+616.155.35+616-006

АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ОНКОЛОГИЯ?

© Екатерина Геннадьевна Слесарева², Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Татьяна Аскарровна Камилова¹, Александр Сергеевич Голота¹,
Наталья Михайловна Калинина³, Дмитрий Викторович Лантухов¹,
Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}

¹ Городская больница № 40. 197706, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б

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

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

Контактная информация: Екатерина Геннадьевна Слесарева — ассистент кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: caterinasles25@gmail.com

Для цитирования: Слесарева Е.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Калинина Н.М., Лантухов Д.В., Щербак С.Г. Аллергия или онкология? // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 16–30.

DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002>

Поступила: 01.02.2023

Одобрена: 03.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. И аллергические, и онкологические заболевания представляют собой две глобальные проблемы современной медицины, далекие от своего решения. Обе патологии являются иммуноопосредованными, но в случае аллергии имеет место гиперчувствительность вследствие срыва иммунной толерантности, а в случае онкологии заболевание развивается именно из-за иммунной недостаточности, связанной с избыточной толерантностью. Ключевым фактором роста злокачественной опухоли является формирование максимально «дружественной» среды со стороны ее микроокружения. Различные компоненты иммунитета, теоретически, должны эффективно распознавать и уничтожать клетки опухоли еще на начальных этапах ее развития, до образования клинически значимого опухолевого роста. Однако клинические исследования говорят об обратном. Различные компоненты иммунной системы (опухоль-ассоциированные макрофаги, цитокины — факторы роста, супрессорные клетки миелоидного происхождения) участвуют в патогенезе опухолевого роста, не противодействуя, а способствуя развитию новообразования, его инвазии и метастазированию. И поэтому одной из основных целей в области лечения онкологических заболеваний является разработка вмешательств, которые могут нарушить иммунологическую толерантность и остановить прогрессирование рака. Многочисленные эпидемиологические исследования предполагают обратную ассоциацию между аллергическими заболеваниями и развитием злокачественных новообразований. Немало также доказательств концепции способности клеток иммунной системы и IgE разрушать опухолевые клетки. Проводятся многочисленные исследования *in vitro*, которые «нацеливают» данный класс антител на соответствующие опухолевые антигены. Было продемонстрировано, что антитела класса IgE специфичны для сверхэкспрессированной опухоли, они превосходили любой другой класс иммуноглобулинов в отношении антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) и фагоцитоза (ADCP — antibody-dependent cell-mediated phagocytosis). И поэтому эозинофилы, тучные клетки и макрофаги в совокупности с IgE могут стать мощными противоопухолевыми эффекторами. Специфичный к опухолевым антигенам IgE вызывает эозинофил-опосре-

дованную гибель опухолевых клеток цитотоксическими механизмами. Характер влияния тучных клеток на опухоль определяется комплексом факторов. Установлено, что в зависимости от своей локализации по отношению к опухоли тучные клетки могут демонстрировать разнонаправленные эффекты. Неоднозначные свойства клеток иммунной системы, синтезируемых ими медиаторов и различных классов иммуноглобулинов привлекают внимание исследователей всего мира. Было установлено, что между наличием у пациента аллергии и риском развития некоторых видов рака (глиома, рак поджелудочной железы и детский лейкоз) прослеживается обратная зависимость. Данные проспективных исследований подтвердили также негативную ассоциацию аллергии с колоректальным раком.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия; эозинофилы; тучные клетки; макрофаги; IgE; IgG; Т-лимфоциты, В-лимфоциты; Treg; Breg; FCL.

ALLERGY OR ONCOLOGY?

© Ekaterina G. Slesareva², Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Tatyana A. Kamilova¹,
Aleksandr S. Golota¹, Natalia M. Kalinina³, Dmitry V. Lantukhov¹, Sergey G. Shcherbak^{1, 2}

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40. Borisova st., 9B, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russian Federation, 197706

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

³ All-Russian center for emergency and radiation medicine named after A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. Akademichian Lebedeva st., 4/2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Ekaterina G. Slesareva — assistant of postgraduate medical education departme.
E-mail: caterinasles25@gmail.com

For citation: Slesareva EG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Kalinina NM, Lantukhov DV, Shcherbak SG. Allergy or oncology? University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):16-30. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002>

Received: 01.02.2023

Revised: 03.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Both allergic and oncological diseases are two global problems of modern medicine, far from being resolved. Both pathologies are immune-mediated, but in case of allergy there is hypersensitivity due to a breakdown of immune tolerance, and in the case of oncology, the disease develops precisely due to immune deficiency associated with excessive tolerance. A key factor in the growth of a malignant tumor is the formation of the most “friendly” environment from its microenvironment. The various components of immunity, theoretically, should effectively recognize and destroy tumor cells even at the initial stages of its development, before the formation of clinically significant tumor growth. However, clinical studies suggest otherwise. Various components of the immune system (tumor-associated macrophages, cytokines — growth factors, suppressor cells of myeloid origin) participate in the pathogenesis of tumor growth, not counteracting, but contributing to the development of neoplasm, its invasion and metastasis. Therefore, one of the main goals in the field of cancer treatment is the development of interventions that may impair immunological tolerance and stop the progression of cancer. Numerous epidemiological studies suggest an inverse association between allergic diseases and the development of malignant neoplasms. There is also considerable evidence of the concept of the ability of cells of the immune system and IgE to destroy tumor cells. Numerous in vitro studies are being conducted that “target” this class of antibodies to the corresponding tumor antigens. It has been demonstrated that antibodies of the IgE class are specific for an overexpressed tumor, they were superior to any other class of immunoglobulins in terms of antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) and phagocytosis (ADCP — antibody-dependent cell-mediated phagocytosis). Therefore, eosinophils, mast cells and macrophages in combination with IgE can become powerful antitumor effectors. IgE specific for tumor antigens causes eosinophil-mediated death of tumor cells by cytotoxic mechanisms. The nature of the influence of mast cells on the tumor is determined by a complex of factors. It has been established that, depending on their location with respect to the tumor, mast cells may exhibit multidirectional

effects. The ambiguous properties of the cells of the immune system synthesized by mediators and various classes of immunoglobulin attract the attention of researchers around the world. It was found that between the patient's allergies and the risk of developing certain types of cancer (glioma, pancreatic cancer and childhood leukemia), an inverse relationship is observed. Also, prospective studies have confirmed a negative association of allergies with colorectal cancer.

KEY WORDS: allergy; eosinophils; mast cells; macrophages; IgE; IgG; T-lymphocytes; B-lymphocytes; Treg; Breg; FCL.

ВВЕДЕНИЕ

При аллергии иммунная система чрезмерно реагирует на безвредные для организма человека аллергены Th2-иммунным ответом и переключением В-клеток под действием цитокинов IL-4 и IL-13 на синтез IgE. В частности, ключевой метод лечения аллергии — аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — основан на восстановлении толерантности с участием регуляторных Т-клеток (Treg), IL-10 и TGF и переключением продукции антител с IgE на противовоспалительные IgG4. На ранней стадии рака иммунная система с помощью различных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета может элиминировать опухолевые клетки [6], но вскоре иницилирующие опухоль клетки (cancer-initiating cells, CiC) дают команду инфильтрирующим иммунным эффекторным клеткам поменять регуляторные фенотипы [42]. В результате в микросреде опухоли накапливаются поддерживающие ее рост Treg, В-клетки, DC и M2-макрофаги [41], которые способствуют продукции иммунорегуляторных медиаторов, таких как IL-10 и VEGF, а В-клетки могут экспрессировать альтернативные IgG4 и IgA. Именно поэтому, несмотря на присутствие во многих солидных опухолях иммунных инфильтратов, микросреда опухоли супрессирует их и предотвращает иммунный ответ, то есть формируется своеобразная толерантность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Поскольку в основе патогенеза аллергии и рака лежат иммунные процессы разной направленности, взаимоотношение этих двух состояний не могло не привлечь внимание исследователей. Оказалось, что между аллергией и риском развития некоторых видов рака (глиома, рак поджелудочной железы и лейкоз у детей) прослеживается обратная зависимость [19, 44]. Данные проспективных исследований подтверждают негативную ас-

социацию аллергии с колоректальным раком [8, 22]. Сообщается об обратной зависимости между аллергией/атопией продолжительностью не менее 10 лет и частотой развития рака мозга в когорте численностью 4,5 миллиона человек [6, 9]. Обнаружены обратные ассоциации между повышенным общим IgE или специфическими IgE и риском развития меланомы, рака молочной железы и гинекологическим раком у женщин [48].

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Состояние эпителиального барьера имеет принципиальное значение для сбалансированного иммунного ответа. Как при аллергии, так и при раке важен репертуар рецепторов клеточной поверхности эпителиальных клеток, представленных высоко- и низкоаффинными IgE Fc-рецепторами, облегчающими прохождение антигена и определяющими его представление. Эпителий также является важным источником цитокинов, модулирующих иммунный ответ. Например, внеклеточные везикулы с TGF- β 1-опосредованной иммуносупрессивной активностью, синтезируемые кишечными эпителиальными клетками, ассоциированными с молекулами адгезии, в физиологических условиях способствуют формированию оральной толерантности [24], но повышение их продукции способствует развитию воспалительных заболеваний кишечника и, возможно, прогрессированию рака.

ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилия крови и тканей является характерным признаком аллергии, но также может быть связана с различными видами рака. Прогностическое значение эозинофилии, ассоциированной с опухолью, неоднозначно. Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о противоопухолевом эффекте эозинофилов в отношении ряда солидных опухолей, таких как рак мочевого пузыря, рак желудка [30] и толстой кишки,

меланома, рак предстательной железы [17]. В одном исследовании сообщалось об отрицательной связи между увеличением числа эозинофилов в крови и риском развития колоректального рака [37].

Установлено, что эозинофилы являются «сенсорами» первой линии для генерализованного противоопухолевого иммунного ответа. Продуцируемый опухолевыми клетками хемокин CCL1 через рецептор CCR3 привлекает эозинофилы в очаг неоплазии. Во многих исследованиях обнаружены противоопухолевые эффекты типичных эозинофильных медиаторов [31]. Человеческие эозинофилы индуцируют гибель клеток рака толстой кишки *in vitro*, предположительно, с помощью рецепторов врожденного иммунитета (комплекс TCR/CD3, TLR2) и медиаторов, таких как альфа-дефенсин, TNF α , гранзим А и IL-18 [18].

Контакт с опухолевыми клетками стимулирует продукцию эозинофилами IL-18, что, в свою очередь, способствует взаимодействию эозинофилов и раковых клеток, приводящему к гибели последних. Установлено, что внутриопухолевые эозинофилы имеют решающее значение для привлечения противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов при меланоме. Кроме того, показано, что эозинофилы также могут индуцировать привлечение в инфильтрат опухоли и Treg [26].

Оказалось, что специфичный к опухолевым антигенам IgE с вовлечением цитотоксических механизмов вызывает эозинофил-опосредованную гибель опухолевых клеток [26]. При этом эозинофилы доноров, имеющих атопию, оказались более цитотоксичными. Это косвенно свидетельствует о том, что аллергические механизмы способствуют противоопухолевым процессам.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (DC) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками с уникальной способностью индуцировать дифференцировку наивных Т-клеток в опухолевые антигенспецифичные или аллергенспецифичные Т-хелперные или цитотоксические Т-лимфоциты. Представление DC антигенов является ключевой особенностью противоопухолевого иммунитета, так как приводит к образованию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (ЦТЛ), направленных против опухолевых антигенов.

В микросреде опухоли миелоидные DC приобретают толерогенные фенотипы, стиму-

лирующие преимущественно Treg, а не Т-эффекторные клетки. В результате формируется механизм избегания иммунного надзора [38], поддерживаемый TGF и IL-10. Толерогенные DC из микроокружения опухоли демонстрируют низкую экспрессию ко-стимулирующих молекул, но секретируют IL-10 и низкие уровни IL-12.

Иммуносупрессивные свойства DC могут быть преобразованы воспалительными сигналами. IgE-опосредованная антигенная активация DC является особенно мощным механизмом инициации первичных ответов Т-клеток, не индуцирующим IL-10 и гасящим индуцированную LPS продукцию IL-12 [36]. Если DC доноров с атопией обработать IL-10, происходит либо подавление индуцированного аллергеном Th2-специфического ответа, либо конверсия Т-клеток в Treg [20].

Обнаружен IgE-опосредованный путь перекрестной презентации, который приводит к праймированию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) с растворимым антигеном в необычно низкой дозе и сопровождается продукцией дендритными клетками IL-12. Эксперименты по пассивной иммунизации и вакцинации на основе DC подтвердили, что перекрестная презентация, опосредованная IgE, значительно повышает противоопухолевый иммунитет и даже индуцирует иммунологическую память *in vivo*. Было отмечено, что DC, активированные комплексом антигена с IgE, специфичными к PSA (prostate-specific antigen) или онкопротеину HER2/neu, индуцировали усиленную активацию CD4 и CD8 Т-клеток *in vitro* по сравнению с антигенсвязанным IgG1 [12].

Интересно, что IL-4 эффективно ослабляет IgE-опосредованную перекрестную презентацию, предотвращая чрезмерный ответ ЦТЛ во время аллергии по механизму обратной связи.

Таким образом, презентация антигена толерогенными DC полезна при лечении аллергии, но может быть нежелательна при раке, так как потенциально способна привести к ослаблению противоопухолевых реакций Т-клеток.

МАКРОФАГИ

В зависимости от тканевого окружения и воздействия внешних факторов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» M1, либо «противовоспалительный» M2 фенотип.

Провоспалительный фенотип M1 макрофагов активируется IFN γ , LPS и другими лигандами TLR. Они продуцируют ряд провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-18, TNF- α) и большее количество воспалительного белка макрофагов 1 α (MIP-1 α) по сравнению с фенотипом M2, а также вырабатывают значительное количество NO за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Появление M1-макрофагов наблюдается при обострении болезней легких и ремоделировании дыхательных путей при аллергической астме. Наличие M1-макрофагов в микроокружении опухоли связано с повышением выживаемости больных раком.

M2-макрофаги включают в себя различные фенотипы активации: M2a, M2b и M2c.

M2a активируются IL-4 и IL-13, и степень их активации положительно коррелирует с тяжестью воспаления дыхательных путей при аллергической астме. Основные функции M2a-макрофагов состоят в активации Th2-реакций, привлечении эозинофилов, стимуляции роста соединительной ткани. При раке низкий коэффициент M1/M2a ассоциирован с плохим прогнозом при различных злокачественных новообразованиях.

M2b и M2c участвуют в иммунной регуляции, ремоделировании тканей, ангиогенезе и прогрессировании опухоли.

M2b индуцируются IgG-иммунными комплексами и LPS. Их функции заключаются в подавлении и регуляции воспалительных и иммунных реакций, и также активации Th2-ответа. Ингибирующий IgG-рецептор Fc γ RIIb (CD32) является критически важным компонентом сигнальной трансдукции и активации экспрессии IL-10 и CCL1, а также подавления экспрессии IL-12. Для поддержания фенотипа M2b решающее значение имеет секреция CCL1 [2].

M2c индуцируются глюкокортикоидами, TGF и IL-10 и поддерживают индукцию Treg, присутствие которых в опухолях коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом.

Вместе с тем было установлено, что опухолеассоциированные макрофаги (tumour-associated macrophages, TAM) отличаются от обычных моноцитов, циркулирующих в крови. Под влиянием хемокинов и цитокинов, секретируемых опухолью, их транскрипционные профили отличаются от обычных макрофагов M1 или M2 [4].

TAM привлекаются в опухоль несколькими провоспалительными молекулами, таки-

ми как хемокины (CC motif chemokine ligand) CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, а также VEGF, трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и колониестимулирующие факторы (GM-CSF и M-CSF), и характеризуются высокой экспрессией CCL2, CCL5, IL-10, MGL1, dectin-1, CD81, VEGF-A, CD163, CD68, CD206, аргиназы-1 (Arg-1), нитрооксидсинтазы-2 (NOS2), MHC-II и фагоцитарного рецептора A [4].

TAM отличаются большой гетерогенностью, зависящей от фенотипа M1/M2, типа опухоли, стадии прогрессирования и локализации в опухолевой ткани [15]. В нормоксических областях TAM демонстрируют M1-подобный фенотип CD206^{low}MHCII^{hi}; в гипоксических — M2-подобный фенотип CD206^{hi}MHCII^{low} [4].

Установлено, что иммунные комплексы или перекрестное связывание с противоопухолевыми IgE-антителами могут поляризовать моноциты и макрофаги с презентацией CD80 и усилением продукции ими провоспалительного медиатора TNF α . В дальнейшем TNF α может стимулировать продукцию как моноцитами, так и опухолевыми клетками макрофагального хемоаттрактантного белка MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1) и инициировать рекрутирование макрофагов в опухолевую ткань. Такой макрофагальный TNF α /MCP-1 сигналинг описан при IgE-опосредованной реакции макрофагов на паразиты и определяет уровень IgE-антител. Более того, TAM могут экспрессировать рецепторы для IgE и IgG, позволяя антителам участвовать в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности/фагоцитозе (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity / phagocytosis, ADCC/ADCP). Показано присутствие IgG4-позитивных клеток в нескольких опухолевых средах, возможно, привлеченных взаимодействием CCL1–CCR8. CCL1 продуцируют только макрофаги M2b, которые поддерживают васкуляризацию и способствуют образованию опухолевой Th2-микроокружения [34].

Таким образом, блокирование провоспалительных M1 или противовоспалительных M2-макрофагов может приводить к противоположным эффектам при раке и аллергии.

ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC) характеризуются тем, что выполняя вспомогательные функции, свойственные Т-клеточным популя-

циям, не экспрессируют специфические антигенные рецепторы. ILC классифицируются на 3 группы.

Группа ILC1 фенотипически подобна Th1. Клетки, входящие в нее, отличаются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и в ответ на стимуляцию IL-12, IL-15 и IL-18 синтезируют IFN γ и TNF α , которые, в свою очередь, поляризуют другие иммунные клетки (например, M1-макрофаги) в воспалительный фенотип. Кроме того, IFN γ и TNF α играют важную роль в индукции иммуносупрессивного фенотипа иммунных клеток, в продукции противовоспалительных цитокинов и образовании метастазов [28].

К этой группе относятся также NK-клетки, являющиеся основной популяцией ILC с противоопухолевым потенциалом.

ILC2 стимулируются эпителиальными клетками (через IL-33, IL-25, TSLP) или тучными клетками (через IgE-опосредованное высвобождение эйкозаноидов) с последующей продукцией цитокинов Th2 [29]. ILC2 определяются по продукции Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и экспрессии транскрипционного фактора GATA-3.

С одной стороны, ILC2 участвуют в инициации аллергического воспаления и в его усилении путем взаимодействия с другими иммунными клетками. Кроме того, IL-5 стимулирует цитотоксический ответ эозинофилов, противоопухолевую реакцию и подавление метастазов.

С другой стороны, ILC2 подавляются IL-33, продуцируемый тучными клетками, которые подавляют ILC2 через экспансию Treg. При раке секретируемый макрофагами IL-33 стимулирует ILC2 и секрецию ими цитокинов IL-13 и IL-5. Также ILC2 способны формировать иммуносупрессивную опухолевую микросреду путем секреции амфирегулина (одного из лигандов рецептора эпидермального фактора роста EGFR).

ILC3 отвечают на IL-1 β и IL-23 продукцией IL-17A и IL-22 и экспрессируют транскрипционный фактор ROR γ t (контролирующий дифференцировку IL-17-продуцирующих Т-хелперов Th17). Установлено, что у пациентов с колоректальной карциномой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, более активно продуцируют IL-22, а концентрация данного цитокина в раковой ткани была значительно выше, чем в непораженных тканевых срезах тех же пациентов [8, 27].

Кроме этого, ILC3 могут индуцировать толерантность путем усиления секреции IL-10 и ретиноевой кислоты дендритными клетками

при стимуляции микробиотой и макрофагами или путем обеспечения Т-клеточной толерантности через экспрессию антигенов МНС класса II в отсутствие ко-стимулирующих молекул [10].

Таким образом, среди типов ILC именно ILC3 могут способствовать росту опухоли и толерантности к ней.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

CD8⁺ Т-лимфоциты и клетки Th1 играют центральную роль в элиминации опухолевых клеток иммунной системой. Th1-клетки продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ), который опосредует противоопухолевую активность несколькими механизмами, включая активацию макрофагов, усиление процессинга и презентации антигенов и ингибирование ангиогенеза.

Две молекулы контрольных точек: CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и PD-1 (programmed cell death protein 1) играют ключевую роль в ограничении активации Т-клеток и индукции иммунологической толерантности, внося свой вклад в иммуносупрессивность среды при раке несколькими механизмами:

- 1) они ограничивают рекрутирование, активацию и пролиферацию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток;
- 2) их эффекты усиливаются опухолевыми клетками, экспрессирующими CTLA-4 или PD-1-лиганд (PD-1L) [39].

Роль Th2-клеток в раке противоречива. При некоторых опухолях, включая рак молочной железы, желудка и поджелудочной железы, Th2-клетки и их цитокины (IL-4, IL-13) способствуют прогрессированию опухоли.

Кроме того, Th2-клетки и их цитокины могут играть в противоопухолевом иммунитете и защитную роль. Показано, что тимусный стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) блокирует ранний канцерогенез молочной железы путем индукции Th2-клеток [13], а также может ингибировать рак толстой кишки, индуцируя апоптоз раковых клеток. TSLP и клетки Th2 опосредуют резистентность к канцерогенезу у мышей с дефектом эпидермального барьера [9].

В совокупности эти данные подтверждают потенциальную роль Th2-ответа в противоопухолевом IgE-иммунном надзоре, а изучение иммунных ответов Th2-типа при раке может предложить новые подходы для будущего терапевтического вмешательства.

Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ

У больных раком Т-регуляторные клетки (Treg) вносят существенный вклад в формирование иммуносупрессивной опухолевой микросреды. Большое число инфильтрирующих опухоль Treg ассоциировано с плохим прогнозом при многих раковых заболеваниях, включая рак яичников, поджелудочной железы, легких, глиобластома и меланому [49].

Treg-лимфоциты синтезируют цитокины IL-10, TGF и IL-35, ингибирующие Th1-ответ и снижающие активность макрофагов. Они вызывают цитотоксичность эффекторных клеток посредством секреции гранзимов А и В, прямое таргетирование DC посредством ингибирования молекул PD-1 и CTLA-4 и метаболическое разрушение эффекторных клеток (CD25, цАМФ, CD39 и CD73) [46].

Установлено, что для формирования пероральной толерантности FoxP3⁺-индуцированные Treg (iTreg) являются обязательными, тогда как естественные (FoxP3⁺) nTreg из тимуса не играют существенной роли. Предполагается, что именно iTreg участвуют в контроле Th2-ответа слизистой оболочки в микроокружении опухоли, поскольку благодаря экспрессии FoxP3 в низкогликозной, богатой лактатом опухолевой среде iTreg обладают метаболическим преимуществом [1].

Накопление Treg в опухолях может происходить либо путем их рекрутирования рядом хемокинов (CCL-17, CCL-22, CCL-5, CCL-28), либо в результате превращения из обычных Т-клеток при стимуляции высокими локальными уровнями цитокина, таких как TGFβ [7].

TH2-АССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ РАКЕ

Понимание роли различных классов иммуноглобулинов в биологии рака все еще ограничено. IgG-антитела являются преобладающим классом антител в пассивной иммунотерапии. Микроокружение опухоли может специфически способствовать выработке изотипов иммуноглобулинов, таких как IgG4. Кроме того, свободные легкие цепи IgG и IgE тучных клеток могут подавить развитие опухоли *in vivo*. Злокачественные клетки могут уклоняться от гуморальных иммунных реакций и противодействовать противоопухолевым эффекторным функциям терапевтических IgG-антител путем стимуляции специфических фенотипов лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль, и индукции повышенной экспрессии ингибирующих Fc-рецепторов.

Предварительное исследование показало, что как IgE, так и IgG4, специфичные к двум из трех антигенов опухоли, повышены у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми добровольцами. Противораковые средства, такие как алкилирующие агенты и химиотерапия на основе гормонов, влияют на уровни циркулирующего общего и специфического IgE, однако характер влияния на клиническое течение заболевания требует дальнейших исследований [5].

Интересно, что IgE-антитела, выделенные из периферической крови у пациентов с раком поджелудочной железы, опосредуют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) против раковых клеток [16]. Более того, повышенные уровни поликлонального IgE у индивидов-неаллергиков напрямую коррелируют с более низкой заболеваемостью и более высокой выживаемостью при множественной миеломе [33, 35]. В совокупности эти исследования указывают на важную роль Th2-ассоциированных антител в иммунном надзоре за опухолью.

Как часть индукции толерантности, АСИТ коррелирует с усиленными ответами регуляторных Т-, В-клеток [42] и DC — всех потенциальных источников иммуномодулирующего цитокина IL-1. Классическим признаком АСИТ является индукция аллерген-специфического IgG1 и противовоспалительного IgG4.

Аллерген-специфичные IgG могут:

- 1) действовать как блокирующие антитела, улавливающие аллергены до перекрестной сшивки аллерген-специфического IgE;
- 2) взаимодействовать с ингибирующим рецептором IgG FcγRIIb и подавлять IgE-опосредованный сигналинг;
- 3) способствовать дифференцировке толерогенных макрофагов M2b.

Хотя исследование иммунной толерантности при аллергии обеспечило некоторый прогресс, неясно, какой из этих механизмов может приводить к толерантности и какие специфические биомаркеры можно использовать для прогнозирования клинического ответа на АСИТ.

В-КЛЕТКИ И В-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ

Роль В-клеток при раке изучена недостаточно.

Инфильтрирующие опухоль В-клетки (tumour-infiltrating B cells, TiBC) обнаружены в солидных злокачественных новообразованиях.

ях человека, включая меланому, рак молочной железы, яичника, шейки матки, колоректальный и немелкоклеточный рак легких [21]. Как и при аллергии, TiBC демонстрируют антиген-индуцированную экспансию и соматическую гипермутацию, что подразумевает активное аффинное созревание *in situ* в опухолевой ткани [45].

TiBC были обнаружены в непосредственной близости к Т-клеткам FoxP3+ при меланоме и некоторых других типах опухолей [44]. Установлено, что их присутствие в третичных лимфоидных структурах связано с лучшим прогнозом при разных типах рака. Повышенная выживаемость наблюдалась, когда в тех же опухолях были обнаружены клетки CD8+, что указывает на синергизм между Т- и В-клетками и индукцию адаптивного иммунного ответа.

Противоопухолевый эффект TiBC может быть опосредован несколькими механизмами:

- 1) активностью антител, продуцированных TiBC;
- 2) цитотоксичностью секретируемых В-клетками медиаторов;
- 3) иммуномодуляцией других TIL и стимуляцией антигенной презентации.

В-регуляторные клетки (Breg) участвуют в формировании аллергической толерантности с помощью IL-10-зависимых и IL-10-независимых механизмов. При раке Breg могут функционировать аналогичным образом, чем способствуют иммунной толерантности или потенцированию реакции Treg, приводящих к прогрессированию опухоли [47].

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки являются не только ключевыми эффекторными клетками в развитии аллергического воспаления, но и принимают участие в формировании и прогрессировании опухолей [11]. В последнем случае роль их противоречива и зависит во многом от типа опухоли, стадии ее развития, фенотипической пластичности тучных клеток и их расположения по отношению к опухолевым клеткам.

Как правило, наличие тучных клеток в опухоли ассоциировано с плохим прогнозом. Предполагается, что они могут способствовать формированию иммуносупрессивной микросреды опухоли и тем самым препятствовать защитному противоопухолевому иммунитету. Кроме того, отмечена способность тучных клеток стимулировать рост опухоли, индуцируя ангиогенез и ремоделирование тканей в ее микроокружении.

Микросреда опухоли содержит целый ряд хемоаттрактантов, привлекающих к ней тучные клетки: фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), хемокины, простагландины, лейкотриены, гистамин и остеоопонтин. Стимулированные SCF тучные клетки продуцируют матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), действие которой дополнительно облегчает привлечение тучных и других клеток в опухоль, а также еще более увеличивает продукцию SCF опухолью по принципу обратной связи. Экспериментально установлено, что влияние MMP-9 тучных клеток необходимо и достаточно для стимулирования роста подкожно имплантированных клеток аденокарциномы предстательной железы [35].

Туморогенный потенциал тучных клеток увеличивается при ко-стимулировании их опухолевым SCF и лигандом Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), ингибирующими деградацию тучных клеток, но стимулирующими продукцию и секрецию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и интерлейкина-10 (IL-10). Наряду с VEGF широкой ангиогенной и митогенной активностью обладает фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2).

Инфильтрация тучными клетками, сопровождающаяся активацией MMP-9 и ангиогенным переключением в предраковых поражениях, обычно локализуется вблизи клеток, располагающихся у микрососудов и экспрессирующих CD31+ (молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов (PECAM-1)).

Тучные клетки способны индуцировать инфильтрацию опухоли супрессорными миелоидными клетками (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) и продукцию ими IL-17, который, в свою очередь, привлекает Treg, усиливает их супрессорную функцию и продукцию IL-9, что в конечном итоге повышает выживаемость внутриопухолевых тучных клеток. Следует отметить также способность IL-17 усиливать ангиогенез, что прогностически неблагоприятно при раке желудка [44].

Доказано, что тучные клетки также способствуют опухолевой инвазии и ангиогенезу посредством действия гистамина на рецепторы H1, H2 и H4 [43].

Характер влияния тучных клеток на опухоль определяется комплексом факторов [25]. Установлено, что в зависимости от своей локализации по отношению к опухоли тучные клетки могут демонстрировать разнонаправ-

ленные эффекты. Например, тучные клетки, расположенные рядом с раковой опухолью предстательной железы, стимулируют, в то время как внутриопухолевые тучные клетки, напротив, ограничивают ангиогенез и рост неоплазии [48]. Влияние тучных клеток на опухоль зависит также от состояния опухолевой микросреды, включая локальный pH и кислородное напряжение, а также от степени их активации.

Известно, что активированные тучные клетки секретируют большое количество предварительно накопленных и вновь синтезированных медиаторов, которые могут стимулировать рост опухоли. Кроме того, они экспрессируют на своей поверхности ряд молекул, контакт которых с клетками-мишенями ингибирует дальнейшую активацию эффекторных клеток и поляризует их к индукции толерантности. Например, экспрессия на тучных клетках мембранных белков PD-L1 или PD-L2 может ингибировать активацию Т-клеток в опухолевой микросреде. Культивирование тучных клеток вместе с незрелыми дендритными клетками стимулирует экспрессию ими PD1 и программирует дендритные клетки к индукции регуляторных Т-клеток, поддерживающих толерогенность [40].

Тучные клетки могут также подавлять развитие противоопухолевых иммунных реакций, стимулируя Treg-опосредованную супрессию опухолевой микросреды [49].

Вместе с тем показано, что проопухолевые эффекты тучных клеток можно отменить путем их таргетирования с целью разрушения опухоли. В мышинной модели аллотрансплантации дегрануляция тучных клеток с помощью перекрестного связывания IgE с FcεRI клеточной поверхности приводила к нарушению функций клеток Treg и острой деструкции тканей, опосредованной CD4⁺ и CD8⁺ клетками [14]. Кроме того, было продемонстрировано, что тучные клетки человека способны непосредственно индуцировать гибель клеток лимфомы *in vitro* при инкубации с анти-CD20 IgE-антителами. Полученные данные указывают на потенциальную возможность использования их в иммунотерапии.

Обнаружение дегранулированных тучных клеток вблизи погибающих опухолевых клеток подтверждает их цитотоксическую активность, а присутствие таких клеток в инвазивных карциномах молочной железы коррелирует с лучшим прогнозом.

Установлено, что при колоректальном раке, мезотелиоме, раке молочной железы, крупно-

клеточной В-лимфоме и немелкоклеточном раке легкого высокая плотность тучных клеток связана с благоприятными прогнозами.

Несмотря на свои провоспалительные функции, тучные клетки могут играть важную роль в индукции иммунной толерантности. Некоторые их медиаторы могут стимулировать рост опухоли (например, гистамин, фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), IL-8) и неоваскуляризацию (например, VEGF, гепарин, TGFβ), а также могут ограничивать ответы Т-клеток.

Кроме того, тучные клетки могут секретировать медиаторы, губительные для опухоли, индуцирующие остановку роста и апоптоз клеток (TNFα, IFNγ), привлекать в очаг воспаления лейкоциты (IL-8, TNFα) и ингибировать метастазы (хондроитинсульфат). Ферменты химаза и триптаза, содержащиеся в гранулах тучных клеток, тоже могут оказывать разнонаправленное действие.

Гистамин способен оказывать влияние на различные иммунные клетки через рецептор гистамина второго типа (H2), вызывая усиленную мобилизацию DC, снижение цитолитической активности NK-клеток и модификацию MDSC. В эксперименте показано, что ранитидин, антагонист H2-рецептора, может ингибировать развитие рака молочной железы и его метастазирование в легкие.

Тучные клетки могут секретировать ряд цитокинов и медиаторов, обладающих иммуносупрессорной активностью: IL-10 и TGFα, триптофангидроксилазу-1 (thp-1) и амфирегулин [50]. Дефицит thp-1 в тучных клетках приводит к замедленной кинетике роста опухоли. Точный механизм, с помощью которого thp-1 регулирует иммунные ответы, остается неясным. В отношении амфирегулина известно, что он активирует экспрессию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), функцию Treg и местную иммуносупрессию в опухолевой микросреде.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ХЕМОКИНЫ

Ключевую роль в установлении иммунной толерантности играют цитокины IL-10 и TGF. Их продукция различными типами клеток желательна при аллергии, но нежелательна при раке.

Например, CCL1 представляет собой хемокин, экспрессируемый после взаимодействия FcγRIIb и LPS или стимуляции IL-1 моноцитами, и особенно субпопуляцией ту-морогенных M2b-макрофагов. CCL1 может

потенцироваться экспрессией его рецептора CCR8 на клетках Treg CCR8⁺ FoxP3⁺ и осью CCL1:CCR8 в иммунной регуляции.

Роль оси CCL5:CCR5, а также других рецепторов CCL5, CCR1 и CCR3 и лигандов CCR5, CCL3 и CCL4 в прогрессировании рака вызывает в последнее время большой интерес. В зависимости от опухолевой среды CCL5 может принимать участие как в противоопухолевой адьювантности, так и в канцерогенезе. Внутритропуховые супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) могут опосредовать привлечение Treg посредством секреции CCL3, CCL4 и CCL5, действующих на CCR5 [43]. Специфические индивидуализированные вмешательства на CCR5, экспрессируемые опухолевыми клетками или стромальными клетками опухолей, приводили к противоопухолевым эффектам. Интересно, что CCL5 и CCR5 участвуют в иммунной толерантности и при привлечении и активации MDSC [45]. Эта ось CCL5:CCR5/MDSC может служить важной связью между аллергией и раком.

Примером является ассоциация между пищевой аллергией и развитием колоректального рака через опосредованное тучными клетками рекрутирование MDSC [46]. Таким образом, в то время как острые аллергические реакции через системы цитокинов и хемокинов должны стимулировать иммунную систему и повышать противоопухолевый надзор, любое длительное хроническое воспаление поддерживает развитие опухоли.

Белок врожденного иммунитета липокалин-2 (LCN2, NGAL) активируется при различных типах рака и предложен в качестве биомаркера неоплазии [23, 32]. LCN2 связывает железо с образованием хелатирующих соединений и в этом качестве участвует в многочисленных процессах, включая врожденный иммунитет и апоптоз. Он также может образовывать комплексы с матриксной металлопептидазой-9 (MMP9), которая сама по себе является прогностическим фактором при нескольких типах рака. Повышенный уровень железа повышает риск развития рака, и LCN2 как участник гомеостаза железа тоже активирован в различных раковых опухолях [47].

При аллергии, наоборот, наблюдается снижение содержания LCN2 и сывороточного железа. Некоторые экзогенные антигены имеют поразительное структурное сходство с человеческим LCN2 [49], что указывает на потенциальную возможность связывания железа

эндогенным LCN2 и его иммуномодулирующие способности.

РЕПЕРТУАР IGE И IGG ПРИ АЛЛЕРГИИ И РАКЕ

Репертуар иммуноглобулинов при раке изучен недостаточно. Обследование пациентов с множественной миеломой не только подтвердило моноклональность клеток опухоли, ранее наблюдавшаяся при обычном секвенировании, но и продемонстрировало некоторые подводные камни в технологии массового параллельного секвенирования. В исследовании В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ALL) отслеживали клональную диверсификацию злокачественных клеток и обнаружили, что значительное количество небольших субклонов, присутствовавших при постановке диагноза, вновь появилось при рецидиве наряду с доминирующим клоном [3].

Анализ репертуара иммуноглобулинов с помощью секвенаторов нового поколения может в будущем обеспечить богатый источник информации, касающейся иммунобиологии и иммунотерапии как при аллергии, так и при раке.

Свободные легкие цепи (free light chains, FLC). Свободные легкие цепи (FLC) продуцируются и секретируются избыточно по отношению к тяжелым цепям иммуноглобулина при синтезе тетрамерных иммуноглобулинов плазматическими клетками и могут быть обнаружены во всех биологических жидкостях. Значительное повышение FLC наблюдается при многих хронических воспалительных заболеваниях, включая аллергические заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, диабет и рак [29]. FLC может индуцировать воспалительные реакции посредством антигенспецифичной активации тучных клеток, а также уменьшать апоптоз нейтрофилов и стимулировать высвобождение ими IL-8. Экспрессия FLC является биомаркером неблагоприятного прогноза рака молочной железы. В модели доклинической меланомы дополнительно продемонстрировано, что FLC-индуцированная активация тучных клеток стимулирует онкогенез. Поскольку FLC обнаружены в стромальных тканях большого числа опухолей человека, можно предположить, что они способствуют росту и прогрессированию рака.

Экспрессия рецептора IgE на иммунных и эпителиальных клетках. В зависимости от природы и распределения рецепторов IgE

могут выполнять различные функции. Известен вклад галектина-3 в прогрессирование опухоли и развитие метастазов, тогда как галектин-9, по-видимому, оказывает антипролиферативные эффекты. FcεRI (α2) показал мембранную и цитоплазматическую экспрессию в эпителиальных клетках кишечника, экспрессию α-цепи FcεRI обнаружили также в клетках Панета у пациентов с раком проксимальной толстой кишки. Аналогичное распределение можно было наблюдать в тканях у пациентов с воспалением желудочно-кишечного тракта, тогда как у здоровых экспрессии не наблюдалось.

Важно отметить, что экспрессирующиеся на клеточной поверхности IgE-связывающие структуры могут иметь различные эффекторные функции по сравнению с их секретируемыми при раке формами, такими как растворимая цепь FcεRIα и галектин-3, что может иметь ключевое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в исследованиях иммунотерапии вакцинами аллергенов и иммунологии рака, свидетельствуют о том, что одни и те же ключевые иммунные клетки участвуют в индукции иммунной толерантности при аллергии и при раке.

DC, а также другие клетки, включая тучные, могут не только играть ключевую роль в CTLA-4 и PD-1 опосредованной активации Treg при аллергии, но и участвовать в формировании мощной иммунной супрессии, подавляющей рост клеток раковой опухоли.

Противоопухолевые антиген-специфичные IgE могут нарушать DC-опосредованную толерантность, а также способствуют реполяризации макрофагов в фенотип, стимулирующий противоопухолевый ответ.

Treg и Breg через IL-10 и другие молекулы, возможно, способны влиять на иммуносупрессивную микросреду опухоли, при этом они могут быть стимулированы триггерами окружающей среды. Тучные клетки и эозинофилы экспрессируют молекулы клеточной поверхности, которые при контакте с клетками-мишенями могут поляризовать эти клетки в толерантные фенотипы. Тучные клетки одновременно стимулируют опухолевый рост с помощью таких факторов, как гистамин или NGF, и супрессируют T-клеточный ответ. IL-10 и TGFα, CCL1 и CCL5 и их рецепторы CCR8 и CCR5 могут поддерживать индукцию толерантности. Контрастные иммунные эф-

фекты отдельных молекул иллюстрируются повышением уровня LCN2 при раке и снижением при аллергии.

В отличие от аллергии, мало известно о специфичности иммуноглобулинов при раке, но анализ репертуара с помощью секвенаторов нового поколения обеспечит в будущем источник информации об их свойствах.

Необходимо объединить знания в области аллергологии и онкологии для разработки оптимальных моделей *in vivo*. Возможно, изучение параллелей между механизмами толерантности при аллергии и раке может привести к лучшему пониманию обеих патологий и появлению новых возможностей в терапии данных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Angelin A., Gil-de-Gomez L., Dahiya S. et al. Foxp3 reprograms T Cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab.* 2017; 25: 1282–93.
2. Asai A., Nakamura K., Kobayashi M. et al. CCL1 released from M2b macrophages is essentially required for the maintenance of their properties. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92: 859–67.

3. Bashford-Rogers R.J., Nicolaou K.A., Bartram J. et al. Eye on the B-ALL: B-cell receptor repertoires reveal persistence of numerous B-lymphoblastic leukemia subclones from diagnosis to relapse. *Leukemia*. 2016; 30: 2312–21.
4. Beyer M., Mallmann M.R., Xue J. et al. High-resolution transcriptome of human macrophages. *PLoS One*. 2012; 7: e45466.
5. Bluth M.H. IgE and chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61: 1585–90.
6. Cahoon E.K., Inskip P.D., Gridley G., Brenner A.V. Immunerelated conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br. J. Cancer*. 2014; 110: 1825–33.
7. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T-cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines*. 2016; 4: e28.
8. Chen X., Churchill M.J., Nagar K.K. et al. IL-17 producing mast cells promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a mouse allergy model of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 6: 32966–79.
9. Cipolat S., Hoste E., Natsuga K. et al. Epidermal barrier defects link atopic dermatitis with altered skin cancer susceptibility. *eLife*. 2014; 3: e01888.
10. Cortez V.S., Robinette M.L., Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr. Opin. Immunol*. 2015; 32: 71–7.
11. Dalton D.K., Noelle R.J. The roles of mast cells in anticancer immunity. *Cancer Immunol. Immunother*. 2012; 61: 1511–20.
12. Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R. et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61: 991–1003.
13. Demehri S., Cunningham T.J., Manivasagam S. et al. Thymic stromal lymphopoietin blocks early stages of breast carcinogenesis. *J. Clin. Invest*. 2016; 126: 1458–70.
14. De Vries V.C., Wasiuk A., Bennett K.A. et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am. J. Transplant*. 2009; 9: 2270–80.
15. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. *Cancer Microenviron*. 2011; 4: 141–54.
16. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibodydependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2008; 153: 401–9.
17. Gatault S., Legrand F., Delbeke M. et al. Involvement of eosinophils in the antitumor response. *Cancer Immunol. Immunother*. 2012; 61: 1527–34.
18. Gatault S., Delbeke M., Driss V. et al. IL-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity against a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1. *J. Immunol*. 2015; 195: 2483–92.
19. Gould H.J., Takhar P., Harries H.E. et al. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. *Trends in Immunology*. 2006; 27: 446–52.
20. Gordon J.R., Ma Y., Churchman L. et al. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Front Immunol*. 2014; 5(7): 1–19.
21. Groot Kormelink T., Powe D.G., Kuijpers S.A. et al. Immunoglobulin free light chains are biomarkers of poor prognosis in basal-like breast cancer and are potential targets in tumor-associated inflammation. *Oncotarget*. 2014; 5: 3159–67.
22. Jacobs E.J., Gapstur S.M., Newton C.C. et al. Hay Fever and asthma as markers of atopic immune response and risk of colorectal cancer in three large cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013; 22: 661–9.
23. Jensen-Jarolim E., Pacios L.F., Bianchini R. et al. Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. *Allergy*. 2016; 71: 286–94.
24. Jiang L., Shen Y., Guo D. et al. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance. *Nat. Commun*. 2016; 7: e13045.
25. Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am. J. Pathol*. 2010; 177: 1031–41.
26. Karagiannis S.N., Bracher M.G., Hunt J. et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J. Immunol*. 2007; 179: 2832–43.
27. Kirchberger S., Royston D.J., Boulard O. et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J. Exp. Med*. 2013; 210(5): 917–31.
28. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Immunology*. 2010; 185(4): 2273–84.
29. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J. Immunol*. 2010; 185(12): 7443–51.
30. Liu X., Jin H., Zhang G. et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. *PLoS One*. 2014; 9: e106834.
31. Lotfi R., Kaltenmeier C., Lotze M.T., Bergmann C. Until death do us part: necrosis and oxidation promote the tumor microenvironment. *Transfus. Med. Hemother*. 2016; 43: 120–32.
32. Makris K., Rizos D., Kafkas N., Haliassos A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new bio-

- marker in laboratory medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50: 1519–32.
33. Matta G.M., Battaglio S., Dibello C. et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5348–54.
 34. Miyatani K., Saito H., Murakami Y. et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch.* 2016; 468: 549–57.
 35. Pittoni P., Tripodo C., Piconese S. et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res.* 2011; 71: 5987–97.
 36. Platzer B., Elpek K.G., Cremasco V. et al. IgE/FcεRI-mediated antigen cross-presentation by dendritic cells enhances anti-tumor immune responses. *Cell Rep.* 2015; e02.015.
 37. Prizment A.E., Anderson K.E., Visvanathan K., Folsom A.R. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20: 1861–4.
 38. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front Immunol.* 2015; 6: 569.
 39. Robainas M., Otano R., Bueno S., Ait-Oudhia S. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. *Onco. Targets Ther.* 2017; 10: 1803–7.
 40. Rodrigues C.P., Ferreira A.C., Pinho M.P. et al. Tolerogenic IDO (+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells. *Front Immunol.* 2016; 7: 9.
 41. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: e816460.
 42. Schatton T., Schutte U., Frank M.H. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. *Methods Mol. Biol.* 2016: 1–12.
 43. Schlecker E., Stojanovic A., Eisen C. et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T-cells favoring tumor growth. *J. Immunol.* 2012; 189: 5602–11.
 44. Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 1493–1510.
 45. Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. CCR5 in recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells in melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66: 1015–23.
 46. Wawrzyniak M., O'Mahony L., Akdis M. Role of regulatory cells in oral tolerance. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9: 107–15.
 47. Wen C.P., Lee J.H., Tai Y.P. et al. High serum iron is associated with increased cancer risk. *Cancer Res.* 2014; 74: 6589–97.
 48. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H. et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *OncoImmunology.* 2016; 5: e1154250.
 49. Yang Z., Zhang B., Li D. et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. *PLoS One.* 2010; 5: e8922.
 50. Zaiss D.M., van Loosdregt J., Gorlani A. et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor. *Immunity.* 2013; 38: 275–84.

REFERENCES

1. Angelin A., Gil-de-Gomez L., Dahiya S. et al. Foxp3 reprograms T Cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab.* 2017; 25: 1282–93.
2. Asai A., Nakamura K., Kobayashi M. et al. CCL1 released from M2b macrophages is essentially required for the maintenance of their properties. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92: 859–67.
3. Bashford-Rogers R.J., Nicolaou K.A., Bartram J. et al. Eye on the B-ALL: B-cell receptor repertoires reveal persistence of numerous B-lymphoblastic leukemia subclones from diagnosis to relapse. *Leukemia.* 2016; 30: 2312–21.
4. Beyer M., Mallmann M.R., Xue J. et al. High-resolution transcriptome of human macrophages. *PLoS One.* 2012; 7: e45466.
5. Bluth M.H. IgE and chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61: 1585–90.
6. Cahoon E.K., Inskip P.D., Gridley G., Brenner A.V. Immunorelated conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br. J. Cancer.* 2014; 110: 1825–33.
7. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T-cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines.* 2016; 4: e28.
8. Chen X., Churchill M.J., Nagar K.K. et al. IL-17 producing mast cells promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a mouse allergy model of colorectal cancer. *Oncotarget.* 2015; 6: 32966–79.
9. Cipolat S., Hoste E., Natsuga K. et al. Epidermal barrier defects link atopic dermatitis with altered skin cancer susceptibility. *eLife.* 2014; 3: e01888.
10. Cortez V.S., Robinette M.L., Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr. Opin. Immunol.* 2015; 32: 71–7.
11. Dalton D.K., Noelle R.J. The roles of mast cells in anticancer immunity. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 1511–20.
12. Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R. et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the

- allergic reaction against cancer cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61: 991–1003.
13. Demehri S., Cunningham T.J., Manivasagam S. et al. Thymic stromal lymphopoietin blocks early stages of breast carcinogenesis. *J. Clin. Invest.* 2016; 126: 1458–70.
 14. De Vries V.C., Wasiuk A., Bennett K.A. et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2270–80.
 15. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. *Cancer Microenviron.* 2011; 4: 141–54.
 16. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibodydependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153: 401–9.
 17. Gatault S., Legrand F., Delbeke M. et al. Involvement of eosinophils in the antitumor response. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 1527–34.
 18. Gatault S., Delbeke M., Driss V. et al. IL-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity against a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1. *J. Immunol.* 2015; 195: 2483–92.
 19. Gould H.J., Takhar P., Harries H.E. et al. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. *Trends in Immunology.* 2006; 27: 446–52.
 20. Gordon J.R., Ma Y., Churchman L. et al. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Front Immunol.* 2014; 5(7): 1–19.
 21. Groot Kormelink T., Powe D.G., Kuijpers S.A. et al. Immunoglobulin free light chains are biomarkers of poor prognosis in basal-like breast cancer and are potential targets in tumor-associated inflammation. *Oncotarget.* 2014; 5: 3159–67.
 22. Jacobs E.J., Gapstur S.M., Newton C.C. et al. Hay Fever and asthma as markers of atopic immune response and risk of colorectal cancer in three large cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 661–9.
 23. Jensen-Jarolim E., Pacios L.F., Bianchini R. et al. Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. *Allergy.* 2016; 71: 286–94.
 24. Jiang L., Shen Y., Guo D. et al. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance. *Nat. Commun.* 2016; 7: e13045.
 25. Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 1031–41.
 26. Karagiannis S.N., Bracher M.G., Hunt J. et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J. Immunol.* 2007; 179: 2832–43.
 27. Kirchberger S., Royston D.J., Boulard O. et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J. Exp. Med.* 2013; 210(5): 917–31.
 28. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of Immunology.* 2010; 185(4): 2273–84.
 29. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J. Immunol.* 2010; 185(12): 7443–51.
 30. Liu X., Jin H., Zhang G. et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. *PLoS One.* 2014; 9: e106834.
 31. Lotfi R., Kaltenmeier C., Lotze M.T., Bergmann C. Until death do us part: necrosis and oxidation promote the tumor microenvironment. *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43: 120–32.
 32. Makris K., Rizos D., Kafkas N., Haliassos A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50: 1519–32.
 33. Matta G.M., Battaglio S., Dibello C. et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5348–54.
 34. Miyatani K., Saito H., Murakami Y. et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. *Virchows Arch.* 2016; 468: 549–57.
 35. Pittoni P., Tripodo C., Piconese S. et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. *Cancer Res.* 2011; 71: 5987–97.
 36. Platzer B., Elpek K.G., Cremasco V. et al. IgE/FcεRI-mediated antigen cross-presentation by dendritic cells enhances anti-tumor immune responses. *Cell Rep.* 2015: e02.015.
 37. Prizment A.E., Anderson K.E., Visvanathan K., Folsom A.R. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20: 1861–4.
 38. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front Immunol.* 2015; 6: 569.
 39. Robainas M., Otano R., Bueno S., Ait-Oudhia S. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 1803–7.
 40. Rodrigues C.P., Ferreira A.C., Pinho M.P. et al. Tolerogenic IDO (+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells. *Front Immunol.* 2016; 7: 9.

41. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: e816460.
42. Schatton T., Schutte U., Frank M.H. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. *Methods Mol. Biol.* 2016: 1–12.
43. Schlecker E., Stojanovic A., Eisen C. et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T-cells favoring tumor growth. *J. Immunol.* 2012; 189: 5602–11.
44. Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2012; 61: 1493–1510.
45. Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. CCR5 in recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells in melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017; 66: 1015–23.
46. Wawrzyniak M., O'Mahony L., Akdis M. Role of regulatory cells in oral tolerance. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9: 107–15.
47. Wen C.P., Lee J.H., Tai Y.P. et al. High serum iron is associated with increased cancer risk. *Cancer Res.* 2014; 74: 6589–97.
48. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H. et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. *OncoImmunology.* 2016; 5: e1154250.
49. Yang Z., Zhang B., Li D. et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. *PLoS One.* 2010; 5: e8922.
50. Zaiss D.M., van Loosdregt J., Gorlani A. et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor. *Immunity.* 2013; 38: 275–84.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.92.54.003

УДК 616.348-002-08+616.345+616.344-002-031.84+616-079.4

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© Анастасия Андреевна Будзинская, Елена Александровна Белоусова,
Сергей Григорьевич Терещенко, Анастасия Владимировна Левитская

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контактная информация: Анастасия Андреевна Будзинская — к.м.н., старший научный сотрудник
эндоскопического отделения. E-mail: anastasiya.budzinskaya@inbox.ru ORCID ID: 0000-0001-9055-5357

Для цитирования: Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Левитская А.В. Язвенный колит и болезнь Крона: проблемы дифференциальной диагностики // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.92.54.003>

Поступила: 21.02.2023

Одобрена: 02.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — заболевания с неизвестной этиологией и тяжелым рецидивирующим течением. Первым этапом обследования больных с подозрением на ВЗК является дифференциальная диагностика с колитами различной этиологии, а также между ЯК и БК. Описываются различные эндоскопические, гистологические, клинические и рентгенологические признаки каждого из ВЗК. Язвенный колит характеризуется поражением только толстой кишки и явлениями ретроградного илеита при вовлечении в процесс восходящей кишки, диффузным поражением сегмента, обязательным вовлечением в процесс прямой кишки и распространением воспаления в проксимальном направлении, крипт-абсцессами и уменьшением бокаловидных клеток в биоптатах. Болезнь Крона может вовлекать любой отдел желудочно-кишечного тракта, характеризуется прерывистым поражением, язвенными дефектами линейной формы на фоне неизменной слизистой, трансмуральным воспалением стенки пищеварительного тракта, в результате чего одним из признаков данного заболевания являются свищи. Микроскопические признаки болезни Крона — эпителиоидные гранулемы, наряду с подтверждением вовлечения всех слоев стенки органа. Однако, исходя из данных литературы, каждый из перечисленных признаков может встречаться в большей или меньшей степени как при ЯК, так и при БК. Многие авторы утверждают, что не существует ни одного эндоскопического, гистологического или иного патогномичного признака, характерного для язвенного колита или болезни Крона. Ввиду увеличивающегося количества пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, тяжести патологии, а также ранней инвалидизации больных, своевременная постановка диагноза язвенного колита и болезни Крона — актуальная задача, требующая своевременного решения. В статье приводится обзор литературных данных по проблеме дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника, а также мнения различных исследователей по этому вопросу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; диагностика; дифференциальная диагностика.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE: PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

© Anasatsiya A. Budzinskaya, Elena A. Belousova, Sergey G. Tereschenko,
Anastasiya V. Levitskaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute. Shchepkina st., 61/2, Moscow, Russian Federation, 129110

Contact information: Anastasiya A. Budzinskaya — Candidate of Medical Sciences, Senior researcher.

E-mail: anastasiya.budzinskaya@inbox.ru ORCID ID: 0000-0001-9055-5357

For citation: Budzinskaya AA, Belousova EA, Tereschenko SG, Levitskaya AV. Ulcerative colitis and Crohn's disease: problems of differential diagnosis. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):31-40. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.92.54.003>

Received: 21.02.2023

Revised: 02.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Inflammatory bowel diseases (IBD) — ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) — are diseases with unknown etiology and severe recurrent course. At the first stage of examination of patients with suspected IBD is a differential diagnosis with colitis of various etiologies, as well as between UC and CD. Various endoscopic, histological, clinical and radiological signs of each of the IBD are described. Ulcerative colitis is characterized by damage only to the colon and the phenomena of retrograde ileitis when the ascending colon is involved in the process, diffuse segment inflammation, mandatory involvement the rectum in the process and the spread of inflammation in the proximal direction, crypt-abscesses and a decrease in goblet cells in biopsies. Crohn's disease can involve any part of the gastrointestinal tract, characterized by intermittent lesions, ulcerative defects of linear shape on the background of unchanged mucosa, transmural inflammation of the digestive tract wall, as a result, one of the signs of this disease is fistulas. Microscopic signs of Crohn's disease are epithelioid granulomas, along with confirmation of the involvement of all layers of the organ wall. However, based on the literature data, each of the listed signs may occur to a greater or lesser extent in both UC and CD. Many authors claim that there is no single endoscopic, histological or other pathognomonic sign characteristic of ulcerative colitis or Crohn's disease. Due to the increasing number of patients with inflammatory bowel diseases, the severity of pathology, as well as early disability, timely diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease is an urgent task and requires study. The article provides an overview of the literature data on the problem of differential diagnosis of inflammatory bowel diseases, as well as the opinions of various researchers on this issue.

KEY WORDS: inflammatory bowel diseases; ulcerative colitis; Crohn's disease; diagnosis; differential diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Первые фундаментальные работы по изучению язвенного колита и болезни Крона были выполнены в проктологическом госпитале Св. Марка в Лондоне [36], в ходе этих исследований авторы подчеркивали сходство этих двух заболеваний. При дальнейшем изучении воспалительных заболеваний кишечника также выявлено большое количество похожих признаков [46, 49].

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой патологию неизвестной этиологии и поражают желудочно-кишечный тракт с различной степенью вовлечения слоев стенки органа [15, 18, 34].

Язвенный колит — хроническое воспалительное заболевание ободочной и прямой кишки с поражением слизистой оболочки и подслизистого слоя кишки и образованием язв. Язвенный колит (ЯК) впервые был описан в 1842 году в докладе видного ученого

К. Рокитанского «О катаральном воспалении кишечника». В начале XIX века ЯК не рассматривался в качестве отдельной нозологии. В самостоятельную единицу язвенный колит был выделен в 1888 году М. Уайтом, а в 1913 году на XIII съезде Российских хирургов А.С. Казаченко ввел термин «неспецифический язвенный колит».

Болезнь Крона названа по имени американского гастроэнтеролога Бэррила Бернарда Крона, который в 1932 году вместе с двумя коллегами по нью-йоркской больнице Маунт-Синай — Леоном Гинзбургом и Гордоном Оппенгеймером — опубликовал первое описание 14 случаев заболевания пациентов [20], у которых были симптомы, не подпадавшие под ранее изученные заболевания. В результате исследований они подготовили документ, описывающий новое заболевание, которое впоследствии получило название «болезнь Крона». Этот документ был зачитан на профессиональном совещании в мае 1932 года и опубликован в журнале Американской ме-

дицинской ассоциации в октябре 1932 года. Название статьи было «Регионарный илеит». Результат исследований доктора Б.Б. Крона и его коллег стал прорывом в гастроэнтерологии и определил новую группу заболеваний — воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Первые совместные исследования язвенного колита и болезни Крона были предприняты в госпитале Св. Марка в Лондоне в Н. Lockhart-Mummery и В. Morson. В своих трудах 1960 года, анализируя имеющуюся информацию, они подчеркивают сходство этих двух нозологий, заключающееся в макроскопической картине и локализации процесса [36].

Несмотря на то что изучением язвенного колита и болезни Крона занимаются ученые со всего мира на протяжении уже более 100 лет, вопросов, связанных с диагностикой и лечением воспалительных заболеваний кишечника, остается множество. Даже огромный арсенал лекарственных средств, который используется в терапии больных с данными заболеваниями, не останавливает рост числа ассоциированных с ними осложнений.

Для успешного лечения необходима своевременная диагностика, так как различными исследованиями показано, что осложненные формы заболевания развиваются, как правило, вследствие несвоевременно поставленного диагноза [1]. Однако даже в настоящее время дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона [29] составляет определенные трудности, так как наиболее характерные черты одного из ВЗК, хоть в меньшей степени, но могут встречаться и при другом [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сходство язвенного колита и болезни Крона начинается с клинической картины этих двух заболеваний [27]. Основным и наиболее частым симптомом воспалительных заболеваний кишечника является диарея, сочетающаяся с гематохезией. Кровь в стуле встречается с частотой 95–100% при ЯК, однако и при БК данный симптом наблюдался почти у половины больных. Боль в животе и запоры характерны для БК, но при дистальном язвенном колите на первый план выходят запоры, тенезмы и спастические боли перед дефекацией [4]. Симптомы интоксикации, такие как лихорадка, тахикардия, анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение уровня острофазных белков (СРБ, фибриноген) наблюдаются при ЯК и БК при средних

и тяжелых формах заболевания. Также и метаболические расстройства, выражающиеся в потере массы тела, обезвоживании, гипопроteinемии, гипоальбуминемии с развитием отеочного синдрома, гипокалиемии и других электролитных нарушениях, являются общей реакцией организма на нарушение гомеостаза. Патогномичным клиническим симптомом БК считаются перианальные осложнения (свищи, анальные трещины) как результат трансмурального поражения кишечной стенки. Однако в 10% случаев простые свищи прямой кишки выявляются и у больных ЯК при выраженной активности заболевания [21].

Интересным представляется сравнение внекишечных проявлений, к которым и при язвенном колите, и при болезни Крона относятся артропатии, поражение кожи, слизистых оболочек, поражение глаз, первичный склерозирующий холангит, остеопороз, остеомалиция, псориаз, холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, тромбоз и амилоидоз [43]. Единственным отличием является указание на возможное возникновение аутоиммунного гепатита как следствие язвенного колита, чего нет при болезни Крона [26].

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Эндоскопические исследования — основополагающие при воспалительных заболеваниях кишечника. При подозрении на ВЗК, по положению European Crohn's Colitis Organisation (ECCO), исследованием первой линии для установления диагноза является илеоколоноскопия и множественная биопсия [23, 35, 41]. Они позволяют не только описать макроскопическую картину, но и получить материал для гистологического исследования. За долгие годы изучения данной патологии верифицированы основные диагностические эндоскопические критерии язвенного колита и болезни Крона. Однако признаки каждого из этих заболеваний меняются в зависимости от выраженности воспалительного процесса.

Основными характеристиками язвенного колита являются: непрерывность воспаления, вовлечение прямой кишки с распространением процесса в проксимальном направлении, диффузное воспаление на пораженном участке, а также локализация патологических очагов только в толстой кишке за исключением случаев ретроградного илеита, который является результатом перехода выраженного воспаления из восходящей кишки на область

дистального отдела подвздошной кишки при тотальном язвенном колите [5, 6, 16].

Критериями болезни Крона являются: вовлечение в процесс всех отделов желудочно-кишечного тракта, сегментарность воспалительных участков, располагающихся на фоне неизменной слизистой оболочки, а также трансмуральное поражение стенки органа.

Несмотря на довольно подробное описание макроскопических признаков язвенного колита и болезни Крона, в указанных классификациях в практике мы встречаемся с большим количеством случаев, когда у одного и того же больного при колоноскопии обнаруживаются признаки и одного, и другого заболевания. Или же, особенно на ранних стадиях заболевания, наблюдаются признаки, которые можно отнести и к язвенному колиту, и к колиту Крона. В периоды ремиссии, если эпителизация слизистой оболочки при язвенном колите происходит неравномерно, она становится эндоскопически неотличимой от таковой при БК [31, 33, 37].

В первую очередь это касается одного из основных дифференциальных признаков ВЗК — прерывистость поражения при БК и диффузное воспаление слизистой оболочки при ЯК. Многими исследователями было показано, что при ЯК (при отсутствии поражения в прямой кишке) могут наблюдаться очаги инфильтрации в слепой и восходящей кишке, либо при дистальном язвенном колите обнаруживаются очаги воспаления в слепой кишке, что характерно для болезни Крона [9]. Данные факты ставят под сомнение и другой признак дифференциальной диагностики ВЗК — обязательное вовлечение в процесс прямой кишки при ЯК.

При выраженном воспалении при язвенном колите часто можно обнаружить соответствующие гранулематозному колиту поперечные и продольные язвенные дефекты и эффект «булыжной мостовой», что объясняется тоническим сокращением продольного мышечного слоя толстой кишки и снижением кровообращения в этой зоне [4].

Псевдополипы, которые, как правило, описывают как признак ЯК, мы наблюдаем и при БК как результат гиперплазии слизистой оболочки в исходе выраженного воспаления [19]. Псевдополипы являются остатками слизистой оболочки, которая осталась между язвенными дефектами во время обострения процесса. При стихании воспаления именно псевдополипы служат центрами регенерации, за счет которых эпителизируется эрозированная по-

верхность [19, 45]. Данные эпителиальные образования обнаруживаются при каждом из ВЗК, так как являются гиперплазированной тканью между пораженными участками слизистой оболочки, и говорить о специфичности данных находок не представляется возможным.

Рубцовые сужения, являющиеся патогномоничным признаком колита Крона, по данным различных авторов, встречаются при ЯК в 1–15% случаев [10]. Свищи и периаанальные поражения, которые появляются вследствие трансмурального поражения стенки кишки при БК, при ЯК обнаруживаются примерно у 10% пациентов [4, 21].

По имеющимся литературным данным становится ясно, что большинство эндоскопических признаков не являются патогномоничными и могут стать основой для сложностей диагностики и ошибочной верификации одного из ВЗК. По нашему мнению, это объясняется однообразным течением воспалительного процесса, так как, несмотря на возможное различие этиологии ЯК и БК, воспаления в кишечной стенке проходят типичные стадии развития.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Морфологическое исследование на данный момент — заключительный этап в совокупности обследований при постановке диагноза одного из ВЗК.

В положении 3 ЕССО указано, что для надежной диагностики БК и ЯК необходимо получить минимум по два биоптата из пяти участков толстой кишки (включая прямую кишку) и из подвздошной кишки. Биоптаты предпочтительно получить как из участков кишки, которые вовлечены в патологический процесс, так и из интактных областей [23, 41].

Многообразие микроскопических признаков при ВЗК также описывается в зависимости от активности воспалительного процесса. Принято считать, что изменения при ЯК затрагивают только слизистый и подслизистый слой, тогда как при БК поражение стенки трансмуральное, однако гистологические находки говорят о том, что при тяжелых стадиях ЯК выявляется диффузная клеточная инфильтрация, распространяющаяся на глубокие слои кишечной стенки, тогда как при БК инфильтрат может иметь разную глубину и поражать только слизистый слой кишки [4].

В большинстве случаев при ЯК выявляется воспалительная инфильтрация собственно слизистой оболочки. Характерным является криптит на ранних стадиях заболевания, который постепенно переходит в крипт-абсцессы, при вскрытии которых появляются дефекты слизистой оболочки [4]. Однако наличие крипт-абсцессов также отмечается и при других колитах, что ставит под вопрос специфичность данного признака [31, 37].

Основа морфологических изменений при БК — отек подслизистого слоя с закономерным снижением кровообращения и появлением дефектов слизистой оболочки (афт), которые при прогрессировании процесса увеличиваются в размерах и описываются как язвы. Не менее типичной для БК считается диффузная воспалительная инфильтрация стенки кишки. Воспаление начинается в подслизистой основе и по соединительнотканым прослойкам распространяется на мышечную оболочку и субсерозный слой, а затем по периваскулярному пространству переходит на клетчатку брыжейки [11]. Незыблемым признаком БК является наличие саркоидных гранул в биоптатах, которые могут быть найдены, по данным различных исследований, в среднем в 20% случаев [10]. В работе А.С. Тертычного и соавт. описано, что при морфологическом исследовании биоптатов толстой кишки детей с ВЗК гранулему обнаружили у 1 из 12 детей с язвенным колитом и у 2 из 7 детей с болезнью Крона [13]. Некоторые авторы не соглашаются со специфичностью данного признака в пользу болезни Крона, объясняя это тем, что гранулема является исходом любого хронического процесса, возникающего в ответ на действие длительно персистирующего фактора [10], или же гистиоцитарным ответом на экстравазацию муцина или фекального материала в результате повреждения крипт или поверхностной эрозии [38].

КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И ТОМОГРАФИИ

Одними из методов диагностики ВЗК являются лучевые исследования, включая компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографии (МРТ) [3, 7, 8]. Возможности КТ и МРТ в диагностике ВЗК обусловлены их способностью измерять толщину стенки желудочно-кишечного тракта, определять степень кровотока в органе, а также визуализировать внекишечные осложнения ВЗК, такие как межкишечные абсцессы, свищи и т.д.

Лучевая нагрузка накладывает некоторое ограничение в применении КТ-энтерографии, особенно при многократном использовании методики в динамике ВЗК у молодых пациентов [22]. Важен тот факт, что начальные проявления ВЗК носят поверхностный характер и не сопровождаются утолщением стенки органа, в связи с чем при применении КТ могут быть едва различимы и находиться за пределами разрешающей способности метода. В связи с этим более информативным методом является колоноскопия, диагностическая точность которой соответствует 69% против 30% при КТ [2].

МРТ — высокочувствительный метод диагностики у пациентов с предполагаемым или установленным ВЗК. Однако до сих пор недостаточно данных о возможности метода в верификации ранних проявлений ВЗК, таких как поверхностные изъязвления. Достоверность метода установлена лишь в выявлении изменений на поздних стадиях (сужение просвета кишки, снижение эластичности стенки, грубая деформация рельефа слизистой оболочки, изменение анатомического положения, формы и контуров кишки) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, хочется отметить, что несмотря на то, что во многих литературных данных описаны определенные дифференциальные признаки язвенного колита и болезни Крона, ни один из них не является патогномичным, выявив который мы можем с уверенностью подтвердить один из диагнозов ВЗК. По данным некоторых исследователей, в большом количестве случаев окончательно разграничить ЯК и БК не удастся даже после тщательного комплексного обследования [17, 25, 47, 48].

В связи с этим предпринимаются попытки выявить различные маркеры и методы для диагностики язвенного колита и болезни Крона и их дифференциальной диагностики: антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела против *Saccharomyces cerevisiae*, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин, фекальный неоптерин, а также жидкостная хроматография сыворотки крови, искусственные нейронные сети для анализа микробиоты желудочно-кишечного тракта [12, 14, 24, 28]. Изучается также роль IgA, TNF-R1, активности каталазы, кальпротектина и миелопероксидазы в слюне как биомаркеров для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона [42]. Однако в настоящий момент данных

недостаточно и требуются дальнейшие исследования в этой области [32]. Возможно, все симптомы болезни Крона и язвенного колита, в том числе и эндоскопические, и гистологические признаки, являются результатом хронического воспаления, течение которого в большинстве случаев однотипно, а выраженность и характер проявлений зависит от особенностей реактивности организма и вследствие этого различной картины воспаления. Недаром существует термин «недифференцированный колит», диагноз которого ставится при наличии у пациента признаков обоих заболеваний и невозможности провести между ними дифференцировку. По данным различных авторов, в 10–30% случаев приходится использовать диагноз недифференцированного колита [28, 30, 44]. Существует мнение, что указанная форма колита — переходная форма между ЯК и БК [4]. Есть также предположение, что ЯК и БК — единое неспецифическое язвенное поражение толстой кишки [37].

Дифференциальная диагностика ЯК и БК имеет важное практическое значение, поскольку от вида нозологии зависят назначение и коррекция лечения, мониторинг осложнений, а также выбор метода хирургического лечения в случае отсутствия эффекта от консервативной терапии, а в настоящее время показано, что среднее время установления диагноза ВЗК составляет от одного года до пяти лет [38, 39]. Ввиду вышесказанного, дальнейшее изучение воспалительных заболеваний кишечника, оптимизация выявления и дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, представляются актуальными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception

of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г., Тертычный А.С., Глазунова Л.В. и др. Язвенный колит или болезнь Крона? Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59(1): 98–101.
2. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В. и др. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; (3): 4–15.
3. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. и др. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 8(180): 114–21.
4. Воробьев Г.И. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008.
5. Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт; 2017.
6. Гребнев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). М.: Медицина; 1994.
7. Денисова М.Ф. Современные подходы к диагностике язвенного колита у детей. Современная педиатрия. 2014; (3): 113–5.
8. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музыка Н.Н., и др. Сравнительная клинко-параклиническая характеристика язвенного колита и болезни Крона у детей. Здоровье ребенка. 2016; 2(70): 10–5.
9. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
10. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. М.; 2015.
11. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. М.; 2013.
12. Колодей Е.Н. Дифференциальная диагностика хронических заболеваний толстой кишки с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2018.

13. Кононов А.В. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительного тракта: клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов. Омск–Москва; 2016.
14. Курченкова В.И., Капралов Н.В. Постановка диагноза и дифференциальный диагноз при болезни Крона. В кн.: Актуальные вопросы внутренних болезней. Минск; 2018: 84–102.
15. Лизван М.А., Макеекина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. Гастроэнтерология. 2012; (2): 60–5.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Язвенный колит: клинические рекомендации. Доступен по: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf>. (дата обращения: 05.04.2022).
17. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х; 2002.
18. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2013; (10): 69–71.
19. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2012; (1): 5–7.
20. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А. Колопроктология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
21. Скалинская М.И., Сказыбаева Е.В., Бакулин И.Г. и др. Проблема недифференцированных воспалительных заболеваний кишечника: от мировых воззрений до собственного опыта применения искусственных нейронных сетей. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; (2): 74–81.
22. Сотников В.Н., Разживина А.А., Веселов В.В. и др. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. М.: Экстрапринт; 2006.
23. Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Неганова О.А. и др. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Их дифференциальная диагностика, морфологическая картина и анализ распространенности среди заболеваний кишечника. Столица науки. 2020; (1): 28–39.
24. Тертычный А.С., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. и др. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопической биопсии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (1): 48–52.
25. Федулова Э.Н., Жукова Е.А., Федорова О.В. и др. Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи (на основе математической оценки клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных). РМЖ. 2014; 22(11): 848–53.
26. Чеснокова О.В., Кочергина Е.С., Примак Н.В. Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 3(77): 91–3.
27. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. Mount Sinai Journal of Medicine. 2000; 67(3): 263–68.
28. DeRoche T.C., Xiao S.-Y., Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterology Report. 2014; 2(3): 178–92.
29. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags. Dig. Dis. Sci. 2016; 61(11): 3097–98.
30. Haas K., Rubesova E., Bass D. Role of imaging in the evaluation of inflammatory bowel disease: How much is too much? World J Radiol. 2016; 8(2): 124.
31. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
32. Harpaz N. Pathology of colorectal polyps. In: Waye J.D., Rex D.K., Williams C.B., editors. Colonoscopy: principles and practice. USA: Blackwell Publishing; 2003: 377–92.
33. Haskell H., Andrews C.W. Jr, Reddy S.I. et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol. 2005; 29: 1472–81.
34. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019; 68(3): s1–s106.
35. Lee J.M., Lee K.M. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. Clinical endoscopy. 2016; 49(4): 370–75.
36. Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C. Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its distinction from Ulcerative Colitis. GUT. 1960; 1: 87–93.
37. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. Journal of Crohn's and Colitis. 2017; 11(6): 649–70.
38. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013; 7: 827–51.
39. Marlicz W., Skonieczna-Żydecka K., Dabos K.J. et al. Emerging concepts in non-invasive monitoring of Crohn's disease. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2018; 11: 1–20.
40. Montgomery E.A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. Volume 1. Non-Neoplastic (Biopsy Interpretation Series. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

41. Nicholson B.D., Hyland R., Rembacken B.J. et al. Colonoscopy for colonic wall thickening at computed tomography: a worthwhile pursuit? *Surg Endosc.* 2011; 25(8): 2586–91. DOI: 10.1007/s00464-011-1591-7.
42. Nijakowski K., Rutkowski R., Eder P. et al. Potential Salivary Markers for Differential Diagnosis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Life.* 2021; 11(9): 943.
43. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(7): 556–85. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
44. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 362–73.
45. Park S.H., Yang S.K., Park S.K. et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28: 125–30.
46. Targan S.R., Shanagan F., Karp L.C. *Inflammatory Bowel Disease.* UK, Wiley-Blackwell; 2010.
47. Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease tis: State of the art and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015; 21(1): 21–46.
48. Triester S.L., Leighton J.A., Leontiadis G.I. et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 954–64.
49. Xia B., Crusius J., Meuwissen S. et al. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World Journal of Gastroenterology.* 1998; 4(5): 446–58.
50. Yu Y.R., Rodriguez J.R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in pediatric surgery.* 2017; 26(6): 349–55.
51. [Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 8(180): 114–21. (in Russian).
4. Vorobyev G.I. Nespetsificheskiye vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika. [Nonspecific inflammatory bowel disease]. Moskva: Miklosh Publ.; 2008. (in Russian).
5. Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova Ye.V. i dr. Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika. Klinicheskiye, endoskopicheskiye, morfologicheskiye aspekty diagnostiki. Printsipy sovremennoy terapii. [Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. Principles of modern therapy]. Moskva: Prima Print Publ.; 2017. (in Russian).
6. Grebnev A.L., Myagkova L.P. Bolezni kishechnika (sovremennyye dostizheniya v diagnostike i terapii). [Intestinal diseases (modern advances in diagnosis and therapy)]. Moskva: Meditsina Publ.; 1994. (in Russian).
7. Denisova M.F. Sovremennyye podkhody k diagnostike yazvennogo kolita u detey. [Modern approaches to the diagnosis of ulcerative colitis in children]. *Sovremennaya pediatriya.* 2014; (3): 113–5. (in Russian).
8. Denisova M.F., Chernega N.V., Muzyka N.N. i dr. Sravnitel'naya kliniko-paraklinicheskaya kharakteristika yazvennogo kolita i bolezni Krona u detey. [Comparative clinical and paraclinical characteristics of ulcerative colitis and Crohn's disease in children]. *Zdorov'ye rebenka.* 2016; 2(70): 10–5. (in Russian).
9. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologiya. Natsional'noye rukovodstvo. [Gastroenterology. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2008. (in Russian).
10. Ivashkina V.T., Shelygina Yu.A., Abdulganiyevoy D.I. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh yazvennym kolitom. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis]. Moskva; 2015. (in Russian).
11. Ivashkina V.T., Shelygina Yu.A., Abdulganiyevoy D.I. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsiyentov s boleznyu Krona. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease]. Moskva; 2013. (in Russian).
12. Kolodey Ye.N. Differentsial'naya diagnostika khronicheskikh zabolevaniy tolstoy kishki s ispol'zovaniyem vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii syvorotki krovi. [Differential diagnosis of chronic diseases of the colon using high-performance liquid chromatography of blood serum]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhniy Novgorod;* 2018. (in Russian).
13. Kononov A.V. Prizhiznennaya patologoanatomicheskaya diagnostika bolezney organov pishchevarelnogo trakta: klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva patologoanatomov. [In vivo

REFERENCES

1. Artamonov R.G., Tertychnyy A.S., Glazunova L.V. i dr. Yazvennyy kolit ili bolezni Krona? [Ulcerative colitis or Crohn's disease?]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59(1): 98–101. (in Russian).
2. Akhriyeva Kh.M., Tertychnyy A.S., Mayev I.V. i dr. Klassifikatsiya i morfologicheskaya diagnostika yazvennogo kolita i bolezni Krona. [Classification and morphological diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2017; (3): 4–15. (in Russian).
3. Bikbavova G.R., Akhmedov V.A., Novikov D.G. i dr. Neinvazivnyye metody diagnostiki yazvennogo kolita. [Non-invasive diagnostic methods for ulcerative coli-

- pathoanatomical diagnosis of diseases of the digestive tract: clinical recommendations of the Russian Society of Pathologists]. Omsk–Moskva; 2016. (in Russian).
14. Kurchenkova V.I., Kapralov N.V. Postanovka diagnoza i differentsial'nyy diagnost pri bolezni Krona. [Diagnosis and differential diagnosis in Crohn's disease]. V kn.: Aktual'nyye voprosy vnutrennikh bolezney. Minsk; 2018: 84–102. (in Russian).
 15. Lizvan M.A., Makeykina M.A. Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. [Inflammatory bowel disease: modern aspects of diagnosis and treatment]. Gastroenterologiya. 2012; (2): 60–5. (in Russian).
 16. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Yazvennyy kolit: klinicheskiye rekomendatsii. [Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis: clinical guidelines]. Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf>. (accessed: 05.04.2022). (in Russian).
 17. Parfenov A.I. Enterologiya. [Enterology]. Moskva: Triada-KH Publ.; 2002. (in Russian).
 18. Rivkin V.L., Kapuller L.L. Vospalitel'nyye zabolevaniya tolstoy kishki. Sovremennoye sostoyaniye problemy. [Inflammatory diseases of the colon. The current state of the problem]. Meditsinskiy sovet. 2013; (10): 69–71. (in Russian).
 19. Rivkin V.L., Kapuller L.L. Spornyye i nereshennyye voprosy differentsirovki yazvennogo kolita i bolezni Krona. [Controversial and unresolved issues of differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease]. Consilium Medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2012; (1): 5–7. (in Russian).
 20. Rivkin V.L., Kapuller L.L., Belousova Ye.A. Kolo-proktologiya: rukovodstvo dlya vrachev [Coloproctology: a guide for physicians]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2011. (in Russian).
 21. Skalinskaya M.I., Skazyvayeva Ye.V., Bakulin I.G. i dr. Problema nedifferentsirovannykh vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika: ot mirovyykh vozzreniy do sobstvennogo opyta primeneniya iskusstvennykh neyronnykh setey. [The problem of undifferentiated inflammatory bowel diseases: from world views to our own experience in the use of artificial neural networks]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2019; (2): 74–81. (in Russian).
 22. Sotnikov V.N., Razzhivina A.A., Veselov V.V. i dr. Kolonoskopiya v diagnostike zabolevaniy tolstoy kishki. [Colonoscopy in the diagnosis of colon diseases]. Moskva: Ekstraprint Publ.; 2006. (in Russian).
 23. Styazhkina S.N., Klimentov M.N., Neganova O.A. i dr. Nespetsificheskiy yazvennyy kolit i bolezni Krona. ikh differentsial'naya diagnostika, morfologicheskaya kartina i analiz rasprostranennosti sredi zabolevaniy kishechnika. [Nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease. their differential diagnosis, morphological picture and analysis of prevalence among intestinal diseases]. Stolitsa nauki. 2020; (1): 28–39. (in Russian).
 24. Tertychnyy A.S., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G. i dr. Trudnosti morfologicheskoy diagnostiki vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika na materiale endoskopicheskoy biopsii u detey. [Difficulties in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases based on endoscopic biopsy in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; (1): 48–52. (in Russian).
 25. Fedulova E.N., Zhukova Ye.A., Fedorova O.V. i dr. Algoritm differentsial'noy diagnostiki yazvennogo kolita i bolezni Krona u detey na raznykh etapakh meditsinskoy pomoshchi (na osnove matematicheskoy otsenki kliniko-anamnesticheskikh i laboratorno-instrumental'nykh dannykh). [Algorithm for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in children at different stages of medical care (based on the mathematical evaluation of clinical and anamnestic and laboratory and instrumental data)]. RMZH. 2014; 22(11): 848–53. (in Russian).
 26. Chesnokova O.V., Kochergina Ye.S., Primak N.V. Slozhnosti differentsial'noy diagnostiki bolezni Krona. [Difficulties in the differential diagnosis of Crohn's disease]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 3(77): 91–3. (in Russian).
 27. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. Mount Sinai Journal of Medicine. 2000; 67(3): 263–68.
 28. DeRoche T.C., Xiao S.-Y., Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. Gastroenterology Report. 2014; 2(3): 178–92.
 29. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags. Dig. Dis. Sci. 2016; 61(11): 3097–98.
 30. Haas K., Rubesova E., Bass D. Role of imaging in the evaluation of inflammatory bowel disease: How much is too much? World J Radiol. 2016; 8(2): 124.
 31. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017; 11(7): 769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
 32. Harpaz N. Pathology of colorectal polyps. In: Waye J.D., Rex D.K., Williams C.B., editors. Colonoscopy: principles and practice. USA: Blackwell Publishing; 2003: 377–92.
 33. Haskell H., Andrews C.W. Jr, Reddy S.I. et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol. 2005; 29: 1472–81.
 34. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019; 68(3): s1–s106.

35. Lee J.M., Lee K.M. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clinical endoscopy*. 2016; 49(4): 370–75.
36. Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C. Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its distinction from Ulcerative Colitis. *GUT*. 1960; 1: 87–93.
37. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11(6): 649–70.
38. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 827–51.
39. Marlicz W., Skonieczna-Żydecka K., Dabos K.J. et al. Emerging concepts in non-invasive monitoring of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018; 11: 1–20.
40. Montgomery E.A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. Volume 1. Non-Neoplastic (Biopsy Interpretation Series. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
41. Nicholson B.D., Hyland R., Rembacken B.J. et al. Colonoscopy for colonic wall thickening at computed tomography: a worthwhile pursuit? *Surg Endosc*. 2011; 25(8): 2586–91. DOI: 10.1007/s00464-011-1591-7.
42. Nijakowski K., Rutkowski R., Eder P. et al. Potential Salivary Markers for Differential Diagnosis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Life*. 2021; 11(9): 943.
43. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(7): 556–85. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
44. Panes J., Jairath V., Levesque B.G. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152(2): 362–73.
45. Park S.H., Yang S.K., Park S.K. et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 28: 125–30.
46. Targan S.R., Shanagan F., Karp L.C. *Inflammatory Bowel Disease*. UK, Wiley-Blackwell; 2010.
47. Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease tis: State of the art and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015; 21(1): 21–46.
48. Triester S.L., Leighton J.A., Leontiadis G.I. et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 954–64.
49. Xia B., Crusius J., Meuwissen S. et al. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World Journal of Gastroenterology*. 1998; 4(5): 446–58.
50. Yu Y.R., Rodriguez J.R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in pediatric surgery*. 2017; 26(6): 349–55.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.42.20.004

УДК 616-056.527-008.6+618.36+618.33+577.218+577.121-092

ОСОБЕННОСТИ АДИПОНЕКТИНА В СИСТЕМЕ МАТЬ—ПЛАЦЕНТА—ПЛОД

© Юрий Валентинович Петренко¹, Наталья Эдуардовна Прокопьева¹,
Валерия Витальевна Ковалева², Виктория Витальевна Ковалева²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

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

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

Контактная информация: Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра. E-mail: shkumat93@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

Для цитирования: Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Ковалева Вал.В., Ковалева Викт.В. Особенности адипонектина в системе мать—плацента—плод // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004>

Поступила: 25.03.2023

Одобрена: 18.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современной медицины и достигает в мире масштабов эпидемии. Наряду с высокими темпами роста ожирения среди взрослых, неуклонно растет распространенность ожирения и среди женщин детородного возраста. Особое беспокойство вызывает материнское ожирение, так как оно может приводить к нарушению формирования и развития будущего ребенка. Влияние ожирения на течение беременности изучается уже не первое десятилетие, результаты многих исследований показывают роль материнского ожирения в формировании различных осложнений беременности и родов. Механизмы, лежащие в основе влияния материнского ожирения и осложнений беременности, могут включать инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, липотоксичность и метафламацию. Материнское ожирение также связано с характерными изменениями высвобождения адипокинов, которые оказывают системное влияние на метаболизм и энергетический гомеостаз. У женщин с ожирением уровень адипонектина в плазме ниже, чем у женщин с нормальным индексом массы тела, на протяжении всей беременности, а материнский адипонектин обратно коррелирует с массой материнского жира, резистентностью к инсулину и выработкой глюкозы, а также с ростом плода, что указывает на роль адипонектина в регуляции материнского метаболизма, плацентарной функции и развития плода. Изменения уровня адипокина также были обнаружены в пуповинной крови, что указывает на его активную роль в синтезе у плода. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что адипонектины играют одну из ключевых ролей в метаболизме плода и матери, оказываясь на границе между матерью, плацентой и плодом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипонектин; ожирение; материнское ожирение; плацента; плод.

FEATURES OF ADIPONECTIN AT THE MOTHER—PLACENTA—FETUS SYSTEM

© Yuri V. Petrenko¹, Natalya E. Prokopeva¹,
Valeria V. Kovaleva², Victoria V. Kovaleva²

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

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

Contact information: Natalya E. Prokopeva — laboratory assistant, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: shkumat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

For citation: Petrenko YuV, Prokopenko NE, Kovaleva ValV, Kovaleva VictV. Features of adiponectin at the mother–placenta–fetus system. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):41–49. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004>

Received: 25.03.2023

Revised: 18.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Obesity is a serious medical and social problem of modern medicine and reaches epidemic proportions in the world. Given the high rate of increase in obesity among adults, the prevalence of obesity among women of childbearing age is also steadily increasing. Of particular concern is maternal obesity, as it can lead to disruption of the formation and development of the unborn child. The impact of obesity on pregnancy has been studied for decades, and many studies show the role of maternal obesity in the formation of various complications of pregnancy and childbirth. The mechanisms underlying the influence of maternal obesity and pregnancy complications may include insulin resistance, endothelial dysfunction, lipotoxicity, and metaflammation. Maternal obesity is also associated with characteristic changes in the release of adipokines, which have a systemic effect on metabolism and energy homeostasis. In obese women, plasma levels of adiponectin are lower than in women with a normal body mass index throughout pregnancy, and maternal adiponectin is inversely correlated with maternal fat mass, insulin resistance and glucose production, and fetal growth, suggesting a role adiponectin in the regulation of maternal metabolism, placental function and fetal development. Also, changes in the level of adipokines were found in umbilical cord blood, which indicates its active role in the synthesis in the fetus. These observations strongly suggest that adiponectins play one of the key roles in fetal and maternal metabolism, being at the interface between the mother, placenta and fetus.

KEY WORDS: adiponectin; obesity; maternal obesity; placenta; fetus.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и фактором риска многих хронических заболеваний [2, 4, 10, 13, 56, 57]. Особое беспокойство вызывает рост уровня ожирения среди женщин детородного возраста, так как имеется связь между материнским ожирением и неблагоприятными последствиями для здоровья ее будущего ребенка [12, 14, 49]. Установлено, что события на ранних этапах онтогенеза оказывают долгосрочное влияние на здоровье в более позднем возрасте — явление, известное как «программирование ранней жизни», при котором плод адаптируется к неблагоприятной внутриматочной среде, чтобы увеличить свои непосредственные шансы на выживание [1, 3, 55]. Эти изменения со временем приобретают характер неадаптивных, увеличивая риск целого ряда хронических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма. Интересно, что матери, родившие крупными для возраста гестации, имеют более высокие риски ожирения и с большей вероятностью родят крупного для гестационного возраста ребенка, что указывает на то, что ожирение может быть запрограммировано в утробе матери [3, 5].

По результатам многих исследований видно, что при ожирении происходит парадоксальное снижение концентрации адипонектина в плазме крови, что, в свою очередь, вызывает состояние инсулинорезистентности в организме беременной женщины и может привести к такому заболеванию, как гестационный сахарный диабет.

Учитывая рост ожирения среди беременных женщин во всем мире и его вклад в ожирение потомства, необходимо изучить связь между концентрациями адипонектина у матери и ожирением новорожденных.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ МАТЕРИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛОД

Нормальная беременность связана с рядом физиологических изменений, включая гормональные перестройки, изменяющие обмен веществ матери для возможности полноценного развития плода. Некоторые из них напоминают те, которые наблюдаются при ожирении. Изменения, наблюдаемые как при беременности, так и при ожирении, включают увеличение массы тела, гипергликемию, резистентность к инсулину и изменение концентрации адипонектина. Одним из наиболее важных метаболических изменений во время беременности является компенсаторное повы-

шение секреции инсулина для поддержания нормогликемии и преодоления физиологической инсулинорезистентности, возникающей во второй половине беременности. На более поздних сроках гестации за счет гормональных изменений происходит увеличение уровня глюкозы в крови, которое направлено на поддержание роста плода; в ответ на повышение уровня глюкозы компенсаторно увеличивается секреция инсулина, что обеспечивает поддержание нормогликемии у большинства женщин [6, 7]. Однако, когда β -клетки не могут компенсировать резистентность к инсулину, уровень глюкозы в крови повышается и происходит инициация гестационного сахарного диабета [8]. Известно, что гестационный сахарный диабет (ГСД) является серьезным осложнением беременности и характеризуется как состояние непереносимости глюкозы во время беременности. Хотя патофизиология ГСД еще не полностью изучена, резистентность к инсулину и дисфункция β -клеток поджелудочной железы считаются критически важными компонентами в этиопатогенезе ГСД [1, 9, 10]. Посредством гормональной регуляции в развитии и прогрессировании ГСД принимает участие и плацента [3, 11, 46]. Но решающее значение в патогенезе ГСД также играет жировая ткань [15].

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Помимо запаса энергии, жировая ткань представляет собой важный эндокринный орган, регулирующий обмен веществ путем выработки гормонов, таких как адипокины [6, 16]. Эндокринная функция жировой ткани, по-видимому, влияет не только на физиологическую беременность, но и на развитие осложнений ее течения, таких как ГСД. Во время физиологической беременности наблюдается увеличение массы жировой ткани, направленное на поддержание роста плода [17, 28]. Данные многих исследователей показали, что ГСД связан с ростом гипертрофических адипоцитов, которые за счет синтеза провоспалительных и ангиогенных факторов подавляют транскрипцию гена адипонектина и ведут к значительному снижению его концентрации в плазме крови, что приводит к инсулинорезистентности и, как следствие, к повышению уровня глюкозы в крови [17, 19, 20, 54]. При ожирении адипоциты также синтезируют большое количество провоспалительных цитокинов [51, 55].

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Адипокины — это семейство белков, синтезированных и секретируемых жировой тканью [21]. Эти гормоны, полученные из адипоцитов, принимают участие во многих метаболических процессах: в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, влияют на местный ангиогенез, иммунную толерантность и воспалительные процессы в тканях плаценты и эндометрия, регулируют метаболизм глюкозы и липидов, тем самым представляя собой важные факторы в патогенезе гестационного сахарного диабета [18, 22]. Несмотря на то что основным местом синтеза адипокинов является жировая ткань, во время беременности плацента тоже участвует в синтезе адипокинов, таких как адипонектин, лептин, резистентин и висфатин, которые участвуют в регуляции материнского обмена в условиях беременности и в процессе лактации [23, 48, 50, 52]. По данным большинства исследований, уровни экспрессии плацентой адипонектина и его рецепторов по-разному модулируются различными цитокинами, такими как $\text{TNF}\alpha$, интерферон-гамма ($\text{IFN-}\gamma$), интерлейкин 6 (IL-6) [24, 30, 31]. Имеются данные о том, что адипонектин модулирует инвазивность трофобластов и передачу питательных веществ плоду [29]. Хотя встречаются противоположные исследования, в ходе которых адипонектин в плацентарных тканях не был обнаружен [26, 32]. Известно также, что у беременных женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) концентрации адипонектина на всем протяжении беременности выше, чем у женщин с ожирением. Важно отметить, что изменение уровня адипокинов было выявлено в пуповинной крови, что указывает на их активную роль в развитии и метаболизме плода [24, 33, 41]. В настоящее время хорошо известно, что адипонектин и лептин являются основными адипокинами, участвующими в регуляции чувствительности к инсулину во время беременности, в то время как роль других адипокинов все еще обсуждается [25–28, 49, 53]. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что, вмешиваясь в плаценту и эндометрий, адипокины могут создать благоприятную среду для имплантации эмбриона и играют ключевую роль в метаболизме плода и матери, оказываясь на границе между матерью, плацентой и плодом.

АДИПОНЕКТИН И ЕГО СВЯЗЬ С РОСТОМ ПЛОДА

Было высказано предположение, что интенсивный рост плода у матерей с ожирением

может быть связан с низкими концентрациями адипонектина у матери [6, 34, 35, 38].

Эксперименты *in vivo* показали, что хроническая инфузия адипонектина беременным мышам ассоциировалась с подавлением регуляции транспортеров плацентарных аминокислот и привела к снижению массы тела плода на 19% [34]. Используя мышиную модель ожирения во время беременности, I.L. Aue и соавт. подтвердили, что увеличение концентрации адипонектина у матери предотвращает избыточный рост плода путем ингибирования плацентарного инсулина, что приводит к нормализации переноса питательных плацентарных веществ [35]. Также в проведенных исследованиях у беременных крыс адипонектин снижал экспрессию транспортера глюкозы GLUT3, липопротеинлипазы и транспортных жирных кислот в плаценте [36, 47]. Тот же результат был получен в трофобластах человека. Адипонектин ингибирует экспрессию транспортеров аминокислот в плаценте человека. Он также подавляет биогенез митохондрий и играет проапоптотическую роль через активность каспазы, что указывает на роль адипокина в регуляции роста плода [37]. Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы основывается на его воздействии на рецепторы адипонектина 1-го и 2-го типов. По данным исследований на животных, блокирование рецепторов адипонектина 1-го типа вызывает подавление адипонектинзависимой активации АМФ-протеинкиназы, что приводит к повышению продукции глюкозы и прогрессированию инсулинорезистентности, а блокирование рецепторов адипонектина 2-го типа ведет к подавлению сигнального пути рецептора, активируемого пролифератом пероксисом- α (ППАР- α), что приводит к развитию инсулинорезистентности. Положительная корреляция уровня адипонектина с чувствительностью к инсулину подтверждена во многих исследованиях как на животных моделях, так и на людях. Таким образом, при снижении уровня адипонектина в крови матери повышается трансплацентарная проницаемость для питательных веществ к плоду через плаценту [34, 35, 37, 39, 40]. Снижение уровня адипонектина способствует снижению чувствительности к инсулину и распределению питательных веществ от материнского к плодovому кровообращению, что приводит к значительному увеличению массы плода и рождению детей, больших для гестационного возраста [40, 41]. Следовательно, адипонектин функционирует как эндокринная связь между материнской

жировой тканью и ростом плода, регулируя плацентарные функции [34]. Исходя из этих механизмов регулирования, низкий уровень адипонектина, наблюдаемый у женщин с ожирением и ГСД, способствует увеличению темпов роста плода, что может объяснить связь между ИМТ матери и массой тела ребенка при рождении [35, 40–42].

ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МАТЕРИНСКОГО АДИПОНЕКТИНА С МАССОЙ ТЕЛА ПЛОДА

Имеются исследования, подчеркивающие различия влияния концентраций адипонектина в зависимости от пола будущего ребенка. Известно, что половой диморфизм возникает во время развития плода [17, 43, 44]. Согласно результатам исследования, могут существовать различия в механизмах, связанных с развитием массы жира новорожденных мальчиков и девочек. В животных моделях, изучающих влияние диеты матери с высоким содержанием жиров/холестерина во время беременности, больше пострадали кролики мужского пола, чем особи женского [45, 46]. Опираясь на результаты данных исследований, можно предположить, что новорожденные мужского пола потенциально более подвержены влиянию материнского ожирения, чем новорожденные женского пола, хотя необходимы дальнейшие исследования для изучения возможной причинно-следственной связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные клинические исследования в последнее десятилетие, сообщающие об обратной корреляционной зависимости уровня материнского адипонектина и массы тела плода при рождении, основные механизмы остаются в значительной степени неизвестными. Роль адипонектина в регуляции плацентарной функции представляет собой новый физиологический механизм, с помощью которого эндокринные функции материнской жировой ткани влияют на рост плода. В настоящее время необходимо дальнейшее изучение роли адипонектина во взаимодействии между матерью, плацентой и плодом, а также выявление возможных гендерно-специфических взаимосвязей между материнским ожирением и массой тела плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л. и др. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2019.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
4. Колтунцева И.В., Баирова С.В., Сахно Л.В. Ожирение у детей. Как избежать избыточных проблем. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 90–1.
5. Новикова В.П., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Цитокиновый статус новорожденных детей, матери которых страдают ожирением. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(4): 76–80.
6. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87.
7. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением Педиатр. 2019; 10(1): 13–20.
8. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матери и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9(3): 24–7. DOI:10.17816/PED9324-27.
9. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Иванов Д.О. и др. К вопросу о фетальном программировании ожирения у детей Forcipe. 2022; 5(S2): 399–400.
10. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Материнское ожирение и система «мать-плацента-плод»: доказанные механизмы влияния. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9.
11. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Хавкин А.И. Плацента как орган-мишень материнского ожирения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(5): 93–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99.
12. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. и др. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018; 3(2): 19–25.
13. 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.
14. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 71–2.
15. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
16. Allbrand M., Eklund D., Cao Y. et al. Gene expression of leptin, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas of obese women — Associations to birth weight and fetal sex. Placenta. 2022; 117: 64–71. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.10.002.
17. Al-Gubory K.H., Garrel C. Sex-specific divergence of antioxidant pathways in fetal brain, liver, and skeletal muscles. Free Radic. Res. 2016; 50: 366–73. DOI: 10.3109/10715762.2015.1130224.
18. Andersson-Hall U., de Maré H., Askeli F. et al. Physical activity during pregnancy and association with changes in fat mass and adipokines in women of normal-weight or with obesity. Sci Rep. 2021; 11(1): 12549. DOI: 10.1038/s41598-021-91980-z.
19. Andersson-Hall U.K., Pivodic A., de Maré H.K. et al. Infant body composition relationship to maternal adipokines and fat mass: the PONCH study. Pediatr Res. 2021; 89(7): 1756–64. DOI: 10.1038/s41390-020-01115-9.
20. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the off-

- spring of women with pregestational obesity. *Biochim-Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
21. Aye I.L., Rosario F.J., Powell T.L., Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112: 12858–63. DOI: 10.1073/pnas.1515484112.
 22. Bawah A.T., Seini M.M., Abaka-Yawason A. et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2019; 18: 221.
 23. Castro N.P., Euclides V.V., Simões F.A. et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. *Nutrients.* 2017; 9(3): 182. DOI: 10.3390/nu9030182.
 24. De Gennaro G., Palla G., Battini L. et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *GynecolEndocrinol.* 2019; 35(9): 737–51. DOI: 10.1080/09513590.2019.1597346.
 25. D'Ippolito S., Tersigni C., Scambia G., Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors.* 2018; 38: 14.
 26. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2018; 46: 2082–95.
 27. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
 28. Firsova L.A., Shogiradze L.D., Evdokimova N.V. et al. Hormonal and cytokine status in adolescent girls with obesity. *University Therapeutic Journal.* 2022; 4(S): 137.
 29. Francis E.C., Dabelea D., Shankar K., Perng W. Maternal diet quality during pregnancy is associated with biomarkers of metabolic risk among male offspring. *Diabetologia.* 2021; 64(11): 2478–90. DOI: 10.1007/s00125-021-05533-0.
 30. Francis E.C., Li M., Hinkle S.N. et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8(1): e001333. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001333.
 31. Gázquez A., Rodríguez F., Sánchez-Campillo M. et al. Adiponectin agonist treatment in diabetic pregnant rats. *J Endocrinol.* 2021; 251(1): 1–13. DOI: 10.1530/JOE-20-0617.
 32. Gritsinskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. *Russian Pediatric Journal.* 2021; 2(3): 39.
 33. Guelfi K.J., Ong M.J., Li S. et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2017; 75: 54–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.003.
 34. Gutaj P., Sibiak R., Jankowski M. et al. The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24): 9408. DOI: 10.3390/ijms21249408.
 35. Jafari-Gharabaghlo D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H. et al. Role of adipokines in embryo implantation. *Endocr Connect.* 2021; 10(11): R267–78. DOI: 10.1530/EC-21-0288.
 36. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(7): 1422–34. DOI: 10.1038/s41366-018-0255-2.
 37. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 239.
 38. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019; 2019: 5320156. DOI: 10.1155/2019/5320156.
 39. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *ClinSci (Lond).* 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.
 40. Khant Aung Z., Grattan D.R., Ladyman S.R. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 516: 110933. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110933.
 41. Liu L., Shi Z., Ji X. et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(5): 272. DOI: 10.1007/s00018-022-04286-2.
 42. Magalhães ESDS., Méio MDBB., Peixoto-Filho F.M. et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(8): 1239–46. DOI: 10.1007/s00431-020-03586-8.
 43. Mazurek D., Bronkowska M. Maternal Anthropometric Factors and Circulating Adipokines as Predictors of Birth Weight and Length. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(13): 4799. DOI: 10.3390/ijerph17134799.
 44. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. The role of new adipokines in gestational diabetes mellitus pathogenesis. *Ginek Pol.* 2018; 89(4): 221–26. DOI: 10.5603/GPa.2018.0038.
 45. Moyce Gruber B.L., Cole L.K., Xiang B. et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. *Diabetologia.* 2022; 65(4): 733–47. DOI: 10.1007/s00125-021-05649-3.
 46. Parrettini S., Cavallo M., Gaggia F. et al. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine

- Functions. *Protein Pept Lett.* 2020; 27(12): 1204–30. DOI: 10.2174/0929866527666200505214555.
47. Pheiffer C., Dias S., Jack B. et al. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1326. DOI: 10.3390/ijms22031326.
 48. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 3342.
 49. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. Adipokines and endothelium dysfunction markers in pregnant women with gestational hypertension. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 7541846.
 50. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A. et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11578. DOI: 10.3390/ijms222111578.
 51. Saucedo R., Valencia J., Moreno-González L.E. et al. Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol.* 2021. DOI: 10.5603/GP.a2021.0083.
 52. Sibiak R., Ozegowska K., Wender-Ozegowska E. et al. Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)-Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. *Nutrients.* 2022; 14(10): 2025. DOI: 10.3390/nu14102025.
 53. Šimják P., Anderlová K., Cinkajzlová A. et al. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2020; 45(3): 228–42. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03192-2.
 54. Solis Paredes J.M., Perichart Perera O., Montoya Estrada A. et al. Gestational Weight Gain Influences the Adipokine-Oxidative Stress Association during Pregnancy. *Obes Facts.* 2021; 14(6): 604–12. DOI: 10.1159/000518639.
 55. Tan K., Tint M.T., Michael N. et al. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution. *Int J Obes (Lond).* 2022; 46(3): 637–45. DOI: 10.1038/s41366-021-00975-3.
 56. Tarrade A., Rousseau-Ralliard D., Aubrière M.-C. et al. Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. *PLoS One.* 2013; 8: e83458. DOI: 10.1371/journal.pone.0083458.
 57. Tsiotra P.C., Halvatsiotis P., Patsouras K. et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2018; 101: 157–66. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.01.005.
 - detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2019. (in Russian).
 2. Baranovskij A.Yu., Vorobobina N.V., Belonogov L.I. i dr. *Ozhirenie (klinicheskie ocherki). [Obesity (clinical essays)].* Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
 3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K voprosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i podrostkov (sistematicheskij obzor i meta-analiz nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [On the issue of the epidemiology of obesity in children and adolescents (a systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period)] *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Russian).
 4. Koltuncheva I.V., Bairova S.V., Sahnio L.V. *Ozhirenie u detey. Kak izbezhat' izbytochnykh problem. [Obesity in children. How to avoid redundant problems].* Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 90–1. (in Russian).
 5. Novikova V.P., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O. i dr. Tsitokinovyy status novorozhdennykh detey, materi kotorykh stradayut ozhireniyem. [Cytokine status of newborns whose mothers are obese Issues of pediatric dietology]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2021; 19(4): 76–80. (in Russian).
 6. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. (in Russian).
 7. Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martyagina M.A. i dr. Insulinopodobnyy faktor rosta i yego dinamika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to mothers with obesity]. *Pediatr.* 2019; 10(1): 13–20. (in Russian).
 8. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. *Ozhireniye u materi i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and health of children of different ages]* *Pediatr.* 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27. (in Russian).
 9. Petrenko Yu.V., Prokop'yeva N.E., Ivanov D.O. i dr. K voprosu o fetal'nom programmirovaniy ozhireniya u detey. [On the issue of fetal programming of obesity in children]. *Forcipe.* 2022; 5(S2): 399–400. (in Russian).
 10. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Materinskoye ozhireniye i sistema “mat’–platsenta–plod”: dokazannyye mekhanizmy vliyaniya. [Maternal obesity and the “mother-placenta-fetus” system: proven mechanisms of influence] *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(3): 31–9. (in Russian).
 11. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Novikova V.P., Khavkin A.I. *Platsenta kak organ-mishen' materins-*

REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina Ye.I., Afonchikova O.L. i dr. *Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u*

- kogo ozhireniya. [The placenta as a target organ for maternal obesity]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021; 20(5): 93–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99. (in Russian).
12. Tayts A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V. i dr. Patofiziologicheskiye aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2018; 3(2): 19–25. (in Russian).
 13. 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).
 14. Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Mayorova O.V. i dr. Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika i ozhireniye. [Inflammatory bowel disease and obesity]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(1): 71–2. (in Russian).
 15. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znachenie leptina v pediatrii. [Biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (in Russian).
 16. Allbrand M., Eklund D., Cao Y. et al. Gene expression of leptin, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas of obese women — Associations to birth weight and fetal sex. *Placenta*. 2022; 117: 64–71. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.10.002.
 17. Al-Gubory K.H., Garrel C. Sex-specific divergence of antioxidant pathways in fetal brain, liver, and skeletal muscles. *Free Radic. Res*. 2016; 50: 366–73. DOI: 10.3109/10715762.2015.1130224.
 18. Andersson-Hall U., de Maré H., Askeli F. et al. Physical activity during pregnancy and association with changes in fat mass and adipokines in women of normal-weight or with obesity. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 12549. DOI: 10.1038/s41598-021-91980-z.
 19. Andersson-Hall U.K., Pivodic A., de Maré H.K. et al. Infant body composition relationship to maternal adipokines and fat mass: the PONCH study. *Pediatr Res*. 2021; 89(7): 1756–64. DOI: 10.1038/s41390-020-01115-9.
 20. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. *Biochim-Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165558.
 21. Aye I.L., Rosario F.J., Powell T.L., Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112: 12858–63. DOI: 10.1073/pnas.1515484112.
 22. Bawah A.T., Seini M.M., Abaka-Yawason A. et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2019; 18: 221.
 23. Castro N.P., Euclydes V.V., Simões F.A. et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. *Nutrients*. 2017; 9(3): 182. DOI: 10.3390/nu9030182.
 24. De Gennaro G., Palla G., Battini L. et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *GynecolEndocrinol*. 2019; 35(9): 737–51. DOI: 10.1080/09513590.2019.1597346.
 25. D'Ippolito S., Tersigni C., Scambia G., Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors*. 2018; 38: 14.
 26. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res*. 2018; 46: 2082–95.
 27. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
 28. Firsova L.A., Shogiradze L.D., Evdokimova N.V. et al. Hormonal and cytokine status in adolescent girls with obesity. *University Therapeutic Journal*. 2022; 4(S): 137.
 29. Francis E.C., Dabelea D., Shankar K., Perng W. Maternal diet quality during pregnancy is associated with biomarkers of metabolic risk among male offspring. *Diabetologia*. 2021; 64(11): 2478–90. DOI: 10.1007/s00125-021-05533-0.
 30. Francis E.C., Li M., Hinkle S.N. et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): e001333. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001333.
 31. Gázquez A., Rodríguez F., Sánchez-Campillo M. et al. Adiponectin agonist treatment in diabetic pregnant rats. *J Endocrinol*. 2021; 251(1): 1–13. DOI: 10.1530/JOE-20-0617.
 32. Gritsinskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. *Russian Pediatric Journal*. 2021; 2(3): 39.
 33. Guelfi K.J., Ong M.J., Li S. et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2017; 75: 54–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.003.
 34. Gutaj P., Sibiak R., Jankowski M. et al. The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 9408. DOI: 10.3390/ijms21249408.

35. Jafari-Gharabaghloou D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H. et al. Role of adipokines in embryo implantation. *Endocr Connect.* 2021; 10(11): R267–78. DOI: 10.1530/EC-21-0288.
36. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(7): 1422–34. DOI: 10.1038/s41366-018-0255-2.
37. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 239.
38. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019; 2019: 5320156. DOI: 10.1155/2019/5320156.
39. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *ClinSci (Lond).* 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.
40. Khant Aung Z., Grattan D.R., Ladyman S.R. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2020; 516: 110933. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110933.
41. Liu L., Shi Z., Ji X. et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(5): 272. DOI: 10.1007/s00018-022-04286-2.
42. Magalhães ESDS., Méio MDBB., Peixoto-Filho F.M. et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(8): 1239–46. DOI: 10.1007/s00431-020-03586-8.
43. Mazurek D., Bronkowska M. Maternal Anthropometric Factors and Circulating Adipokines as Predictors of Birth Weight and Length. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(13): 4799. DOI: 10.3390/ijerph17134799.
44. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. The role of new adipokines in gestational diabetes mellitus pathogenesis. *Ginekol Pol.* 2018; 89(4): 221–26. DOI: 10.5603/GP.a2018.0038.
45. Moyce Gruber B.L., Cole L.K., Xiang B. et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. *Diabetologia.* 2022; 65(4): 733–47. DOI: 10.1007/s00125-021-05649-3.
46. Parrettini S., Cavallo M., Gaggia F. et al. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine Functions. *Protein Pept Lett.* 2020; 27(12): 1204–30. DOI: 10.2174/0929866527666200505214555.
47. Pheiffer C., Dias S., Jack B. et al. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1326. DOI: 10.3390/ijms22031326.
48. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 3342.
49. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. Adipokines and endothelium dysfunction markers in pregnant women with gestational hypertension. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 7541846.
50. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A. et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11578. DOI: 10.3390/ijms222111578.
51. Saucedo R., Valencia J., Moreno-González L.E. et al. Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol.* 2021. DOI: 10.5603/GP.a2021.0083.
52. Sibiak R., Ozegowska K., Wender-Ozegowska E. et al. Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)-Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. *Nutrients.* 2022; 14(10): 2025. DOI: 10.3390/nu14102025.
53. Šimják P., Anderlová K., Cinkajzlová A. et al. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2020; 45(3): 228–42. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03192-2.
54. Solis Paredes J.M., PerichartPerera O., Montoya Estrada A. et al. Gestational Weight Gain Influences the Adipokine-Oxidative Stress Association during Pregnancy. *Obes Facts.* 2021; 14(6): 604–12. DOI: 10.1159/000518639.
55. Tan K., Tint M.T., Michael N. et al. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution. *Int J Obes (Lond).* 2022; 46(3): 637–45. DOI: 10.1038/s41366-021-00975-3.
56. Tarrade A., Rousseau-Ralliard D., Aubrière M.-C. et al. Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. *PLoS One.* 2013; 8: e83458. DOI: 10.1371/journal.pone.0083458.
57. Tsiotra P.C., Halvatsiotis P., Patsouras K. et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides.* 2018; 101: 157–66. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.01.005.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.32.53.005

УДК 616.155.194.8-053.9-07-08+616.152.72-084-085

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

© Александр Николаевич Богданов^{1, 2}, Сергей Владимирович Волошин³,
Сергей Владимирович Лапин⁴, Николай Владимирович Кустовский²,
Наталья Сергеевна Бедрина²

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

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

³ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России. 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru

Для цитирования: Богданов А.Н., Волошин С.В., Лапин С.В., Кустовский Н.В., Бедрина Н.С. Диагностика и лечение дефицита железа в пожилом возрасте // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 50–58. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.32.53.005>

Поступила: 04.04.2023

Одобрена: 11.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Дефицит железа имеется у 1/3 популяции и является основной причиной анемии во всех регионах мира. У пациентов пожилого возраста дефицит железа обуславливает 30% анемий. Диагностический алгоритм у больных старших возрастных групп включает исследование феррокинетики и поиск причины дефицита железа, главной из которых являются оккультные кровопотери из желудочно-кишечного тракта и снижение абсорбции железа. Для лечения используются препараты железа внутрь и парентерально под контролем клинического анализа крови и параметр овферрокинетики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит железа; железodefицитные анемии; пожилые пациенты; обмен железа; диагностика; лечение.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY IN THE ELDERLY AGE

© Alexander N. Bogdanov^{1, 2}, Sergey V. Voloshin³, Sergey V. Lapin⁴,
Nikolai V. Kustovsky², Natalia S. Bedrina²

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

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

³ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA of Russia. 2nd Sovetskaya st., 16, Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

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

For citation: Bogdanov AN, Voloshin SV, Lapin SV, Kustovsky NV, Bedrina NS. Diagnosis and treatment of iron deficiency in the elderly age. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):50–58. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.32.53.005>

Received: 04.04.2023

Revised: 11.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Iron deficiency exists in 1/3 of the population and is the main cause of anemia in all regions of the world. In elderly patients, iron deficiency causes 30% of anemia. The diagnostic algorithm in patients of older age groups includes the study of ferrokinetics and the search for the

cause of iron deficiency, the main of which is occult blood loss from the gastrointestinal tract and a decrease in iron absorption. For treatment, iron preparations are used orally and parenterally under the control of a clinical blood test and the parameter of ovferrokinetics.

KEY WORDS: iron deficiency; iron deficiency anemias; elderly patients; iron metabolism; diagnostics; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа — связанное со здоровьем состояние, при котором доступность железа недостаточна для удовлетворения потребностей организма [20]. Дефицит железа (ДЖ) имеется у 1/3 популяции и является основной причиной анемии во всех регионах мира [20].

В настоящее время в мире проживает около 500 миллионов человек старше 65 лет, к 2030 году их количество превысит 1 миллиард, к 2050 году — 2 миллиарда [28]. Увеличится и количество лиц старше 85 лет, у которых особенно высока частота заболеваемости и инвалидизации [18].

У взрослых людей запасы железа в организме составляют 3–5 г, из которых 20 мг ежедневно необходимы для образования эритроцитов и метаболических потребностей. Основным источником железа являются распадающиеся эритроциты, поступление данного микроэлемента с пищей составляет лишь 1–2 мг, всасывание происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке [11]. Через систему воротной вены в транспортный белок трансферрин доставляет в печень железо, где его часть остается в гепатоцитах и хранится в виде ферритина [36]. Основная масса железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина, меньшая часть доставляется пролиферирующим клеткам. Регулятором поглощения и высвобождения железа из запасов является гепсидин, который продуцируется в печени и регулируется уровнем микроэлемента в крови и степенью оксигенации ткани печени. Продукция гепсидина регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Гепсидин блокирует функцию ферропортина — единственного транспортного белка, который экспортирует из эритроцитов, макрофагов и гепатоцитов ионы железа. Увеличение их концентрации в крови сопровождается повышением выработки гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа и гипoferремии. А снижение концентрации подавляет продукцию гепсидина, что приводит к восстановлению функции ферропортина, активации всасыва-

ния и рециркуляции, повышению уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением данного микроэлемента в норме [43].

Абсолютный ДЖ обусловлен стойким отрицательным балансом железа вследствие повышенной потребности, недостаточного потребления или повышенной потери. ДЖ может проявляться без развития анемии (снижение параметров феррокинетики при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов) или железодефицитной анемией (ЖДА), на долю которой у лиц пожилого и старческого возраста приходится 30% анемий [35]. При функциональном ДЖ (секвестрация железа при нормальных или повышенных запасах железа) развивается анемия хронических заболеваний (АХВЗ), которая может сочетаться с ЖДА [30].

Согласно критериям ВОЗ, анемия диагностируется при снижении концентрации гемоглобина в сыворотке крови <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин [42]. Пациенты старших возрастных групп, наряду с детьми дошкольного возраста и фертильными женщинами, являются одной из основных групп риска развития анемии [31]. В проспективных исследованиях анемический синдром выявляется у 10–24% пожилых лиц, у стационарных больных пожилого и старческого возраста частота анемий составляет 40%, в домах престарелых — 47% [36].

ЭТИОЛОГИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Анемия не является физиологическим состоянием, связанным со старением, однако патогенез изменений, которые могут влиять на метаболизм железа у пожилых лиц, остается неясным [35].

В 2018 году Немецкое гериатрическое общество опубликовало два документа, в которых ЖДА рассматривается в контексте гериатрических синдромов. В этих статьях ЖДА определяется как очень распространенная патология пожилых людей, не связанная с возрастными физиологическими изменени-

ями [33], и описывается как гериатрический синдром наряду с саркопенией и старческой астенией [24, 34]. В рамках старческой астении анемия рассматривается и в рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров [7].

Основные причины ЖДА у пожилых пациентов [3, 4, 11, 26, 37]:

- 1) снижение поступления железа с пищей (недоедание, вегетарианство);
- 2) снижение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке (целиакия, воспалительные заболевания кишечника, атрофический гастрит, гастрэктомия, резекция тонкой кишки, прием антацидов, ингибиторов протонной помпы);
- 3) повышенная потеря железа вследствие патологии органов пищеварения, мочеполовой системы, реже — другой локализации.

Основной причиной ЖДА у пожилых больных являются оккультные кровопотери из желудочно-кишечного тракта вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний, приема медикаментов, прежде всего дезагрегантов, антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов [2, 5, 11]. Ежедневная потеря более 5–10 мл крови, не сопровождающаяся изменениями окраски кала, приводит к постепенному развитию анемии [22]. Мальабсорбция может быть связана с длительным приемом ингибиторов протонной помпы [11]. Нередко встречается комбинированная этиология ЖДА, когда при заболеваниях желудочно-кишечного тракта наряду с мальабсорбцией и мальнутрицией случается кровопотеря.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптоматика ЖДА характеризуется сочетанием анемического (общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке) и сидеропенического синдромов (ломкость ногтей, сухость кожи и слизистых оболочек, ангулярный стоматит, извращение вкуса и обоняния). У пожилых людей признаки сидеропении практически не встречаются, анемия может манифестировать признаками сердечной недостаточности и когнитивными нарушениями либо пациенты асимптоматичны [2, 25]. Диагнозы ДЖ и ЖДА основываются на лабораторных данных, после чего необходимо установить причину патологии при помощи инструментальных исследований.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Лабораторная оценка при анемии у пациентов старших возрастных групп включает клинический анализ крови, определение сывороточного железа, сатурации трансферрина, концентрации ферритина, эритропоэтина, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, трансаминаз, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а также анализ мочи для исключения гематурии [6, 11, 39].

Исследование феррокинетики включает определение эритроцитарных индексов, уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, ферритина и сатурации трансферрина [6, 8, 11, 39].

Специфичность эритроцитарных индексов (среднего объема эритроцитов — MCV, и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах — MCH) ограничена, поскольку снижение MCV и MCH возможно при гемоглобинопатиях, сидеробластной анемии и части случаев АХВЗ [1, 37].

Снижение концентрации сывороточного железа, насыщения трансферрина и повышение железосвязывающей способности — общепринятые критерии диагностики ДЖ, однако точность этих показателей у пожилых пациентов ниже, чем в молодом возрасте [35]. Наиболее точным маркером ДЖ во всех возрастных группах является концентрация ферритина: уровень <15–30 мкг/л свидетельствует о ДЖ [32, 41]. Концентрация ферритина зависит от уровня белков острой фазы, которая увеличивается с возрастом и при воспалении любого генеза, поэтому для диагностики ДЖ при сопутствующей патологии используется определение воспалительных маркеров, прежде всего СРБ и СОЭ [40].

Снижение уровня ферритина <30 мкг/л свидетельствует об абсолютном ДЖ независимо от результатов других параметров феррокинетики [13]. При концентрации ферритина 30–100 мкг/л в сочетании со снижением сатурации трансферрина <20% и/или концентрацией СРБ >5 мг/л также диагностируется ЖДА, при уровне ферритина >100 мкг/л в сочетании с сатурацией трансферрина <20% и/или содержанием СРБ >5 мг/мл — АХВЗ [13, 35].

Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ эксперты ВОЗ рекомендуют также определять концентрацию рецептора трансферрина в сыворотке и соотношение рецеп-

тора трансферрина в сыворотке к десятичному логарифму ферритина — ферритиновый индекс [36, 41]. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [30]. Данные показатели не стандартизированы и оцениваются индивидуально в зависимости от используемого метода [39].

Изучаются диагностические возможности других параметров феррокинеки (процент гипохромных и микроцитарных эритроцитов, фракции незрелых ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, средний объем ретикулоцитов, концентрация гепсидина и цинк-протопорфирина), однако эти исследования пока не внедрены в широкую клиническую практику [16, 17, 35].

При подозрении на мальабсорбцию железа (целиакия, гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*), несмотря на отсутствие валидации (различаются дозы железа и оценка результатов исследования), может применяться тест оральной абсорбции железа [23].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

При ЖДА и ДЖ без анемии обязательно проведение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии [6, 23, 37]. Хронические желудочно-кишечные кровопотери (пептические язвы, злокачественные опухоли, эзофагиты, варикозно расширенные вены при портальной гипертензии, воспалительные заболевания кишечника, полипы, геморрой и др.) — наиболее частые причины ЖДА у пожилых пациентов [32, 34]. При невозможности выполнения эндоскопии в связи с тяжелой коморбидной патологией возможно проведение КТ-колонографии [37].

При отсутствии эндоскопической патологии прогноз обычно благоприятен, эти пациенты не нуждаются в дополнительных исследованиях, особенно если анемия купируется после лечения [38]. При отрицательных результатах двусторонней эндоскопии, отсутствии эффекта препаратов железа или рецидиве ЖДА рекомендуется капсульная эндоскопия [32, 37]. Целесообразность капсульной эндоскопии обсуждается в каждом конкретном случае, поскольку стоимость исследования высока, а диагностическая ценность не превышает 53–72% [21].

Значительно реже причиной ДЖ могут быть внекишечные кровопотери вследствие гематурии, гинекологических заболеваний, опухолей другой локализации [35].

Внедрение иммунохимического исследования кала на скрытую кровь стало важным шагом для стратификации риска развития колоректального рака, что нашло подтверждение в обсервационных исследованиях [14, 15]. Для подтверждения значения этого анализа у больных ДЖ и ЖДА и внедрения в практику необходимы дальнейшие исследования [37].

Целиакия может приводить к развитию ЖДА, причем анемия часто является единственным проявлением заболевания у пожилых пациентов [27]. В связи с низкой чувствительностью серологических методов диагностики целиакии у пожилых пациентов необходима эндоскопия с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [37].

У пациентов преклонного возраста или с опасными для жизни заболеваниями препараты железа могут быть назначены при подтвержденном ДЖ без проведения инвазивных исследований [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Целями лечения ДЖ у пожилых пациентов являются нормализация концентрации гемоглобина, восполнение запасов железа в организме, улучшение качества жизни и физиологических функций [35, 37].

Основные принципы лечения: 1) назначение лекарственных препаратов, поскольку возместить дефицит железа диетой невозможно; 2) использование преимущественно препаратов железа для приема внутрь; 3) достаточная длительность лечения, которая зависит от глубины исходного дефицита железа. По одним данным конечными точками лечения является концентрация ферритина >40 – 60 мкг/л [6], по другим данным — >100 мкг/л [23].

Терапией первой линии является пероральный прием препаратов двухвалентного или трехвалентного железа. Препараты двухвалентного железа включают сульфат (Актиферрин, СорбиферДурулес, Тардиферон, Ферроплекс, Ферроградумет, Ферро-Фольгамма), глюконат (Тотема, Апо-Ферроглюконат) и фумарат железа (Ферретаб комп., Железа фумарат, Железа фумарат 200, Ферронат), к трехвалентным препаратам относятся сукциниллат железа (Ферлатум) и препараты на основе гидроксидполимальтозного комплекса — Мальтофер, Феррум-Лек [6].

Назначение солевых препаратов железа сопряжено с возможностью развития побочных эффектов (металлический привкус, окрашива-

ние десен и эмали зубов, боли в эпигастральной области, запор, понос, тошнота, рвота), что приводит к отказу от лечения у 30–35% пациентов; трехвалентные препараты железа переносятся существенно лучше [6, 25].

Рекомендованная доза пероральных препаратов варьирует от 60 до 200 мг элементарного железа в день, однако в последние годы установлено, что увеличение дозы железа более 60 мг приводит к повышению уровня сывороточного гепсидина до 24 часов и ассоциируется со снижением абсорбции железа на следующий день [29]. Назначение 15–50 мг элементарного железа в день или альтернирующий режим (прием препарата через день) так же эффективны, как и 150 мг, но значительно реже приводят к побочным эффектам, особенно у пожилых пациентов [23, 39].

Отсутствие ответа на пероральные препараты может быть обусловлено ошибочным диагнозом, мальабсорбцией, наличием воспаления или персистирующей кровопотерей, когда потеря железа превышает его поступление [21, 39].

Парентеральные препараты железа показаны при нарушениях всасывания (резекция кишечника), воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), мальабсорбции, хронической болезни почек в преддиализном и диализном периодах и необходимости быстро восполнить запасы железа, например перед большими оперативными вмешательствами [6, 12].

Большинство препаратов для внутривенного введения включают железо-сахарозный комплекс, мальтозат и декстран железа. Все они характеризуются высокой эффективностью и безопасностью (побочные эффекты развиваются с частотой не выше 1:100 000 — 1:200 000 введений), но стоят дороже пероральных [9, 39]. В Российской Федерации для внутривенного введения зарегистрированы: 1) препараты железо-сахарозного комплекса (Венофер, Айронгард, Айрондекст, Аргеферр, Железо (III) гидроксид-сахарозный комплекс, Ликферр 100); 2) препараты мальтозата железа (Феринжект, Мальтофер, Феррум-сандоз, Монофер); 3) препараты декстрана железа (Космофер). Зарегистрированы три препарата для внутримышечного введения (Фер-Ром-фарм, Феррум-Лек и Космофер — единственный препарат для внутривенного и внутримышечного введения). Тем не менее в действующих клинических рекомендациях по железодефицитной анемии 2020 года указано, что «...внутримышечное введение препаратов

железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения» [6].

Парентеральные препараты железа вводят 1–3 раза в неделю. Ориентировочное количество железа подсчитывают по формуле производителя данного препарата или формуле Ganzoni: общий дефицит железа (мг) = масса тела больного (кг) × (Hb в норме, г/л – Hb больного, г/л) × 0,24 + депо железа (500 мг при весе >35 кг) [9].

Введение препаратов железа может вызывать местные (покраснение, жжение, зуд) и общие побочные эффекты (аллергические, анафилактикоидные), причем последние чаще встречаются при использовании препаратов, содержащих декстран [6]. Это требует применения тест-дозы перед введением (не для всех препаратов) и наблюдения за больным в ходе введения препарата и 30 минут после него [9].

В практику внедрено сукросомальное железо (СидерАЛ Форте) — инновационный пероральный препарат, состоящий из пирофосфата железа, окруженного двуслойной фосфолипидной оболочкой, покрытой сукрестерным матриксом, который способствует усилению абсорбции [19]. Всасывание препарата происходит в лимфоидных образованиях тонкой кишки, что обеспечивает его хорошую биодоступность и низкую частоту гастроинтестинальных побочных эффектов. Показана эффективность сукросомального железа, сравнимая с препаратами для внутривенного введения, при ДЖ у больных воспалительными заболеваниями кишечника, солидными опухолями, целиакией, аутоиммунным атрофическим гастритом, после бариатрических операций и желудочно-кишечных кровотечений [19].

Эффективность лечения пациентов с ЖДА определяется по динамике клинических и лабораторных показателей. Самочувствие пациентов начинает улучшаться через 5–6 дней после начала терапии, содержание ретикулоцитов повышается через 8–12 дней, концентрация гемоглобина возрастает через 2,5–3 недели и нормализуется в большинстве случаев через месяц или позже [6].

Для адекватного восполнения запасов железа в костном мозге лечение следует продолжать не менее трех месяцев после нормализации уровня гемоглобина, контролируя уровень ферритина [23, 25, 37]. После восстановления уровня гемоглобина и запасов железа рекомендуется периодический контроль

клинического анализа крови для выявления рецидива ЖДА [6, 37].

Неэффективность лечения ЖДА обусловлена неправильным диагнозом, неадекватной дозой препарата или недостаточной длительностью лечения. У пожилых больных часто встречается АХВЗ, когда малоэффективны пероральные препараты. Следует также исключить анемию вследствие опухоли системы крови, прежде всего миелодиспластического синдрома. В любом случае, отсутствие ответа на препараты железа в течение 1–2 месяцев требует уточнения диагноза [39].

Трансфузии эритроцитарных компонентов крови — первый и наиболее эффективный метод лечения у пожилых пациентов с тяжелой анемией. Показаниями к трансфузии эритроцитарной массы являются: гемодинамическая неустойчивость и/или снижение концентрации гемоглобина <70 г/л, симптомы неадекватной оксигенации тканей (стенокардия, необъяснимые другими причинами одышка, тахикардия и хроническая сердечная недостаточность), вновь возникшие депрессия или элевация сегмента *ST* [10]. При концентрации гемоглобина <80 г/л с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем и <100 г/л при развитии острой патологии (инфаркт миокарда, перелом бедра) общепринятые рекомендации отсутствуют [10]. Некоторыми авторами при любой тяжелой кардиоваскулярной патологии рекомендуется поддержание уровня гемоглобина >90 – 100 г/л [39].

Таким образом, дефицит железа и железодефицитные анемии часто развиваются у больных пожилого возраста и требуют адекватной клинико-лабораторной диагностики с использованием современных параметров феррокинетики, определением причины развития дефицита железа и лечения с применением препаратов для перорального и парентерального введения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Гриншпун Л.Д., Пивника А.В. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Медиум. 2012; 2: 407–52.
3. Иванов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хорошилов И.Е. Анемия при язвенном колите: нутриционные аспекты. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 34–5.
4. Иванов С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хорошилов И.Е. Взаимосвязь между недостаточностью питания и анемией при язвенном колите: результаты поперечного исследования. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 6–13.
5. Калядин С.Б., Кострыкина Л.Н., Терентьева Ж.Н. и др. Неординарные симптомы железодефицитной анемии (2 клинических наблюдения). Педиатр. 2022; 13(6): 17–24. DOI: 10.17816/PED13617-24.
6. Луккина Э.А., Цветаева Н.В., Дверник В.Н. Железодефицитные анемии. Клинические рекомендации. 2020; 34.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (2): 115–30. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>.
8. Andres E., Serraj K., Federici L. et al. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. Geriatr. Gerontol. Int. 2013; 13: 519–27. DOI: 10.1111/ggi.12017.
9. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anaemia. Am J Hematol. 2016; 91: 31–8. DOI: 10.1002/ajh.24201.
10. Beyer I., Compte N., Busuioc A. et al. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation.

- Hematology. 2010; 15 (2): 116–21. DOI: 10.1179/102453310X12583347010052.
11. Burton J.K., Yates L.C., Whyte L. et al. New horizons in iron deficiency anaemia in older adults. *Age and Ageing*. 2020; 49 (3): 309–15. doi.org/10.1093/ageing/afz199.
 12. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133(1): 30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
 13. Cappellini M., 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. DOI: 10.1002/ajh.24820.
 14. Chapman C., Bunce J., Oliver S. et al. Service evaluation of faecal immunochemical testing and anaemia for risk stratification in the 2-week-wait pathway for colorectal cancer. *BJS Open*. 2019; 3: 395–402. DOI: 10.1002/bjs5.50131.
 15. Cunin L., Khan A.A., Ibrahim M. et al. Fit negative cancers: a right-sided problem? Implications for screening and whether iron deficiency anaemia has a role to play. *Surgeon*. 2021; 19: 27–32. 10.1016/j.surge.2020.02.003.
 16. Fletcher A., Forbes A., Svenson N. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *British Journal of Haematology*. 2021; 196 (3): 523–9. http://doi.org/10.1111/bjh.17900.
 17. Gattermann N., Muckenthaler M.U., Kulozik A.E. et al. Investigation of iron deficiency and iron overload. *Dtsch Arztebl Int*. 2021; 118(49): 847–56. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0290.
 18. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere*. 2018; 2 (3): 40. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000040.
 19. 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.
 20. Henriques C. Vifor supports efforts to make public more aware of iron deficiency and its health impact (28 November). *IBD News Today* 2016. Available at: <https://ibdnewstoday.com/2016/11/28/vifor-pharma-supports-efforts-to-raise-awareness-of-iron-deficiency-in-ibd-patients-others>. (accessed 09.003.2023).
 21. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron-deficiency anemia. *Blood*. 2014; 123: 326–33. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512624.
 22. Johnson-Wimbley T.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2011; 4 (3): 177–84. https://doi: 10.1177/1756283X11398736.
 23. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: a review. *Geriatr Gerontol Int*. 2018; 18: 373–9. DOI: 10.1111/ggi.13194.
 24. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123(5): 615–24. https://doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
 25. Lopez A., Cacoub P., Macdaugall I.C. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387: 907–16. https://doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
 26. Manckoundia P., Konaté A., Hacquin A. et al. Iron in the general population and specificities in older adults: metabolism, causes and consequences of decrease or overload, and biological assessment. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 1927–38. https://doi: 10.2147/CIA.S269379.
 27. 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.
 28. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br. J. Haematol*. 2012; 156 (2): 173–85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08920.
 29. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily dosis in iron-depleted young women. *Blood*. 2015; 126: 1981–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
 30. Nairz M., Theurl I., Wolf D. et al. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr*. 2016; 166 (13): 411–23. DOI: 10.1007/s10354-016-0505-7.
 31. Patel K.V. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin. Hematol*. 2008; 45: 210–7. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.006.
 32. Rockey D.C., Altayar O., Falck-Ytter Y. et al. AGA technical review on gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020; 159: 1097–1119. https://10.103/j.gastro.2020.06.045.
 33. Röhrig G., Gütgemann I., Kolb G. et al. Anemia in the aged is not ageing related: Position paper on anemia in the aged by the “working group anemia” of the German Geriatric Society (DGG) *Eur. Geriatr. Med*. 2018; 9: 395–7. https://doi: 10.1007/s41999-018-0048-0.
 34. Rohrig G., Gutgemann I., Leischker A. et al. Anemia in the aged — A geriatric syndrome? Second position paper on anemia in the aged by the working group anemia of the German Geriatric Society. *Z. Gerontol. Geriatr*. 2018; 51: 921–3. https://doi: 10.1007/s00391-018-1457-x.
 35. Romano A.D., Paglia A., Bellanti F. et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11): 3821. https://doi: 10.3390/ijms21113821.
 36. Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/NMH/NHD/MNM/14.6; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133707/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.6_eng.pdf?ua=1. (accessed 10.03.2023).
 37. Snook J., Bhala N, Beales I.L. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of

- iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021; 70(11): 2030–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325210.
38. Soon A., Cohen B.L., Groessl E.J. et al. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with endoscopy-negative iron deficiency. *Dig Dis Sci*. 2013; 58: 488–95. DOI: 10.1007/s10620-012-2368-0.
 39. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018; 131 (5): 505–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446>.
 40. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017; 106: 1626–33. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
 41. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf. (accessed 10.03.2023).
 42. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
 43. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines (Basel)*. 2019; 6(3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
 - tomy zhelezodeficitnoj anemii (2 klinicheskikh nablyudeniya) [Extraordinary symptoms of iron deficiency anemia (2 clinical observations)]. *Pediatr*. 2022; 13(6): 17–24. DOI: 10.17816/PED13617-24. (in Russian).
 6. Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Dvernink V.N. Zhelezodefitsitnye anemii. [Iron deficiency anemia]. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2020; 34. (in Russian).
 7. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. i dr. Klinicheskie rekomendatsii «Starcheskaya asteniya». [Clinical recommendations «senile asthenia»]. *Chast' 2. Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny*. 2020; (2): 115–30. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>. (in Russian).
 8. Andres E., Serraj K., Federici L. et al. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2013; 13: 519–27. DOI: 10.1111/ggi.12017.
 9. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anaemia. *Am J Hematol*. 2016; 91: 31–8. DOI: 10.1002/ajh.24201.
 10. Beyer I., Compte N., Busuioc A. et al. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation. *Hematology*. 2010; 15 (2): 116–21. DOI: 10.1179/102453310X12583347010052.
 11. Burton J.K., Yates L.C., Whyte L. et al. New horizons in iron deficiency anaemia in older adults. *Age and Ageing*. 2020; 49 (3): 309–15. doi.org/10.1093/ageing/afz199.
 12. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133(1): 30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
 13. Cappellini M., 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. DOI: 10.1002/ajh.24820.
 14. Chapman C., Bunce J., Oliver S. et al. Service evaluation of faecal immunochemical testing and anaemia for risk stratification in the 2-week-wait pathway for colorectal cancer. *BJS Open*. 2019; 3: 395–402. DOI: 10.1002/bjs.5.50131.
 15. Cunin L., Khan A.A., Ibrahim M. et al. Fit negative cancers: a right-sided problem? Implications for screening and whether iron deficiency anaemia has a role to play. *Surgeon*. 2021; 19: 27–32. [10.1016/j.surge.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.02.003).
 16. Fletcher A., Forbes A., Svenson N. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *British Journal of Haematology*. 2021; 196 (3): 523–9. [http://doi.org/10.1111/bjh.17900](https://doi.org/10.1111/bjh.17900).
 17. Gattermann N., Muckenthaler M.U., Kulozik A.E. et al. Investigation of iron deficiency and iron overload. *Dtsch Arztebl Int*. 2021; 118(49): 847–56. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0290.
 18. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere*. 2018; 2 (3): 40. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000040.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. *Medicinskie laboratornye tekhnologii*. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian).
2. Grinshpun L.D., Pivnika A.V. *Geriatricheskaya gematologiya. Zabolevaniya sistemy krovi v starshikh vozrastnykh gruppakh*. [Geriatric hematology. Diseases of the blood system in older age groups]. *Medium*. 2012; 2: 407–52. (in Russian).
3. Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Horoshilov I.E. Anemiya pri yazvennom kolite: nutricionnye aspekty. [Anemia in ulcerative colitis: nutritional aspects]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3(1): 34–5. (in Russian).
4. Ivanov S.V., Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Horoshilov I.E. Vzaimosvyaz' mezhdu nedostatochnost'yu pitaniya i anemiej pri yazvennom kolite: rezul'taty poperechnogo issledovaniya. [The relationship between malnutrition and anemia in ulcerative colitis: results of a cross-sectional study]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2019; 1(1): 6–13. (in Russian).
5. Kalyadin S.B., Kostyukina L.N., Terent'eva Zh.N., Fedorov O.A., Pahomova M.M. Neordinarnye sim-

19. 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.
20. Henriques C. Vifor supports efforts to make public more aware of iron deficiency and its health impact (28 November). *IBD News Today* 2016. Available at: <https://ibdnewstoday.com/2016/11/28/vifor-pharma-supports-efforts-to-raise-awareness-of-iron-deficiency-in-ibd-patients-others>. (accessed 09.003.2023).
21. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron-deficiency anemia. *Blood*. 2014; 123: 326–33. DOI: 10.1182/blood-2013-10-512624.
22. Johnson-Wimbley T.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011; 4 (3): 177–84. [https://doi: 10.1177/1756283X11398736](https://doi.org/10.1177/1756283X11398736).
23. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: a review. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18: 373–9. DOI: 10.1111/ggi.13194.
24. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123(5): 615–24. [https://doi: 10.1182/blood-2013-06-508325](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325).
25. Lopez A., Cacoub P., Macdaugall I.C. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387: 907–16. [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).
26. Manckoundia P., Konaté A., Hacquin A. et al. Iron in the general population and specificities in older adults: metabolism, causes and consequences of decrease or overload, and biological assessment. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 1927–38. [https://doi: 10.2147/CIA.S269379](https://doi.org/10.2147/CIA.S269379).
27. 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.
28. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br. J. Haematol.* 2012; 156 (2): 173–85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08920.
29. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily dosis in iron-depleted young women. *Blood*. 2015; 126: 1981–9. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
30. Nairz M., Theurl I., Wolf D. et al. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166 (13): 411–23. DOI: 10.1007/s10354-016-0505-7.
31. Patel K.V. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin. Hematol.* 2008; 45: 210–7. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.006.
32. Rockey D.C., Altayar O., Falck-Ytter Y. et al. AGA technical review on gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020; 159: 1097–1119. [https://doi: 10.1038/j.gastro.2020.06.045](https://doi.org/10.1038/j.gastro.2020.06.045).
33. Röhrig G., Gütgemann I., Kolb G. et al. Anemia in the aged is not ageing related: Position paper on anemia in the aged by the “working group anemia” of the German Geriatric Society (DGG) *Eur. Geriatr. Med.* 2018; 9: 395–7. [https://doi: 10.1007/s41999-018-0048-0](https://doi.org/10.1007/s41999-018-0048-0).
34. Rohrig G., Gutgemann I., Leischker A. et al. Anemia in the aged — A geriatric syndrome? Second position paper on anemia in the aged by the working group anemia of the German Geriatric Society. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2018; 51: 921–3. [https://doi: 10.1007/s00391-018-1457-x](https://doi.org/10.1007/s00391-018-1457-x).
35. Romano A.D., Paglia A., Bellanti F. et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 3821. [https://doi: 10.3390/ijms21113821](https://doi.org/10.3390/ijms21113821).
36. Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/NMH/NHD/MNM/14.6; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133707/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14.6_eng.pdf?ua=1). (accessed 10.03.2023).
37. Snook J., Bhala N, Beales I.L. et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021; 70(11): 2030–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325210.
38. Soon A., Cohen B.L., Groessl E.J. et al. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with endoscopy-negative iron deficiency. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 488–95. DOI: 10.1007/s10620-012-2368-0.
39. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018; 131 (5): 505–14. [https://doi: 10.1182/blood-2017-07-746446](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746446).
40. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106: 1626–33. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
41. WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf. (accessed 10.03.2023).
42. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
43. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines (Basel)*. 2019; 6(3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.14.31.006

УДК 616.314.18-002-022-083+614.8.027.1+616.12-008.331.1

ПАТОЛОГИЯ ПАРОДОНТА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

© Ирина Анатольевна Горбачева, Юлия Анатольевна Сычева

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

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — к.м.н., доцент. E-mail: sichova66@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8006-9937

Для цитирования: Горбачева И.А., Сычева Ю.А. Патология пародонта и артериальная гипертензия // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.14.31.006>

Поступила: 15.03.2023**Одобрена:** 08.05.2023**Принята к печати:** 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания пародонта часто ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ), и вопрос причинно-следственной связи этой коморбидности остается предметом дискуссии. Хронический пародонтит и АГ имеют общие факторы риска. Наличие пародонтопатогенной микрофлоры и действие эндотоксинов, способных вызывать системные, воспалительные и иммунные реакции, метаболическое липидное поражение тканей, нарушать гемостаз, рассматривают принципиальными общими патогенетическими механизмами развития как пародонтита, так и АГ. В обзоре представлены данные, доказывающие взаимосвязь этих заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания пародонта; артериальная гипертензия.

PERIODONTAL PATHOLOGY AND ARTERIAL HYPERTENSION

© Irina A. Gorbacheva, Yulia A. Sycheva

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

Contact information: Yulia A. Sycheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor. E-mail: sichova66@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-8006-9937

For citation: Gorbacheva IA, Sycheva YuA. Periodontal pathology and arterial hypertension. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):59–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.14.31.006>

Received: 15.03.2023**Revised:** 08.05.2023**Accepted:** 01.06.2023

SUMMARY. Inflammatory periodontal disease is often associated with arterial hypertension (AH), and the question of the cause-and-effect relationship of this comorbidity remains a matter of debate. Chronic periodontitis and hypertension share common risk factors. The presence of periodontopathogenic microflora and the action of endotoxins that can cause systemic, inflammatory and immune reactions, metabolic lipid tissue damage, and disrupt hemostasis are considered to be the principal common pathogenetic mechanisms for the development of both periodontitis and hypertension. The review presents data proving the relationship of these diseases.

KEY WORDS: inflammatory periodontal diseases; arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние полости рта, физиологическая резистентность твердых тканей зубов и тка-

ней пародонта обусловлены общим состоянием организма [4, 6]. Сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест среди заболеваний человека во всем мире.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются тем неблагоприятным фоном, на котором при участии других неблагоприятных факторов могут развиваться различные патологические изменения в организме, в частности в полости рта. В то же время известно, что нарушения, возникающие в полости рта, в ряде случаев утяжеляют течение основного заболевания, поэтому роль врача-стоматолога в процессе профилактики и терапии сочетанных нарушений слизистой оболочки полости рта и внутренних органов неоспорима [6].

Хронический генерализованный пародонтит является многофакторным воспалительным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующей деструкцией зубоопорного аппарата, приводящей к потере зубов [28]. Хронический пародонтит, являясь ведущей причиной потери зубов у взрослого населения, влияет на характер питания, качество жизни и самооценку, а также имеет существенные социально-экономические последствия [5]. Медико-социальная значимость пародонтита будет продолжать увеличиваться в силу тенденции к повышению среднего возраста населения во всем мире.

Хронический пародонтит часто ассоциирован с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности, артериальной гипертензией (АГ), и вопрос причинно-следственной связи этой коморбидности остается предметом изучений и дискуссий.

Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления (АД) и распространенностью АГ [30]. В 2020 году в обобщенном аналитическом обзоре E. Munoz Aguilera и соавт., который включал мета-анализ 40 исследований, подтвердили повышенную распространенность пародонтита у пациентов с АГ (критериями определения артериальной гипертензии являлись повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 и диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.). На основании количественного анализа всех включенных исследований были сделаны выводы, что у пациентов с пародонтитом средней и тяжелой степени вероятность развития АГ выше на 20% по сравнению с пациентами без пародонтита. Очень интересно, что в более чем 80% включенных в метаанализ исследований выявили стабильное повышение уровня как систолического, так и диастолического АД у пациентов с пародонтитом. Кроме того, метаанализ показал, что у пациентов с АГ

и пародонтитом были более высокие значения САД (в среднем на 4,49 мм рт.ст.) и ДАД (в среднем на 2,03 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами, страдающими только АГ. Пародонтит, сахарный диабет и АГ имеют общие факторы риска (такие как старение, курение и неблагоприятный социально-экономический статус), что создает актуальность дальнейшего изучения данных коморбидных состояний с выявлением взаимосвязи триггеров их развития [36]. Т. Morita и соавт. продемонстрировали статистически значимую связь между наличием пародонтальных карманов размером не менее 4 мм на исходном уровне (клинический показатель заболевания пародонта средней и тяжелой степени) и артериальной гипертензией, определяемой как систолическое артериальное давление (≥ 130 мм рт.ст.) или диастолическое артериальное давление (≥ 85 мм рт.ст.) во время последующего визита (OR=1,5, 95% ДИ 1,0–2,3, с поправкой на возраст, пол и бинарные показатели (курение сигарет, регулярные физические упражнения, питание между приемами пищи и здоровый вес тела)) [35].

Несколько исследователей сообщили о более высоком риске сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта) у пациентов с пародонтитом по сравнению с контрольной группой. Это объясняется, в частности, наличием повышенного артериального давления, которое наблюдается при пародонтите [42]. Действительно, среднее увеличение САД на 5 мм рт.ст. неизменно ассоциируется с увеличением смертности от ишемической болезни сердца и инсульта на 25% [26]. Высокая распространенность ассоциированных заболеваний, таких как АГ и воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), вызывающих клинически значимые осложнения, поддерживает интерес к данной проблеме у специалистов и здравоохранения.

К основным факторам, приводящим к развитию воспаления в тканях пародонта, относят нарушение в микроциркуляторном русле и наличие пародонтопатогенных микроорганизмов. Существенный вклад в этиопатогенез болезни пародонта вносят соматические болезни, в частности, сердечно-сосудистые заболевания, АГ.

Артериальная гипертензия сопровождается нейрогуморальными, метаболическими и функциональными нарушениями в тканях организма, включая и ткани зубочелюстной системы. Вклад сердечно-сосудистой патологии в развитие стоматологических заболеваний

надо считать существенным и касающимся в наибольшей степени нарушений кровоснабжения пародонта с развитием дистрофических и воспалительных изменений с последующим вторичным поражением тканей зуба. Повышение артериального давления изменяет ток крови в сосудах микроциркуляторного русла, увеличивая напряжение сдвига [1]. При гиперкинетическом типе гемодинамики, характерном для ранних стадий гипертонической болезни (ГБ), это обусловлено повышением линейной скорости ламинарного тока крови в центре сосуда, и как следствие, увеличением разности скоростей кровотока в его пристеночных и центральных частях. Что, в свою очередь, усиливает напряжение сдвига крови, которое становится максимальным у стенки сосуда, оказывая давление на нее и вызывая мембранные изменения в эндотелии и протекающих пристеночно тромбоцитах. Эукинетический и гипокинетический типы гемодинамики, развивающиеся при прогрессировании ГБ, также оказывают неблагоприятные влияния на пристеночный кровоток, тромбоциты и сосудистую стенку, обусловленные повышением тонуса артериол, значительным увеличением периферического сопротивления сосудов. Движение адгезивных протеинов и тромбоцитов по направлению к стенке сосуда и контакты с ней кроме напряжения сдвига обусловлено и взаимодействием с крупными форменными элементами — эритроцитами. Ротационное движение эритроцитов, выраженное в сосудах зоны микроциркуляции, повышает вероятность столкновения с ними тромбоцитов и усиливает движение в направлении сосудистой стенки, стимулируя формирование адгезии тромбоцитов и повреждения эндотелия [8].

Нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия, характерные для заболеваний сердечно-сосудистой системы, влияют на кровоснабжение и состояние органов полости рта. Пародонт является органом-мишенью в процессах ремоделирования в условиях артериальной гипертензии. Целый ряд исследований получили клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что артериальная гипертензия способствует возникновению изменений микроциркуляции в тканях десны, которые в свою очередь приводят к ишемии, усилению воспаления и/или изменению микробного состава биопленки зубов [12, 17, 43].

Сведения о нарушении микроциркуляции в тканях пародонта у больных с ГБ были подтверждены нами при проведенном исследова-

нии на базе нашей кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова. Для исследования тканевого кровотока в пародонте применяли ультразвуковой прибор «Минимакс-Допплер-К» (Санкт-Петербург, ООО «СП-Минимакс»; регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/03061297/0052-00 от 06.03.2000 г.) с использованием стоматологических датчиков с частотами 20 и 25 МГц. Исследование микроциркуляторного русла пародонта проводили по усовершенствованной нами методике с применением внешнего упора, который позволяет повысить достоверность обследования вследствие исключения произвольного изменения положения датчика во время исследования (новаторская методика получила патент [7]). Соблюдались также стандартные условия (пациенты в течение 30 мин находились в покое при температуре воздуха 20–22 °С, за 2 часа до исследования исключался прием пищи, курение). Локация проводилась в области переходной складки десны и межзубных десневых сосочков следующих зубов: 11, 21, 31, 41, 13, 23, 33, 43, 16, 26, 36, 46 (при отсутствии того или иного зуба зона прилегающей десны исключалась из исследования).

В результате исследования [9] были сделаны выводы, что у больных ГБ возникают существенные нарушения региональной микроциркуляции, сопряженные со степенью тяжести воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта, и что в тактике ведения больных с ГБ необходимо учитывать состояние микроциркуляторного кровотока полости рта, в том числе пародонта, для персонализированной оптимизации комплексного лечения. На основании полученных данных было установлено, что разработанная методика доплерографии пародонта является информативным методом выявления нарушений микроциркуляции в пародонте и региональном кровообращении с возможностью количественной их оценки у больных с ГБ, ассоциированной с ВЗП [9].

В настоящее время воспалительные заболевания пародонта рассматривают не только как локальное воспаление тканей, окружающих зуб, вызванное микрофлорой зубной бляшки, но и как реакцию организма на бактериальную инфекцию.

Корейские ученые для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АД использовали данные 19 560 взрослых лиц из национального репрезентативного

опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) в 2008–2010 годах [14]. Проведенный анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

В трех когортных исследованиях была подтверждена временная связь между периодонтитом и АГ, а именно — наличие у пациентов пародонтита предшествовало развитию АГ [22, 24, 34].

Аналогичные данные в ходе своей работы получили и китайские ученые [29].

В других перекрестных исследованиях ученые получили сведения, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [25].

В последние десятилетия в научном сообществе активно обсуждается проблема системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях, его патогенетическое и прогностическое значение. Установлено, что неспецифическое субклиническое воспаление, наблюдаемое при гипертонической болезни, ассоциировано с поражением органов-мишеней — гипертрофией левого желудочка [31], атеросклерозом аорты и крупных артерий [45], почечной дисфункцией [39]. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, являющегося одним из маркеров хронического субклинического воспаления, коррелирует с риском развития нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений [40]. Повышенный уровень АД ассоциирован с оксидативным стрессом. Наблюдается дисбаланс между продукцией свободных радикалов кислорода и показателями антиоксидантной защиты. Содержание в крови малонового диальдегида, 8-изопростана, 8-оксо-7,8-дегидро-2-деоксигуанозина увеличены у пациентов с АГ. Накопление продуктов перекисного окисления липидов стимулирует активацию транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего экспрессию генов, вовлеченных в воспалительный ответ, основанный на участии цитокинов. Воспаление сосудистой стенки привлекает циркулирующие лейкоциты. Этому процессу способствует усиление экспрессии молекул адгезии и цитокинов. В условиях воспаления наблюдается эндотелиальная активация таких воспалительных медиаторов, как интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1β,

фактор некроза опухолей (ФНОα), С-реактивный белок, которые в свою очередь усиливают эндотелиальную дисфункцию, замыкая порочный круг [38]. Согласно современным представлениям, тяжелый пародонтит и потеря зубов могут быть рассмотрены в качестве маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний и потенциального индикатора тяжести основных патологических процессов, таких как эндотелиальная дисфункция [33].

Эпителий десны в ответ на инвазию микрофлоры зубной бляшки выделяет медиаторы воспалительного процесса — интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), простагландины-E2, ФНОα, которые свойственны как хроническому пародонтиту, так и сердечно-сосудистым заболеваниям [2].

Идентификация ВЗП как возможного фактора риска развития АГ может быть объяснена рядом вероятных механизмов. Микроорганизмы полости рта (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* и др.), хламидии (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*), *Helicobacter pylori*, вирусы (*Virus influenza*, *Measles virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpesviruses*), *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* и пр. могут участвовать в этиологии и патогенезе не только воспалительных заболеваний пародонта, но и АГ, атеросклероза, стенокардии, инсульта. Пародонтопатогенная микрофлора оказывает влияние на системное здоровье человека разными путями: бактериемией, аспирацией бактерий и попаданием их в органы дыхания и пищеварения, системной диссеминацией, нарастанием в крови эндотоксинов и медиаторов системного воспаления. При этом при тяжелой форме пародонтита во время жевания уровень эндотоксинов в 4 раза больше по сравнению со средней формой пародонтита и нормой [2]. Медиаторы воспаления — С-реактивный белок, лейкоциты, фибриноген, ФНОα, провоспалительные цитокины — участвуют в развитии хронических воспалительных заболеваний пародонта, АГ, атеросклероза и других заболеваний внутренних органов. Воспалительная реакция сопровождается нарушениями окислительно-восстановительного метаболизма, сбоем иммунного ответа. Активация процессов свободно-радикального окисления липидов и белков оказывает повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов, активируя патологический апоптоз [11].

Данные метаболические механизмы являются общими звеньями патогенеза и участвуют в развитии соматических и стоматологических заболеваний [19].

За последние годы появилось множество исследований, в которых были показаны изменения системных биомаркеров, связанных с АГ и ВЗП. Türkoğlu Оуа и соавт. анализировали уровни нейтрофильных ферментов в сыворотке крови у 95 пациентов. В исследовании пациенты были разделены на три группы: пациенты с АГ и ВЗП и две контрольные группы: здоровые пациенты (без пародонтита или гипертонии) и группа с АГ без ВЗП. Регистрировались параметры пародонта и сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы (ММП)-8, ММП-9, тканевого ингибитора ММП (TIMP)-1, миелопероксидазы (МПО) и эластазы нейтрофильных клеток (NE) [44]. Авторы заметили, что уровни циркулирующих матриксных металлопротеиназ (ММП)-8, ММП-9, миелопероксидазы и эластазы нейтрофильных клеток (NE) были повышены у пациентов с АГ и ВЗП, но не в контрольной группе. В другом исследовании, которое проводил А. Khocht и соавт., изучали десневую жидкость у пациентов с АГ (21 пациент) и без АГ (26 пациентов) с измерением в ней уровней 8-изопростана, интерлейкина (ИЛ)-1В, моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1, ФНО α , С-реактивного белка (CRP) и MMP-8 [23]. Десневая жидкость собиралась из 3 здоровых и 3 пораженных участков. Авторы сообщили, что независимо от наличия или отсутствия АГ, повышенный уровень этих биомаркеров наблюдался у пациентов, у которых отмечались клинические проявления ВЗП. Кроме того, у пациентов с АГ выявлялась почти в два раза большая глубина пародонтальных карманов по сравнению с контрольной группой. М.М. Albush и соавт. оценили уровни сосудистых тромботических маркеров у 40 пациентов с АГ и ВЗП. Количество тромбоцитов, фибриногена, антиген фактора Виллебранда и уровни D-димера увеличились после 48 часов лечения (удаление зубов у половины пациентов и хирургическое лечение пародонта у остальных 20) и снизились через 6 недель ($p < 0,05$), без существенных различий между группами ($p > 0,05$) [1].

В нескольких других публикациях также сообщалось о резком повышении маркеров активации эндотелия, включая Е-селектин, антиген фактора Виллебранда, гемоглобин и гематокрит, уровни D-димеров и количество

нейтрофилов через 24 часа после пародонтальной терапии [20, 41].

М. Czesnikiewicz-Guzik и соавт. в эксперименте на животных указали на то, что иммунный ответ на распространенный патоген пародонта *Porphyromonas gingivalis* (Pg) приводит к повышению АД, воспалению сосудов и эндотелиальной дисфункции [15]. Другие исследователи показали, что клетки иммунного ответа, включая Т-клетки, В-клетки и моноциты, макрофаги, находящиеся в воспаленном пародонте, могут быть более склонны к хемотаксическому рекрутингу в периваскулярную жировую ткань и адвентицию — этап, который, как было ранее показано, предшествует развитию сосудистой дисфункции, АГ и атеросклероза [21, 32]. На основании этого некоторые ученые высказываются о том, что ВЗП можно рассматривать как один из новых не вошедших в список установленных стандартных модифицируемых факторов риска развития АГ наравне с другими, такими как курение, сахарный диабет и др. [13].

Полученные за последние годы сведения позволили считать, что хронический воспалительный процесс, нарушенный иммунный ответ и окислительный стресс лежат в основе коморбидности ВЗП и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ [37].

Данная гипотеза нашла подтверждение в проведенном на нашей кафедре исследовании по изучению универсальных молекулярно-клеточных отклонений, нарушений окислительно-восстановительного метаболизма, патологической активации апоптоза, способствующей развитию и прогрессированию АГ и поражений пародонта. В работе у обследованных нами больных с ГБ и генерализованным пародонтитом были выявлены общие тенденции к накоплению в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Уровень диеновых конъюгатов в 1,5 раза превышал диапазон нормы и достоверно ($p < 0,01$) отличался от показателей у практически здоровых людей, содержание малонового диальдегида также было достоверно выше нормы ($p < 0,01$). Указанным изменениям соответствовал дефицит основных антиоксидантных ферментов — церулоплазмينا (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД). Активность ЦП составила всего лишь $17,3 \pm 0,8$ мМоль/ч.л по сравнению с $23,7 \pm 1,2$ мМоль/ч.л у здоровых ($p < 0,01$), а СОД — $21,2 \pm 1,5$ мМоль/ч.л по сравнению с нормой — $32,0 \pm 2,5$ мМоль/ч.л ($p < 0,01$).

Изучение у этих больных активности свободно-радикального окисления тиоловых соединений показало, что белки подвергаются деструктивному воздействию свободных радикалов. У обследованных больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта достоверно увеличивалась степень окисленных тиолов (SS групп белков плазмы крови) и истощалось количество восстановленных тиолов (SH групп белков плазмы крови). Тиол-дисульфидное отношение (ТДО) достоверно уменьшалось ($p < 0,01$).

В ходе исследования у больных с хроническими общесоматическими заболеваниями и генерализованным пародонтитом были изучены особенности апоптоза. При оценке апоптоза с помощью Annexin V FITC установлено достоверное увеличение процентного содержания клеток как на поздних, так и на ранних стадиях апоптоза со снижением процентного содержания живых клеток, не подвергшихся апоптозу ($p < 0,001$). Полученные результаты позволили сделать выводы, что больные с сочетанной патологией АГ и пародонта характеризуются нарушением окислительно-восстановительного метаболизма, активацией апоптоза [3].

За последнее время целый ряд исследований показал снижение биомаркеров воспаления на фоне проводимой пародонтальной терапии [16].

Дискутабельным остается вопрос о влиянии на течение АГ проводимого лечения ВЗП. Стандартное антигипертензивное лечение АГ считается основным и ключевым лечением для улучшения общего состояния здоровья, качества жизни и снижения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. В последние годы возникло мнение, что лечение ВЗП может представлять собой новое направление в терапии для предотвращения или положительного влияния в лечении АГ. Имеющиеся данные на этот счет противоречивы.

Q-B. Zhou и соавт. оценивали изменения артериального давления как основной результат после нехирургической пародонтальной терапии. В исследовании было включено 107 участников с мягкой АГ, не получающих регулярную какую-либо антигипертензивную терапию, и сообщили об абсолютной разнице САД 12,57 мм рт.ст., 95% ДИ 10,45–14,69, $p < 0,05$ и ДАД 9,65 мм рт.ст., 95% ДИ 7,06–12,24, $p < 0,05$ после терапии ВЗП [46]. Другие исследователи показали, что лечение генерализованного пародонта может снизить САД и ДАД у людей с гипертонией и ВЗП, однако

достоверность доказательств была умеренной [27]. Другие исследователи, такие как Юйсюз Ло и соавт., проводя метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований и оценивая влияние лечения ВЗП на течение артериальной гипертензии, не нашли доказательств различия влияния лечения пораженного пародонта на АД в большинстве случаев сравнений [18].

Хотя данные, свидетельствующие о том, что терапия ВЗП может снизить АД, еще не убедительны и требуют дальнейшего изучения, все же имеющиеся уже сведения говорят о том, что оценка состояния полости рта и лечение ВЗП могут не только улучшить состояние полости рта, но и в том числе общее состояние здоровья и качество жизни пациента, что имеет значение в лечении пациентов с АГ.

Выявленная зависимость позволяет рассматривать хронический генерализованный пародонтит как фактор, усугубляющий течение АГ и, возможно, предрасполагающий к возникновению данного заболевания. Эффективная профилактика, диагностика и лечение воспалительных заболеваний пародонта имеют не только местные благоприятные последствия, но и направлены на снижение кардиоваскулярного риска. И поэтому для пациентов с заболеваниями пародонта возрастает необходимость проведения просветительских бесед о взаимосвязи данной патологии с соматическими заболеваниями, следует мотивировать больных на комплексное лечение тканей пародонта и улучшение гигиенического состояния полости рта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception

of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Амхадова М.А., Мустафаев Н.М., Толмачев В.Е. Особенности исследования микроциркуляции пародонта при выраженной атрофии костной ткани челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2012; 6: 32–4.
2. Булкина Н.В. Патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние воспалительных заболеваний пародонта с патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. *Клиническая фармакология*. 2010; 2: 28–30.
3. Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Орехова Л.Ю. Использование метаболической терапии в лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта. *Ученые записки*. 2017; 24(4): 55–63.
4. Григорьян А.С. Общая патология и проблемы теории и практики в стоматологии. *Стоматология*. 2002; 5: 7–10.
5. Копецкий И.С. Проблемы сохранения зубов и комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита. *Российский медицинский журнал*. 2021; 27(1): 71–8.
6. Лукиных Л.М. Болезни полости рта. Н.-Новгород: Нижегород. гос. мед. академия. 2004; 4, 97–8, 139–42, 186–97.
7. Орехова Л.Ю., Горбачева И.А., Попов Д.А. и др. Устройство для фиксации ультразвукового стоматологического датчика при выполнении ультразвуковой дистальной доплерографии пародонта (патент на изобретение) Патент № 2021105920РФ, МПК А61В5/00(2006.01). Патентообладатель СПбГПМУ (RU). № 2021105920; заявл. 05.03.2021; опубл. 17.01.2022, Бюл. № 2.
8. Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. *Кардиология*. 2015; 7(55): 63–77.
9. Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю. и др. Особенности микроциркуляторного русла у больных гипертензивной болезнью с воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2017; XXII, 2(83): 17–20.
10. Albush M.M., Razan K.K., Al Dieri M.R. Effect of surgical and non-surgical periodontal debridement on vascular thrombotic markers in hypertensives. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17: 324.
11. Bhola P.D., Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences *Mol Cell*. 2016; 61(5): 695–704.
12. Bonato C., do-Amaral C., Belini L. et al. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *J Periodontal Res*. 2012; 47: 783–92.
13. Cheung B.M., Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012; 14: 160–6.
14. Choi H.M., Han K., Park Y.G., Park J.B. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2015: 1–19.
15. Czesnikiewicz-Guzik M., Nosalski R., Mikolajczyk T.P. et al. Th1-type immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens exacerbate angiotensin II-dependent hypertension and vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2019; 176: 1922–31.
16. D’Aiuto F., Gkrani N., Bhowruth D. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 954–65.
17. Demmer R.T., Papapanou P.N., Jacobs DR. Jr., Desvarieux M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the oral infections and vascular disease epidemiology study. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 479–48.
18. Luo Y., Ye H., Liu W. et al. Effect of periodontal treatments on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 12(12): CD009409. DOI: 10.1002/14651858.CD009409.pub2.
19. Febbraio M. Is There a Causal Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease? A Concise Review of Recent Findings. *International Dental Journal*. 2022; 72(1): 37–51.
20. Graziani F., Cei S., Tonetti M. et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010; 37: 848.
21. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017; 113: 1009–23.
22. Kawabata Y., Ekuni D., Miyai H. et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2016; 29: 388–96.
23. Khocht A., Rogers T., Janal M., Brown M. Gingival fluid inflammatory biomarkers and hypertension in African Americans. *JDR Clin Trans Res*. 2017; 2: 269–77.
24. Lee J-H., Oh J-Y., Youk T-M. et al. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: a 12-year longitudinal healthexaminee cohort study in South Korea. *Medicine*. 2017; 96: e7398.

25. Leong X.F., Ng C.Y., Badiah B., Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 768237.
26. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903–13.
27. Luo Y., Ye H., Liu W. et al. Effect of periodontal treatments on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 12(12): CD009409. DOI: 10.1002/14651858.CD009409.pub2. PMID: 34897644.
28. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *J Clin Periodontol*. 2020; 47: 268–88.
29. Zhao M., Qiao Yi, Wu Lan, et al. Periodontal Disease Is Associated With Increased Risk of Hypertension: A Cross-Sectional Study *Medicine Front. Physiol*. 2019; 10: 440 DOI:10.3389/fphys.2019.00440.
30. Martin-Cabezas R., Seelam N., Petit C. et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016; 180: 98–112.
31. Masiha S. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(1): 13–7.
32. Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P. et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J*. 2016; 30: 1987–99.
33. Missing teeth predict incident cardiovascular events, diabetes, and death. *J Dent Res*. 2015; 94: 1055–62.
34. Morita T., Yamazaki Y., Fujiharu C. et al. Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: a 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016; 14: 475–82.
35. Morita T., Yamazaki Y., Mita A. et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010; 81: 512–9.
36. Munoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 28–39.
37. Munoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 28–39.
38. Paffen E. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc. res*. 2006; 71: 30–9.
39. Pedrinelli R. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension, arteriosclerosis. *Thromb. vasc. biol*. 2004; 24: 2414–9.
40. Rutter M.K. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the framingham offspring study. *Circulation*. 2004; 110(4): 380–5.
41. Taylor B., Tofler G., Morel-Kopp M-C. et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118: 350.
42. Tonetti M.S., Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: S24.
43. Tsioufis C., Kasiakogias A., Thomopoulos C., Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 219: 1–9.
44. Türkoğlu O., Barış N., Tervahartala T. et al. Evaluation of systemic levels of neutrophilic enzymes in patients with hypertension and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014; 85: 908–16.
45. Watatnabe T. et al. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species in hypertensive patients. *J. hum. hypertens*. 2006; 20: 336–40.
46. Zhou Q-B., Xia W-H., Ren J. et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2017; 88: 711–22.

REFERENCES

1. Amkhadova M.A., Mustafayev N.M., Tolmachev V.Ye. Osobennosti issledovaniya mikrotsirkulyatsii parodonta pri vyrazhennoy atrofii kostnoy tkani chelyustey. [Features of the study of periodontal microcirculation in severe atrophy of the jaw bone tissue]. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*. 2012; 6: 32–4. (in Russian).
2. Bulkina N.V. Patogeneticheskaya vzaimosvyaz' i vzaimovliyaniye vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta s patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy i zheludochno-kishechnogo trakta. [Pathogenetic relationship and mutual influence of inflammatory periodontal diseases with pathology of the cardiovascular system and gastrointestinal tract]. *Klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 2: 28–30. (in Russian).
3. Gorbacheva I.A., Sycheva Yu.A., Orekhova L.Yu. Ispol'zovaniye metabolicheskoy terapii v lechenii bol'nykh s sochetannoy patologiyey vnutrennikh organov i parodonta. [The use of metabolic therapy in the treatment of patients with combined pathology of internal organs and periodontium]. *Uchenyye zapiski*. 2017; 24(4): 55–63. (in Russian).
4. Grigor'yan A.S. Obshchaya patologiya i problemy teorii i praktiki v stomatologii. [General pathology and problems of theory and practice in dentistry]. *Stomatologiya*. 2002; 5: 7–10. (in Russian).

5. Kopetskiy I.S. Problemy sokhraneniya zubov i kompleksnoy terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita. [Problems of preservation of teeth and complex therapy of chronic generalized periodontitis]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2021; 27(1): 71–8. (in Russian).
6. Lukinykh L.M. Bolezni polosti rta. [Diseases of the oral cavity]. N.-Novgorod: Nizhegor. gos. med. akademiya. 2004; 4, 97–8, 139–42, 186–97. (in Russian).
7. Orekhova L.Yu., Gorbacheva I.A., Popov D.A. i dr. Ustroystvo dlya fiksatsii ul'trazvukovogo stomatologicheskogo datchika pri vypolnenii ul'trazvukovoy distal'noy dopplerografii parodonta (patent na izobreteniyе) [Device for fixing an ultrasonic dental sensor when performing ultrasonic distal dopplerography of the periodontium (patent for invention)]. Patent № 2021105920RF, MPK A61B5/00(2006.01). Patentobladatel' SPbGPMU (RU). № 2021105920; zayavl. 05.03.2021; opubl. 17.01.2022, Byul. № 2. (in Russian).
8. Plekhanova O.S., Parfenova Ye.V., Tkachuk V.A. Mekhanizmy remodelirovaniya arteriy posle ikh povrezhdeniya. [Mechanisms of arterial remodeling after their injury]. Kardiologiya. 2015; 7(55): 63–77. (in Russian).
9. Sycheva Yu.A., Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu. i dr. Osobennosti mikrotsirkulyatornogo rusla u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu s vospalitel'nymi zabolevaniyami parodonta. [Peculiarities of microvasculature in hypertensive patients with inflammatory periodontal diseases]. Parodontologiya. 2017; XXII, 2(83): 17–20. (in Russian).
10. Albush M.M., Razan K.K., Al Dieri M.R. Effect of surgical and non-surgical periodontal debridement on vascular thrombotic markers in hypertensives. J Indian Soc Periodontol. 2013; 17: 324.
11. Bhola P.D., Letai A. Mitochondria-Judges and Executioners of Cell Death Sentences Mol Cell. 2016; 61(5): 695–704.
12. Bonato C., do-Amaral C., Belini L. et al. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. J Periodontal Res. 2012; 47: 783–92.
13. Cheung B.M., Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? Curr Atheroscler Rep. 2012; 14: 160–6.
14. Choi H.M., Han K., Park Y.G., Park J.B. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. 2015: 1–19.
15. Czesnikiewicz-Guzik M., Nosalski R., Mikolajczyk T.P. et al. Th1-type immune responses to Porphyromonas gingivalis antigens exacerbate angiotensin II-dependent hypertension and vascular dysfunction. Br J Pharmacol. 2019; 176: 1922–31.
16. D'Aiuto F., Gkraniias N., Bhowruth D. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 954–65.
17. Demmer R.T., Papapanou P.N., Jacobs DR. Jr., Desvarieux M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the oral infections and vascular disease epidemiology study. J Clin Periodontol. 2008; 35: 479–48.
18. Luo Y., Ye H., Liu W. et al. Effect of periodontal treatments on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 12(12): CD009409. DOI: 10.1002/14651858.CD009409.pub2.
19. Febbraio M. Is There a Causal Link Between Periodontitis and Cardiovascular Disease? A Concise Review of Recent Findings. International Dental Journal. 2022; 72(1): 37–51.
20. Graziani F., Cei S., Tonetti M. et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2010; 37: 848.
21. Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. Cardiovasc Res. 2017; 113: 1009–23.
22. Kawabata Y., Ekuni D., Miyai H. et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. Am J Hypertens. 2016; 29: 388–96.
23. Khocht A., Rogers T., Janal M., Brown M. Gingival fluid inflammatory biomarkers and hypertension in African Americans. JDR Clin Trans Res. 2017; 2: 269–77.
24. Lee J-H., Oh J-Y., Youk T-M. et al. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: a 12-year longitudinal healthexaminee cohort study in South Korea. Medicine. 2017; 96: e7398.
25. Leong X.F., Ng C.Y., Badiah B., Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. Scientific World Journal. 2014; 2014: 768237.
26. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360: 1903–13.
27. Luo Y., Ye H., Liu W. et al. Effect of periodontal treatments on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 12(12): CD009409. DOI: 10.1002/14651858.CD009409.pub2.PMID: 34897644.
28. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. J Clin Periodontol. 2020; 47: 268–88.
29. Zhao M., Qiao Yi, Wu Lan, et al. Periodontal Disease Is Associated With Increased Risk of Hypertension: A Cross-Sectional Study Medicine Front. Physiol. 2019; 10: 440 DOI:10.3389/fphys.2019.00440.

30. Martin-Cabezas R., Seelam N., Petit C. et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016; 180: 98–112.
31. Masiha S. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(1): 13–7.
32. Mikolajczyk T.P., Nosalski R., Szczepaniak P. et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of peri-vascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J*. 2016; 30: 1987–99.
33. Missing teeth predict incident cardiovascular events, diabetes, and death. *J Dent Res*. 2015; 94: 1055–62.
34. Morita T., Yamazaki Y., Fujiharu C. et al. Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: a 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016; 14: 475–82.
35. Morita T., Yamazaki Y., Mita A. et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010; 81: 512–9.
36. Munoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 28–39.
37. Munoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2020; 116: 28–39.
38. Paffen E. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc. res*. 2006; 71: 30–9.
39. Pedrinelli R. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension, arteriosclerosis. *Thromb. vasc. biol*. 2004; 24: 2414–9.
40. Rutter M.K. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the framingham offspring study. *Circulation*. 2004; 110(4): 380–5.
41. Taylor B., Tofler G., Morel-Kopp M-C. et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118: 350.
42. Tonetti M.S., Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013; 40: S24.
43. Tsioufis C., Kasiakogias A., Thomopoulos C., Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 219: 1–9.
44. Türkoğlu O., Barış N., Tervahartiala T. et al. Evaluation of systemic levels of neutrophilic enzymes in patients with hypertension and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014; 85: 908–16.
45. Watatnabe T. et al. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species in hypertensive patients. *J. hum. hypertens*. 2006; 20: 336–40.
46. Zhou Q-B., Xia W-H., Ren J. et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2017; 88: 711–22.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.59.44.007

УДК 616.34-022.7-036.11-02-07+543.6+615.33+577.18+616-053.2

УСТОЙЧИВОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ДИАРЕЕГЕННЫХ *ESCHERICHIA COLI* У ФЕКАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

© Мария Павлова¹, Михаела Виденова¹, Иван Николаев Иванов¹,
Валери Велев², Методи Попов³

¹ Национальный центр инфекционных и паразитарных заболеваний (НЦИПЗ), София, Болгария

² Университетская больница инфекционных и паразитарных болезней им. проф. Ивана Кирова, Медицинский университет Софии, Болгария

³ Многопрофильная больница активного лечения имени святого Ивана Рыльского, Дупница, Болгария

Контактная информация: Мария Павлова — к.м.н., доцент. E-mail: mimipavlova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2074-1063

Для цитирования: Павлова М., Виденова М., Иванов И.Н., Велев В., Попов М. Устойчивость и резистентность к антибиотикам диареогенных *Escherichia coli* у фекальных носителей раннего детского возраста // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.59.44.007>

Поступила: 13.03.2023

Одобрена: 03.04.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Значимость носительства диареогенных *E. coli* у детей обусловлена связью с уровнем распространенности резистентности к антибиотикам и качеством оказания медицинской помощи в педиатрических отделениях. В статье мы представляем данные о различных вариантах диареогенных *E. coli*, выделенных от фекальных носителей раннего детского возраста, и о чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Исследовались образцы кала детей, поступающих в детский сад. Изоляты *E. coli* исследовались на наличие генов вирулентности путем культивирования и ПЦР-анализа в реальном времени. Все изоляты кишечных возбудителей тестировали на антимикробную чувствительность диско-диффузионным методом в соответствии с протоколами EUCAST (Научный комитет по определению руководящих принципов для интерпретации устойчивости к противомикробным препаратам). В общей сложности было исследовано 680 образцов фекалий, 165 из которых содержали искомые диареогенные изоляты *E. coli*. Только 11,51% фекальных изолятов *E. coli* имели гены вирулентности различных патотипов. Антибиотикорезистентность диареогенных *E. coli*, выделенных от детей раннего возраста без диареи, показала самую высокую фенотипическую устойчивость к АК (амикацин) — 12,3% и SXT (триметоприм / сульфаметоксазол) — 9,7%, CIP (ципрофлоксацин) — 4,3%, FOX (цефокситин) — 2,83 и LEV (левофлоксацин) — 1,58. Одновременная устойчивость более чем к двум антибактериальным препаратам не наблюдалась. Несмотря на низкую распространенность диареогенных *E. coli* среди детей раннего возраста, нельзя недооценивать факты возникновения и распространения эпидемий в детских коллективах. Группы риска должны находиться под регулярным и пристальным наблюдением. Мониторинг антибиотикорезистентности социально значимых инфекционных агентов должен стать частью долгосрочной стратегии в каждой стране.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диареогенные *E. coli*; чувствительность к антибиотикам; фекальные носители; ранний детский возраст.

IMPACT AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF DIARRHOEAGENIC *ESCHERICHIA COLI* FROM FAECAL CARRIERS IN EARLY CHILDHOOD

© Maria Pavlova¹, Mihaela Videnova¹, Ivan Nikolaev Ivanov¹, Valeri Velev², Metodi Popov³

¹ National Center of Infectious and Parasitic Diseases (NCIPD), Sofia, Bulgaria

² University Hospital for Infectious and Parasitic Diseases “Prof. Ivan Kirov”, Medical University, Sofia, Bulgaria

³ Multiprofile Hospital For Active Treatment. St. Ivan Rilsky LTD, Dupnitsa, Bulgaria

Contact information: Maria Pavlova — Asst. Prof., PhD. E-mail: mimipavlova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2074-1063

For citation: Pavlova M, Videnova M, Ivanov IN, Velev V, Popov M. Impact and antibiotic resistance of diarrhoeagenic *Escherichia coli* from faecal carriers in early childhood. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):69-76. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.59.44.007>

Received: 13.03.2023

Revised: 03.04.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. The importance of the children’s faecal diarrhoeagenic *E.coli* carriers determines the prevalence of antibiotic resistance and the quality of medical care in paediatrics departments. We report the incidence of different categories of diarrhoeagenic *E.coli* isolated from faecal carriers in early childhood and antibiotic susceptibility. The exams were conducted through routine faecal examinations needed to start kindergarten. *E. coli* isolates were examined by culturing and real-time PCR analyses for *E. coli* virulence genes. All isolates of intestinal pathogens were tested for antimicrobial susceptibility by the disk diffusion method and according to EUCAST protocols. A total of 680 faecal samples were obtained, 165 with suspected diarrhoeagenic *E. coli* isolates. Only 11.51% of faecal *E. coli* isolates had virulence genes of various pathotypes. Antimicrobial resistance of diarrhoeagenic *E. coli* isolated from young children without diarrhoea showed the highest phenotypic resistance to AK — 12.3% and SXT — 9.7%, CIP — 4.3%, FOX — 2.83 and LEV — 1.58. Simultaneous resistance to more than two antibacterial drugs was not observed. Despite the low rate of diarrhoeagenic *E. coli* among young children, the factor for the emergence and spread of epidemics in children’s groups should not be underestimated. Risk groups should be closely and regularly monitored. Monitoring the antibiotic resistance of socially significant infectious agents should be a sustainable strategy for each nation.

KEY WORDS: diarrhoeagenic *E. coli*; antibiotic susceptibility; faecal carriers; young children.

INTRODUCTION

Diarrhoeagenic *Escherichia (E.) coli* (DEC) are being recognized as an important pediatric enteropathogen worldwide. Currently, these organisms are classified into six categories: enteropathogenic *E. coli* — (EPEC), enterotoxigenic *E. coli* — (ETEC), enteroinvasive *E. coli* — (EIEC), diffusely adhering *E. coli* — (DAEC), enteroaggregative *E. coli* — (EAEC), enterohemorrhagic *E. coli* — (EHEC/STEC) [12]. DEC are one of the main causes of sporadic and epidemic diarrhoea in children, with the most commonly affected age group being less than 5 years [9]. In this age group, diarrhoea can quickly become complicated, especially if the etiological agent is phenotypically resistant to antimicrobials commonly used in therapy.

AIM OF STUDY

To assess the severity of early faecal carriers of diarrhoeagenic *E. coli* as a reservoir for enterocolitis in at-risk pediatric groups (2–6 years), in which the spread of intestinal pathogens is facilitated by close person-to-person contact, and still poorly developed personal hygiene habits in young children.

MATERIALS AND METHODS

For a period of 4 months (August 2021 — November 2021) in the National Reference Laboratory for Intestinal Diseases, NCIPD, Sofia, a total of 680 faecal samples from children without diarrhoea aged 2–6 years were tested. Preventive tests for intestinal pathogens (*Salmonella*, *Shigella*, DEC) are mandatory before the children

proceed to kindergartens in Bulgaria or after the absence of children from kindergartens for more than a month. The collected faecal samples are from three major cities in the country — Sofia (capital), Varna and Burgas. All samples were aerobically cultured, serologically tested and molecularly examined for virulent *E. coli* genes. The faecal samples for viruses and parasites have not been tested, as this is not the focus of our study. All isolates of DEC, *Salmonella sp.* and *Shigella sp.* have been tested for antibiotic susceptibility.

All parents were informed in writing about the purpose of our study. In addition, according to the normative documents of the Ministry of Health of the Republic of Bulgaria, a child, which is laboratory-confirmed as positive for *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, DEC, has no right to proceed to kindergarten until the presentation of three consecutive negative microbiological tests on faecal samples.

Parents of laboratory-confirmed children positive for *Salmonella*, *Shigella* or DEC were also examined.

Faecal samples. Faecal samples were collected in sterile containers for this purpose and stored at 4–8 °C for no more than 12 hours until delivery to the microbiological laboratory.

Isolation. Sample faeces were cultured aerobically at 37 °C for 16–18 hours to become differentiating, selective and enriching nutrient media: McConkey agar, Deoxycholate agar, Levin agar and Selenite broth for the enrichment of *Salmonella sp.* and *Shigella sp.* After overnight enrichment, it proceeded with secondary cultures of Selenite broth on a solid Deoxycholate agar medium for detection of *Salmonella sp.* and *Shigella sp.*

Phenotypic identification. All suspected isolates for *Salmonella*, *Shigella* and diarrhoeagenic *E. coli* were tested with KIA and API20E. Subsequently, they were serotyped with commercial sera (Sifin — Germany, BioRad — USA, SSI — Denmark and BB — NCIPD, Ltd., Bulgaria). DNA was isolated from serotyped DEC isolates with certain OK groups to detect virulent genes. Commensal bacteria were identified with MALDI TOF.

Antimicrobial susceptibility. All isolated *Salmonella enterica*, *Shigella sp.* and DEC were tested for antimicrobial susceptibility by the disk diffusion method according to the EUCAST protocols to the following antibiotics: Amikacin — 30 µg (AK); Ampicillin — 10 µg (AMP); Levofloxacin — 5 µg (LEV); Ciprofloxacin — 5 µg (CIP); Cefoxitin — 30 µg (FOX); Amoxicil-

lin-Clavulanic acid — 20–10 µg (AMC) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole — 1.25–23.75 µg (SXT), (Oxoid™) on Mueller-Hinton agar, at 37 °C for 18–24 hours. For control, we used *Escherichia coli* ATCC 25922.

DNA extraction. Of all the OK-typed *E. coli* isolates, we extracted bacterial DNA with QIAamp DNA Kits, Germany according to the manufacturer's instructions. The extracted DNA was stored at 80 °C for genetic testing for virulence genes.

Real-time PCR analysis. DEC isolates were examined by real-time PCR to detect virulence genes: *eae* for atypical EPEC; *pEAF* for typical EPEC; *aatA* for EAEC; *daaC* for DAEC; *elt* (labe tox) for ETEC; *est* (stable tox) for ETEC, *ipaH* for EIEC; *stx1* and *stx2* for EHEC [11]. Exemplary pairs and reaction conditions are presented in Table 1. *E. coli* ATCC 25922 and dH₂O were used as negative controls. Positive controls were ready for use DNA of ETEC, EPEC, EAEC and VTEC provided by Satum Serum Institute, Denmark.

RESULTS

Of all the 680 collected and microbiological tested faecal samples from children 2–6 years of age without diarrhoea, nine strains of *Salmonella enterica subsp. Enterica* — *S. typhimurium* (5/9) and *S. enteritidis* (4/9), 3 strains of *Shigella flexneri* 2b and 165 strains of *Escherichia coli*, belonging to different OK groups, with leading ones O111 and O6 were obtained. And no co-infections were detected.

The results of molecular genetic studies of DEC isolates confirmed 4.24% (7/165) as tEPEC positive for the *pEAF* gene and 1.21% (2/165) as aEPEC, positive for *eae* gene, belonging to OK — group O111; 1.81% (3/165) as lt-ETEC and 0.6% (1/165) as st-ETEC belong to OK group O6; 1.21% (2/165) were EIEC, positive for *ipaH* gene (O112ac and O112ab), 2.24% (4/16) were EAEC, positive for *aatA* gene (O44, O15: H15, O126 — 2 isolates) presented in Table 2, Fig. 1 and 2. Of the 165 *E. coli* isolates that tested positive for agglutination with commercial sera for DEC typing, only 11.51% had virulence genes. *Citrobacter sp.*, *Shigella sp.* and *Enterobacter sp.* show well-observed co-agglutination with polyvalent sera for groups I, II and III of *E. coli* (BB — NCIPD, Ltd., Bulgaria).

Antimicrobial resistance of DEC isolated from young children without diarrhoea. The studied isolates show the highest phenotypic resistance to AK — 12.3% and SXT — 9.7%. In

Table 1

Primers and conditions for Real-time PCR analysis of DEC

Target gene / primername		Concn (μM)	Tm/ bp size	Each 20-μl reaction mixture contained: 10 μl qMAXSen™ Green qPCR Master Mix (2x) Forward and Reverse Primers (0.35x) DNA (2 μl)+ NF water to final volume	The reaction mixture was subjected to 50 °C for 2 min, 95 °C for 10 min, and 45 cycles of 95 °C for 15 s and 60 °C for 60 s. After 45 cycles, a melting curve with a ramp speed of 2.0 °C/s between 70 °C and 95 °C was determined with a reading every 0.2 °C
<i>eae</i> / EAE-S for	ACT GGA CTT CTT ATT RCC GTT CTA TG	0.35	82 °C		
EAE-B2 rev	CCT AAA CGG GTA TTA TCA CCA GA		189 bp		
<i>pEAF</i> / EP-1 for	GTT CTT GGC GAA CAG GCT TGT C	0.35	84 °C		
EP-2 rev	TTA AGC CAG CTA CCA TCC ACC C		107bp		
<i>aataA</i> / EA-1 for	AGG TTT GAT ATT GAT GTC CTT GAG GA	0.35	75 °C		
EA-2 rev	TCA GCT AAT AAT GTA TAG AAA TCC GCT GTT		52bp		
<i>daaC</i> / DAA-F	ATT ACG TCA TCC GGG AAG CAC ACA	0.35	87 °C		
DAA-R	GCT TGC TCA TAA AGC CGC AGA CAA		146bp		
<i>Elt</i> /LTf	GGC GAC AGA TTA TAC CGT GC	0.35	78 °C		
LTr	CGG TCT CTA TAT TCC CTG TT		450bp		
<i>Est</i> / STa-F	ATT TTT MTT TCT GTA TTR TCT T	0.35	73 °C		
STa-R	CAC CCG GTA CAR GCA GGA TT		190bp		
<i>ipaH</i> / IpaH1	GTT CCT TGA CCG CCT TTC CGA TAC CGT C	0.35	85 °C		
IpaH2	GCC GGT CAG CCA CCC TCT GAG AGT AC		603bp		
<i>stx1</i> / stxA1 598	AGT CGT ACG GGG ATG CAG ATA AAT	0.35	80 °C		
stxA1 1015	CCG GAC ACA TAG AAG GAA ACT CAT		418bp		
<i>stx2</i> / Stx2f	GGC ACT GTC TGA AAC TGC CC	0.35	89 °C		
Stx2r	TCG CCA GTT ATC TGA CAT TCT G		246bp		

Table 2

Prevalence of the different diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from 2–6 year ages children with no diarrhoea

DEC	No isolates	%	OK-groupes	Genes
tEPEC	7	4.24	O111, O44, O15: H15; O126	<i>pEAF</i>
aEPEC	2	1.21	O111	<i>eae</i>
lt-ETEC	3	1.81	O6	<i>elt</i>
st-ETEC	1	0.6	O6	<i>est</i>
EIEC	2	1.21	O112ac, O112ab	<i>ipaH</i>
EAEC	4	2.24	O44, O15:H15, O126	<i>aataA</i>

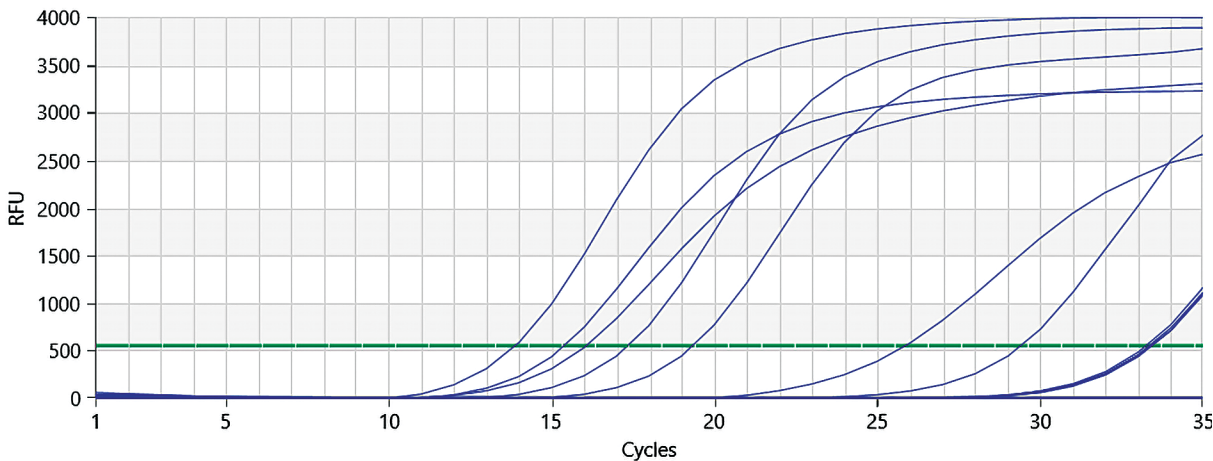


Fig. 1. Amplification analysis of DEC positive control strains — tEPEC, aEPEC, EIEC, ETEC, EAEC, VTEC, DAEC. Negative control dH₂O and *E. coli* ATCC 25922 amplifications are after 30 cycles

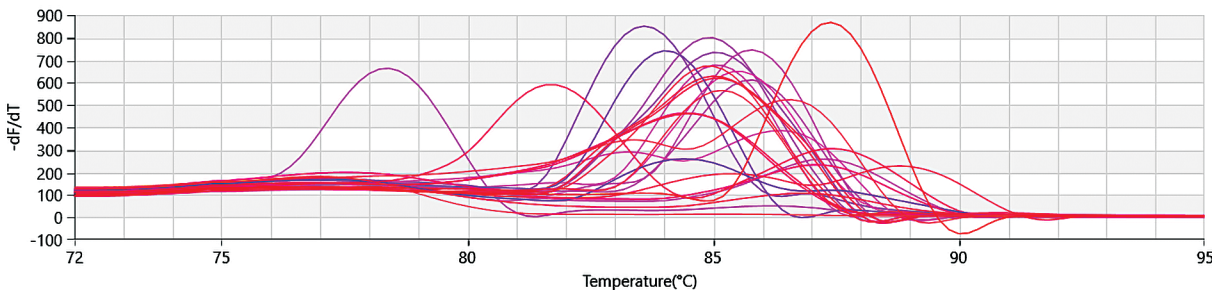


Fig. 2. Melting analysis showed peaks for target genes in DEC strains

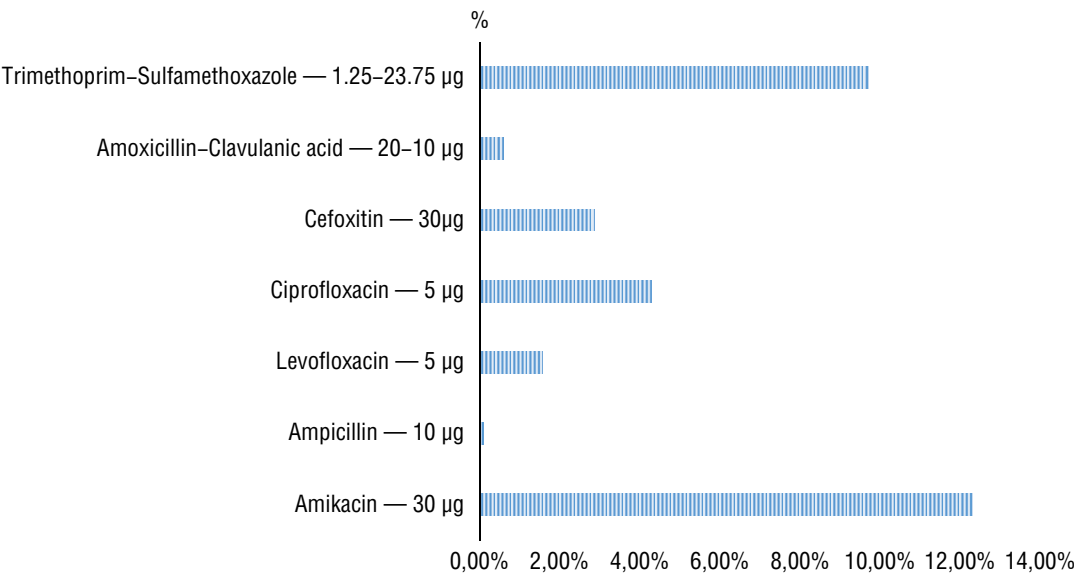


Fig. 3. Antimicrobial resistance of tested DEC isolates from faecal carriers 2–6 year of ages

second place is the resistance to CIP — 4.3% and FOX — 2.83. In particular, we must point out the expressed resistance to LEV — 1.58% (Fig. 3). From the antimicrobial susceptibility testing of *Shigella flexneri* and *Salmonella enterica* iso-

lates, the results are as follows: (1/4) *S. enteritidis* demonstrates resistance to Trimethoprim-sulfamethoxazole, (1/4) *S. enteritidis* is resistant to Ampicillin, the other two isolates, as well as the three isolates of *Shigella flexneri* 2b, are sensi-

tive to all tested antimicrobial agents. Of all 5 *S. typhimurium* isolates, only one was resistant to Amikacin.

It should be noted that in a large number (53/680) of the studied faecal samples, growth in pure culture of *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *C. braakii*, *C. freindii* and *M. morgani*. In addition, we reported sterile (11/680) faecal samples, in which primary (24 hours) and secondary (48 hours) cultures after 37 °C cultivation were deprived of bacterial growth.

No pathogens were isolated from examined parents as contact persons of laboratory-confirmed *Salmonella*, *Shigella* ordiarrhoeagenic *E. coli* positive children.

DISCUSSION

In recent years, the NRL for Enteric Diseases has been receiving DEC isolates to confirm bacterial diagnosis, mainly from hospitalized patients. The Covid epidemic has minimized laboratory-confirmed cases of enterocolitis and the reporting of etiologically confirmed bacterial diarrhoea. Mostly for these reasons, there are no data on the carrier of the OK-serogroups *E. coli* in the country. DEC is being recognized as important pediatric enteropathogens worldwide. Enterotoxigenic *E. coli* is the most common enteropathogen in developing countries, accounting for approximately 210 million episodes of diarrhoea and approximately 380,000 deaths [4, 14]. In Bulgaria, the data on the prevalence of ETEC, as the most common cause of infectious diarrhoea, especially in pediatric patients, do not differ. In our study, ETEC take first place in isolation among children aged 2–6 years without diarrhoea. These are the most common OK-serological groups, O6, which so far have the greatest etiological significance in *E. coli* enteritis, manifested as sporadic or epidemically related diseases. Regardless of this established pattern in our country, it is necessary to take into account the other OK-groups in the course of microbiological research. EPEC and EAEC take second place after ETEC in our study with O111, O44, O15: H15, and O126. Many studies have found a significant association of EPEC with infant diarrhoea. Healthy transmission of intestinal pathogens, in general, is very common in developing countries. Colonization, not disease, can be the result of the interaction of many factors, including host sensitivity (related to the child's age, breastfeeding, nutritional and immunological status), bacterial factors (various virulence genes) and environmental factors. hygiene and

high faecal contamination [3, 5, 8]. And since children attending kindergartens are a vulnerable group to the epidemic spread of ETEC, we recommend the strict application of methods for early clinical and etiological diagnosis of carriers and timely and correct collection of materials for microbiological studies of faeces.

Impressive is the large number of *E. coli* isolates serologically identified with commercial *E. coli* sera, and yet only 11.51% of these isolates have virulence genes. This fact raises a significant problem for our country, as the diagnosis of DEC is made solely based on serology and typing, which is a factor in misdiagnosis and misreported positive DEC cases, especially in the absence of clinical manifestations.

Another significant problem is one company's widespread use of *E. coli* serums due to low prices. However, these sera show co-agglutination with other bacterial species, as we found in our study, which provides data showing the importance of a complete biochemical evaluation of other enteropathogenic bacteria before proceeding with typing.

Of all 680 faecal samples of young children without diarrhoea, 53 of them reported growth in pure culture of various commensals such as *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *C. braakii*, *C. Freindii* and *M. morgani* important for intestinal microbiota and general immunity [2, 13]. As we do not have data on whether these children took antibiotics shortly before the study or were on a special diet, we can only assume that commensals in the mass are associated with an unhealthy diet or drug therapy.

In recent years, several researchers have reported increased resistance to antibacterial drugs of DEC isolated from sporadic and especially epidemic-related infectious diarrhoea. This fact is essential for the practice, given on the one hand the increasing use of antibiotics and on the other hand the epidemic spread of R-factors, which most often cause this resistance [1, 7]. One of the factors in this problem is excessive consumption and irresponsible prescribing of antibiotics. Also, the use of antibiotics in animal husbandry favours the spread and persistence of resistant bacteria in humans through two different mechanisms: consumption of antibiotic-contaminated meat, in which antibiotics cause selective pressure on the host microbiota, and/or consumption of meat contaminated with antibiotic bacteria. Various studies around the world have shown that ready-to-eat animal products are contaminated with *E. coli* strains resistant to various types of antibiotics, mainly to β -lactams through

the production of broad-spectrum β -lactamases (ESBL) [6, 10]. This is also confirmed by the tested Bulgarian isolates of DES from healthy children. The results obtained from the phenotypic testing of isolates still show low values, but clearly expressed resistance to AK — 12.3% and SXT — 9.7% followed by CIP — 4.3% and FOX — 2.83. In particular, we must point out the expressed resistance to LEV — 1.58%. This could be explained by the widespread use of these antibacterial agents in recent years and the rapid development and spread of resistance to them. Analyzing the obtained results, we hypothesize that the increasing values of resistant DEC isolates among young children are most likely of origin to sick adults and/or asymptomatic faecal carriers, which are often proven over the years as a source of epidemics transmitted by food.

CONCLUSION

Due to the ever-increasing number of infections caused by resistant *E. coli* and their ease of faecal-oral transmission among humans and environmental sources, understanding the epidemiology of these strains and their mechanisms of resistance is crucial in combating these infections. Furthermore, timely detection, isolation and treatment of enteric infectious agents among children will prevent the development of outbreaks, and reduce the cost of hospital care and the risk of developing severe infectious diarrhoea with the unwanted lethal exit.

Источник финансовой поддержки. Работа финансируется Исследовательским фондом Министерства образования Болгарии. Проект № КП 06-M43/2, ноябрь 2020 г.

Результаты этого исследования были представлены на XIV Национальной конференции по инфекционным заболеваниям — 7–9 октября 2021 г. в городе Пловдиве, Болгария.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Source of financial support. This work is funded by the Research Fund, Ministry of Education, Bulgaria. Project № KP 06-M43/2, November 2020.

The results of this study are presented at the XIV National Conference on Infectious Diseases — on October 7–09, 2021, in the City of Plovdiv, Bulgaria.

Conflicts of interest. The corresponding author states that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbasi E., Mondanizadeh M., van Belkum A.E., Ghaznavi-Rad. Multi-drug-resistant diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes in pediatric patients with gastroenteritis from central Iran. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 1387–96. DOI: 10.2147/IDR.S247732.
2. Andonova R., Popov G., Plochev K. Gut Microbiota and Immune Changes in Gastrointestinal Tract — General Characteristics and Changes in Immunodeficiency Patients. *Наука. Инфектология и Паразитология.* 2019; 1(16): 5–10.
3. Araujo J.M., Tabarelli G.F., Aranda K.R.S. et al. Typical enteroaggregative and atypical enteropathogenic types of *Escherichia coli* are the most prevalent diarrhea-associated pathotypes among Brazilian children. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 3396–9. DOI: 10.1128/JCM.00084-07.
4. Chatterjee A., Keefe C.O., Cuthil S.L., Varman M. Pediatric *Escherichia coli* infections clinical presentation. *Pediatrics: General Medicine.* 2019. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/970451-overview>.
5. Knutton S., Shaw R., Phillips A.D. et al. Phenotypic and genetic analysis of diarrhea-associated *Escherichia coli* isolated from children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 32–40. DOI: 10.1097/00005176-200107000-00006.
6. Lai C.C., Chen S.Y., Ko W.C., Hsueh P.R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents.* 2021; 57(4): 106324. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324
7. Msolo L., Iweriebor B.C., Okoh A.I. Antimicrobial resistance profiles of diarrheagenic *E. coli* (DEC) and *Salmonella* species recovered from diarrheal patients in selected rural communities of the Amathole District Municipality, Eastern Cape Province, South Africa. *Infection and drug resistance.* 2020; 13: 4615–26. DOI: 10.2147/IDR.S269219.
8. Ochoa T.J., Contreras C.A. Enteropathogenic *Escherichia coli* infection in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24(5): 478–83. DOI: 10.1097/QCO.0b013e-32834a8b8b.
9. Ochoa T.J., Ecker L., Barletta F. et al. Age-related susceptibility to infection with diarrheagenic *E. coli* in infants from peri-urban areas of Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1694–1702. DOI: 10.1086/648069.
10. Polemis M., Mandilara G., Pappa O. et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: data from the Greek electronic system for the surveillance of antimicrobial resistance — WHONET-Greece (January 2018–March 2021). *Life.* 2021; 11(10): 996. DOI: 10.3390/life11100996.
11. Souza T.B., Lozer D.M., Kitagawa S.M.S. et al. Curve analysis for identifying real-time multiplex PCR assay and melting diarrheagenic *Escherichia coli*. *J.*

- Clin. Microbiol. 2013; 51(3): 1031. DOI: 10.1128/JCM.02478-12.
12. Strockbine N.A., Bopp C.A., Fields P.L. et al. Escherichia, Shigella and Salmonella. In Manual of Clinical Microbiology. 2015; 11(1): 686–90. DOI: 10.1128/9781555817381.ch37.
 13. Tanoue T., Umesaki Y., Honda K. Immune responses to gut microbiota-commensals and pathogens. Gut Microbes. 2010; 1(4): 224–33. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12613.
 14. Zhang J., Y. Xu, X. Ling et al. Identification of diarrhoeagenic Escherichia coli by a new multiplex PCR assay and capillary electrophoresis. Molecular and Cellular Probes. 2019; 49: 101477. DOI: 10.1016/j.mc.2019.101477.
 6. Lai C.C., Chen S.Y., Ko W.C., Hsueh P.R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. Int J Antimicrob Agents. 2021; 57(4): 106324. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324.
 7. Msolo L., Iweriebor B.C., Okoh A.I. Antimicrobial resistance profiles of diarrheagenic E. coli (DEC) and Salmonella species recovered from diarrheal patients in selected rural communities of the Amathole District Municipality, Eastern Cape Province, South Africa. Infection and drug resistance. 2020; 13: 4615–26. DOI: 10.2147/IDR.S269219.
 8. Ochoa T.J., Contreras C.A. Enteropathogenic Escherichia coli infection in children. Curr Opin Infect Dis. 2011; 24(5): 478–83. DOI: 10.1097/QCO.0b013e-32834a8b8b.
 9. Ochoa T.J., Ecker L., Barletta F. et al. Age-related susceptibility to infection with diarrheagenic E. coli in infants from peri-urban areas of Lima, Peru. Clin Infect Dis. 2009; 49(11): 1694–1702. DOI: 10.1086/648069.
 10. Polemis M., Mandilara G., Pappa O. et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: data from the Greek electronic system for the surveillance of antimicrobial resistance — WHONET-Greece (January 2018–March 2021). Life. 2021; 11(10): 996. DOI: 10.3390/life11100996.
 11. Souza T.B., Lozer D.M., Kitagawa S. M. S. et al. Curve analysis for identifying real-time multiplex PCR assay and melting diarrheagenic Escherichia coli. J. Clin. Microbiol. 2013; 51(3): 1031. DOI: 10.1128/JCM.02478-12.
 12. Strockbine N.A., Bopp C.A., Fields P.L. et al. Escherichia, Shigella and Salmonella. In Manual of Clinical Microbiology. 2015; 11(1): 686–90. DOI: 10.1128/9781555817381.ch37.
 13. Tanoue T., Umesaki Y., Honda K. Immune responses to gut microbiota-commensals and pathogens. Gut Microbes. 2010; 1(4): 224–33. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12613.
 14. Zhang J., Y. Xu, X. Ling, et al. Identification of diarrhoeagenic Escherichia coli by a new multiplex PCR assay and capillary electrophoresis. Molecular and Cellular Probes. 2019; 49: 101477. DOI: 10.1016/j.mc.2019.101477.

REFERENCES

1. Abbasi E., Mondanizadeh M., van Belkum A.E., Ghaznavi-Rad. Multi-drug-resistant diarrheagenic Escherichia coli pathotypes in pediatric patients with gastroenteritis from central Iran. Infect Drug Resist. 2020; 13: 1387–96. DOI: 10.2147/IDR.S247732.
2. Andonova R., Popov G., Plochev K. Gut Microbiota and Immune Changes in Gastrointestinal Tract — General Characteristics and Changes in Immunodeficiency Patients. Наука. Инфектология и Паразитология. 2019; 1(16): 5–10.
3. Araujo J.M., Tabarelli G.F., Aranda K.R.S. et al. Typical enteroaggregative and atypical enteropathogenic types of Escherichia coli are the most prevalent diarrhea-associated pathotypes among Brazilian children. J Clin Microbiol. 2007; 45: 3396–9. DOI: 10.1128/JCM.00084-07.
4. Chatterjee A., Keefe C.O., Cuthil S.L., Varman M. Pediatric Escherichia coli infections clinical presentation. Pediatrics: General Medicine. 2019. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/970451-overview>.
5. Knutton S., Shaw R., Phillips A.D. et al. Phenotypic and genetic analysis of diarrhea-associated Escherichia coli isolated from children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33: 32–40. DOI: 10.1097/00005176-200107000-00006.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.29.90.008

УДК 547.96+577.112.083+577.175.722+616.379-008.64+616.36-003.826

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕТИНОЛСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА-4 (РСП-4) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

© Лариса Арсентьевна Звенигородская, Михаил Викторович Шинкин, Тамара Васильевна Нилова, Светлана Юрьевна Сильвестрова

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова.
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контактная информация: Михаил Викторович Шинкин — научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических нарушений. E-mail: m.shinkin@mknc.ru ORCID ID: 0000-0003-1548-1487

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Нилова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Клиническое значение ретинолсвязывающего протеина-4 (РСП-4) у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 77–95. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.29.90.008>

Поступила: 06.04.2023

Одобрена: 20.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Роль РСП-4 в оценке клинического течения сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и кардиометаболических рисков (КМР) привлекает внимание клиницистов в связи с высокой прогностической и диагностической значимостью в определении доклинических факторов риска сердечно-сосудистых событий и тяжести СД 2-го типа. Избыток РСП-4 ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), что позволяет признать его лабораторным маркером метаболического синдрома (МС) в связи с его влиянием на основные дефиниции МС — висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (ДЛ). Выявлена высокая ассоциативная связь РСП-4 с метаболической функцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦК) и свободных жирных кислот (СЖК). При избытке СЖК снижается связь инсулина с рецепторами гепатоцитов и других тканей, развивается гиперинсулинемия в условиях ИР. РСП-4 регулирует действие инсулина в тканях, скелетных мышцах и печени, обладает компетенциями в отношении маркеров воспаления — эндотоксином (ЭТ) и оксидом азота (NO), липопротеин-ассоциированной фосфолипазой А2 (ФЛА2), которая является липолитическим ферментом, вызывающим модификацию липидов и стимулирующим развитие воспаления. Степень ИР может быть обусловлена содержанием продуктов избыточного гликозилирования, в частности повышенным содержанием метилглиоксаля (МГ), который характеризует метаболическую память клетки и регулируется активностью РСП-4, вызывает повышение содержания маркеров воспаления, сопровождается повышением активности печеночных ферментов, тяжестью морфологических изменений гепатоцитов, что негативно сказывается на эффективности сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, а также может вызывать непредсказуемые лекарственные поражения печени, что, в свою очередь, может привести к более тяжелому клиническому течению СД 2-го типа и его множественным осложнениям. Динамическое исследование содержания РСП-4 позволяет осуществлять контроль за эффективностью сахароснижающих препаратов различных фармакологических групп, контролировать и предвидеть развитие негативных сердечно-сосудистых событий и своевременно проводить их профилактику. **Цель.** Уточнить роль РСП-4 в оценке клинического течения СД 2-го типа и кардиометаболических рисков (КМР), определить его прогностическую ценность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и СД 2-го типа в зависимости от стадии заболевания (стеатоз печени или стеатогепатит). **Материалы и методы.** Обследовано 225 пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) и НАЖБП. Средний возраст $57,3 \pm 5,2$ года. Из них с СД 2-го типа 76 пациентов и 132 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Индекс

массы тела (ИМТ) составил более 30 кг/м² (34,85±1,79). Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами исследования. **Результаты исследования и обсуждение.** Из 225 обследуемых у 74 пациентов с НАЖБП определялось содержание инсулина в сыворотке крови хемилюминесцентным иммунологическим анализом. В контрольной группе (n=15) РСП-4 составил 26,15±1,31 мкг/л, в то время как в группе СД 2-го типа + НАСГ (n=25) показатель составил 55,83±2,92 мкг/л (p=0,001). В группе СД 2-го типа + стеатоз печени (n=49) показатель РСП-4 составил 30,54±0,87 мкг/л (p=0,001 по сравнению с контрольной группой). Наиболее высокие показатели метилглиоксала выявлены у больных СД2 типа с НАСГ. Результаты исследования оксида азота в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП продемонстрировали, что по сравнению с контрольной группой выявлены достоверно высокие показатели у пациентов с наличием НАЖБП, особенно в стадии стеатогепатита. У больных СД 2 типа и НАСГ отмечено значительное повышение ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы А2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинолсвязывающий белок; инсулин; сахарный диабет 2-го типа; липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); метилглиоксаль; оксид азота; эндотоксин.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF RETINOL BINDING PROTEIN-4 (RBP-4) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Larisa A. Zvenigorodskaya, Mikhail V. Shinkin,
Tamara V. Nilova, Svetlana Yu. Silvestrova

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. Entuziastov highway, 86, Moscow, Russian Federation, 111123

Contact information: Mikhail V. Shinkin — Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Disorders.
E-mail: m.shinkin@mknc.ru ORCID ID: 0000-0003-1548-1487

For citation: Zvenigorodskaya LA, Shinkin MV, Nilova TV, Silvestrova SYu. Clinical significance of retinol binding protein-4 (RBP-4) in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):77-95. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.29.90.008>

Received: 06.04.2023

Revised: 20.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Introduction. Retinol binding protein-4 (RBP-4) — a member of the adipokine family, synthesized in hepatocytes and adipocytes, is a transport protein for retinol; increases in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), indicates high cardiometabolic risks (CMR). RBP is recognized as a hormone of metabolic syndrome (MS) due to its effect on the main definitions of MS — visceral obesity, insulin resistance (IR), arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DL). A high associative relationship of RBP-4 with the metabolic function of short-chain fatty acids (SCFA) and free fatty acids (FFA) was revealed. With an excess of FFA, the binding of insulin to receptors of hepatocytes and other tissues decreases, hyperinsulinemia develops in conditions of IR. RBP-4 regulates the action of insulin in tissues, skeletal muscles and liver, has competence in relation to markers of inflammation — endotoxin (ET) and nitric oxide (NO), lipoprotein-associated phospholipase A2 (PLA2), which is a lipolytic enzyme that causes lipid modification and stimulates development of inflammation. The degree of IR may be due to the content of products of excessive glycosylation, in particular, an increased content of methylglyoxal (MG), which characterizes the metabolic memory of the cell and is regulated by the activity of RBP-4, causes an increase in the content of inflammatory markers, is accompanied by an increase in the activity of liver enzymes, the severity of morphological changes in hepatocytes, which negatively affects on the effectiveness of hypoglycemic drugs metabolizing in the liver, and can also cause unpredictable drug damage to the liver, which can lead to a more severe clinical course of type 2 diabetes and its multiple complications. A dynamic study of the content of RBP-4 will allow monitoring the effectiveness of antihyperglycemic drugs of various pharmaceutical groups, monitoring and anticipating the

development of negative cardiovascular events and timely prophylaxis. **Aim.** To clarify the role of CBP-4 in assessing the clinical course of type 2 diabetes and cardiometabolic risks (CMR), to determine the prognostic value in patients with NAFLD and type 2 diabetes depending on the stage of the disease (hepatic steatosis or steatohepatitis). **Materials and methods.** 225 patients with disorders of carbohydrate metabolism (CMD) and NAFLD were examined. Mean age 57.3 ± 5.2 years. Of these, 76 patients with type 2 diabetes and 132 with impaired glucose tolerance (IGT). body weight (BMI) was found to be more than 30 kg/m² Index (34.85 ± 1.79). The diagnosis was verified by manipulations, biochemical, instrumental and morphological research methods. **Research results and discussion.** Of the 225 observed in 74 patients with NAFLD, the content of insulin in the blood serum was observed by chemiluminescent immunoassay. The insulin level in the control group was 8.53 ± 1.3 μ IU/ml, in the group of patients with type 2 diabetes, NAFLD with hepatic steatosis — 16.28 ± 0.4 μ IU/ml, in the group of patients with type 2 diabetes + NASG — 34.65 ± 4.16 μ IU/ml. RSP-4 was determined in 89 patients by the enzyme immunoassay in blood serum In the control group (n=15) RSP-4 amounted to 26.15 ± 1.31 μ g/l, while in the group of type 2 diabetes + NASH (n=25) the indicator was 55.83 ± 2.92 μ g/l ($p=0.001$). In the group of type 2 diabetes + hepatic steatosis (n=49), the RSP-4 index of carbohydrates was 30.54 ± 0.87 μ g/l ($p=0.001$ compared to the control group). The highest levels of methylglyoxal were found in patients with type 2 diabetes with NASH. The results of a study of nitric oxide in the blood serum of patients with type 2 diabetes with NAFLD compared with the control, high rates were found in patients with NAFLD, especially in the stage of steatohepatitis. In patients with type 2 diabetes and NASH, lipoprotein-associated phospholipase A2 is significantly increased.

KEY WORDS: retinol-binding protein; insulin; type 2 diabetes mellitus; lipoprotein-associated phospholipase A2; non-alcoholic fatty liver disease; methylglyoxal; nitric oxide; endotoxin.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation — IDF) и Американской диабетической ассоциации, численность пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза [1] и к концу 2021 года превысила 537 млн человек. Согласно прогнозам IDF, к 2030 году СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 году — 784 млн человек [2].

Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией Объединенных Наций резолюции о сахарном диабете [3], в 2011 г. — политической декларации [4], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности СД [5–7].

Известно, что СД 2-го типа связан со значительным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, артериальной гипертензии, хронической болезни почек (ХБП), ампутаций нижних конечностей, слепоты [8–10]. У пациентов с диагнозом СД 2-го типа, установленным в возрасте 40 лет, ожидаемая продолжительность жизни уменьшается в среднем на 14 лет, при этом более чем в

50% случаев причиной смерти у больных СД 2-го типа являются именно сердечно-сосудистые заболевания [11, 12].

Фосфолипазная активность митохондрий играет ведущую роль в развитии некротических изменений в клетке. В частности, ее активность в кардиомиоцитах признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8–12].

Функциональная недостаточность инсулиновых рецепторов приводит к развитию инсулинорезистентных форм сахарного диабета, к снижению числа рецепторов к инсулину и обусловлена, главным образом, ожирением и эндотоксин-опосредованным хроническим субклинически протекающим воспалением. Именно абдоминальный тип ожирения определяет степень ИР [13–16].

Кроме того, абдоминальный тип ожирения способствует мутации гена, контролирующего чувствительность клеточных рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), составляющим основу не только гиперхолестеринемии, но и опосредованного развития ИР.

Эта цепь представляет собой аккордно развивающиеся события у больных с МС и СД 2-го типа. При абдоминальном ожирении нарушается структура и функция клеточной мембраны, повреждаются сигнальная

и транспортная системы, блокируется поступление в клетки глюкозы и жирных кислот, тем самым повышается уровень в крови свободных жирных кислот [14, 15, 17, 18], происходит формирование окислительного стресса и хронического субклинически протекающего воспаления [14, 15, 17, 18].

Инсулинорезистентность сопровождается повышенным образованием метилглиоксала, который инициирует реакцию гликозилирования протеинов [8, 19]. При хронической гипергликемии содержание МГ (метаболита гликолиза) значительно повышено [18, 20]. МГ взаимодействует с аминок группами лизина и аргинина, что связано с нарушением передачи инсулинового сигнала, нарушением антиоксидантного равновесия, ингибированием ферментов с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ) — эндогенных флогенов, которые вызывают реакцию воспаления. Гликирование обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминок группами белков необратимые химические соединения КПГ. Количество КПГ прямо пропорционально степени выраженности абдоминального ожирения. При хроническом субклинически протекающем воспалении МГ ковалентно связывается с белками, ферментными системами клетки, липидами, нарушая их физиологическую функцию [21, 22]. КПГ повреждают почти каждый тип клеток и молекул, вызывают системные микроциркуляторные осложнения у больных СД 2-го типа [14, 15, 17, 18, 20–25].

Значительное внимание в последние годы уделяется выяснению роли клеточной рецепции для антигенов в развитии воспалительных заболеваний. Связывание рецепторов с антигенами влечет за собой ускорение процессов метилирования мембранных фосфолипидов, преобразование фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Это ведет к снижению вязкости липидов мембран, ускорению трансмембранного перехода ионов кальция и активации фосфолипазы А2, в результате чего образуются лизолецитины, резко изменяющие текучесть клеточных мембран и способствующие высвобождению медиаторов воспаления, приводящих к развитию оксидативного стресса [8, 20] и накоплению свободных радикалов (СР). Последние вызывают нарушение кровообращения, усиливают воздействие токсинов на межклеточные контакты эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции. Тканевое повреждение или повреждение эндотелия сосудов увеличивает

перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ведет к повышению уровня малонового диальдегида (МДА) в крови. МДА, конечный продукт ПОЛ, — обязательный компонент воспалительного процесса любого генеза [20, 23–25]. Уровень МДА в крови строго коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Помимо выраженного повреждающего влияния на клеточные структуры, МДА обладает иммунорегуляторными свойствами: повышает численность и функциональную активность лимфоцитов, отвечает за пролиферацию В-лимфоцитов и эозинофилию [24–26].

Причина этих нарушений также может быть связана с нарушением метаболической функции желчных кислот и свободных жирных кислот. Изучение патологии клеточных контактов содействует разработке методов диагностики ряда заболеваний, проведению поиска фармакологических средств, способных изменять состояние межклеточных взаимодействий, и в этом каскаде патогенетических событий важная роль принадлежит липопротеин-ассоциированной фосфолипазе 2 (Лп-ФЛА2). Лп-ФЛА2 — липолитический фермент, вызывающий модификацию липидов и стимулирующий развитие воспаления. Лп-ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием окисленной жирной кислоты и лизофосфатидилхолина (лизо-ФХ), который играет ключевую роль в атерогенезе. Лизо-ФХ резко изменяет текучесть мембран, стимулирует образование активных форм кислорода клетками эндотелия, изменяет активность синтазы оксида азота, влияет на количество последнего или снижает его биодоступность [27–29]. Лп-ФЛА2 является воспалительным маркером сердечно-сосудистого риска, маркером, специфичным в отношении сосудистого воспаления. При попадании в кровоток ФЛА2 связывается и транспортируется с атерогенными частицами ЛПНП [19, 20]. ФЛА2 синтезируется в печени и очерчивает гепатопанкреатическую ось в развитии СД 2-го типа. Наиболее выраженная патогенетическая связь определяется у больных, имеющих НАЖБП на фоне СД 2-го типа [20, 22]. НАЖБП в 95% случаев протекает на фоне ожирения и СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [13, 14, 16, 17, 21, 30–32].

РСР-4 является единственным носителем ретинола (спирта витамина А) в крови и служит для транспортировки его из клеток печени в периферические ткани, выполняет важ-

ную функцию в регуляции метаболических процессов. РСП-4 производится в основном гепатоцитами, зрелыми адипоцитами [23, 33] и активированными макрофагами [34] в жировой ткани. Это установленный биомаркер массы жировой ткани, ожирения и хронического субклинического воспаления. Связь РСП-4 с ожирением изучалась и была распространена на различные связанные с ожирением метаболические и кардиоваскулярные расстройства [23, 32, 33]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти больных с такими заболеваниями, как ожирение, СД, НАЖБП, МС. Во всем мире у данных пациентов показатель заболеваемости ССЗ возрастает в 5 раз [23, 32]. Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), или шапероновый (связывающий) белок для жирных кислот, является одним из наиболее распространенных белков, секретируемых зрелыми адипоцитами [22], а также макрофагами [21]. Эпидемиологические исследования в разных этнических группах демонстрируют тесную связь между уровнями FABP4 в сыворотке и группой кардиометаболических факторов риска, связанных с ожирением [19, 35–38]. В частности, уровни FABP4 в плазме положительно коррелируют со степенью эндотелиальной дисфункции [17], коронарного атеросклероза [18] и различных типов сердечно-сосудистых заболеваний [15, 30, 38, 39]. Значения FABP4 были значительно выше у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, НАЖБП и ССЗ, по сравнению с пациентами контрольной и не страдающей ожирением, но имеющей СД 2-го типа, группами.

Значения липокалина 2 (LCN2) были выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у других участников исследования, но эта разница не достигла статистической значимости ($p=0,46$).

LCN2 представляет собой 25 кДа гликопротеин, который выделяется обильно жировыми тканями и, следовательно, повышен в условиях ожирения и СД 2-го типа [16, 26]. Клинические исследования демонстрируют его провоспалительные свойства и причинное участие в связанных с ожирением метаболических аномалиях, в том числе и НАЖБП [8, 16, 26, 28].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнение роли РСП-4 в оценке клинического течения СД 2-го типа и кардиометаболических рисков (КМР), определение

его прогностической ценности у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа в зависимости от стадии заболевания (стеатоз печени или стеатогепатит).

Повышенный уровень РСП-4 имеет достоверную прямую связь с возрастом, ИМТ, длительностью артериальной гипертензии и с повышенным уровнем мочевой кислоты. Только в группе с повышенным уровнем РСП-4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых событий в анамнезе. В ряде исследований уровень белка РСП-4 сопоставлялся с клиническим течением СД, в частности, с достижением целевых уровней гликированного гемоглобина.

Известно, что СД 2-го типа в 76% случаев сопровождается ожирением, что по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [17, 18]. Накопление в организме жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и вызывают ее жировую инфильтрацию, повышают секрецию инсулина, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангиотензиногена с последующим образованием ангиотензина I и его конверсией в ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, способствующий развитию артериальной гипертензии [22–24].

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить содержание РСП-4 у больных СД 2-го типа и оценить его как маркер метаболических нарушений: инсулинорезистентности, хронического системного воспаления у больных СД 2-го типа, ожирения и НАЖБП в стадии стеатоза и стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

2. Определить содержание инсулина и метилглюкоксаля в сыворотке крови больных ожирением, СД 2-го типа и НАЖБП.

3. Оценить возможность использования уровня МГ (кетальдегид пировиноградной

кислоты) в качестве теста глюкозотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования [22–24, 36, 40, 41].

4. Изучить роль Лп-ФЛА2 в формировании системного воспаления у больных СД 2-го типа и НАЖБП, а также определить корреляционные связи с РСП-4.

Кроме того, нам предстояло определить взаимосвязи фосфолипазной активности с медиаторами биологической реакции воспаления — оксидом азота (NO). Оксид азота, образующийся в NO-синтазной реакции, обладает высокой проникающей способностью, поступает в гладкомышечные клетки и ведет к вазодилатации.

Оксид азота регулирует сосудистый тонус и микроциркуляцию, а также участвует в регуляции синтеза инсулина. Гликирование синтазы оксида азота при СД 2-го типа может приводить к уменьшению ее активности и развитию диабетических осложнений, нарушает чувствительность рецепторов к инсулину. Инсулин через протеинкиназу стимулирует высвобождение эндотелиального оксида азота и тем самым тормозит пролиферацию коллагена. В виде транспортной формы оксида азота выступает нитрозальбумин, который переносит NO от стенки сосуда к эритроцитам, где и депонируется [26, 28, 38]. NO — важнейший фактор сосудистого гомеостаза, поддерживающий необходимый уровень микроциркуляции, а также регулирующий сосудистый тонус, апоптоз и пролиферацию эндотелиальных клеток [26, 28, 32–34, 42–44].

Оксид азота синтезируется из атома L-аргинина ферментом синтазой оксида азота. Кроме того, NO является важным фактором регуляции печеночного кровотока [26, 28, 36]. При нарушении внутрипеченочного кровотока развивается фиброз печени. NO тормозит пролиферацию коллагена, являясь противифиброзной молекулой. Продукты неферментативного гликозилирования белков крови, накапливающиеся при гипергликемии, связывают NO и препятствуют нормальному функционированию механизмов ауторегуляции кровотока [32]. Сахарный диабет 2-го типа сопровождается нарушением функции эндотелия, что проявляется снижением синтеза оксида азота [33].

Активация синтазы оксида азота наблюдается при сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразованиях, острых и хронических воспалениях. Макрофаги синтезируют оксид азота и уничтожают опухолевые клетки. Кроме вазодилатор-

ного эффекта NO регулирует секрецию инсулина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 225 пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) и НАЖБП. Средний возраст $57,3 \pm 5,2$ года. Из них с СД 2-го типа 76 пациентов и 132 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Индекс массы тела (ИМТ) составил более 30 кг/м^2 ($34,85 \pm 1,79$). Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами исследования. Основные морфологические изменения печени у больных СД 2-го типа отличались от всех других вариантов НАЖБП. При анализе биохимических показателей в 40% случаев отмечено повышение уровня аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в 3 раза. Показатели липидного спектра характеризовались повышением уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности. Основные морфологические изменения, выявленные у обследованных больных, характеризовались наличием крупнокапельной жировой инфильтрации гепатоцитов, при НАСГ — выявлением внутридольковых воспалительных инфильтратов центральнобулярной локализации, матовостекловидных гепатоцитов и оптически пустых ядер, у части больных — обнаружением пролиферации дуктул (рис. 1, 2).

РСП-4 определяли у 89 пациентов иммуноферментным методом в сыворотке крови, а содержание инсулина — у 74 пациентов методом иммунологического анализа на приборе Simensy. Метилглиоксаль определяли хроматографическим методом [23].

Содержание ФЛА-2 определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических систем PLACATESTELISAKIT (США). Оценка уровня метаболитов оксида азота выполнялась скрининг-методом в биологических жидкостях. Статистическую обработку данных провели с использованием программ STATISTICA и Биостат [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 225 обследуемых у 74 пациентов с НАЖБП определялось содержание инсулина в сыворотке крови хемилюминесцентным иммунологическим анализом.

Результаты представлены в таблице 1.

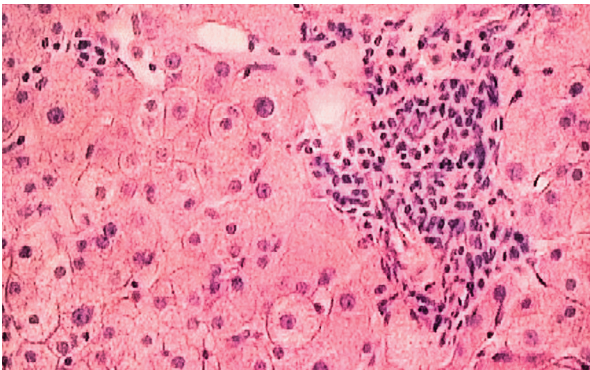


Рис. 1. Дистрофия гепатоцитов. Лобулярный гепатит. Наличие оптически пустых ядер. Окраска гематоксилином и эозином, ×500 (ЦНИИГ)

Fig. 1. Degeneration of hepatocytes. Lobular hepatitis. The presence of optically empty nuclei. Staining with hematoxylin and eosin, ×500 (TSNIIG)

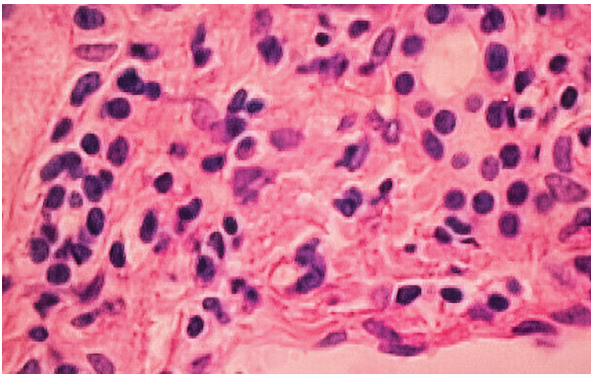


Рис. 2. Проплиферация дуктулов, перигепатоцеллюлярный фиброз, на фоне жировой инфильтрации печени, ×1200 (ЦНИИГ)

Fig. 2. Proliferation of ductules, perihepatocellular fibrosis, against the background of fatty infiltration of the liver, ×1200 (TSNIIG)

Таблица 1

Уровень инсулина в крови обследуемых больных

Table 1

The level of insulin in the blood of the examined patients

Группы обследования (общее коли- чество боль- ных —74)	Группа контроля, измерение в мкМЕ/мл	Группа контроля, измерение в мкмоль	СД 2-го типа и НАЖБП, стадия стеатоза, измерение в мкМЕ/мл	СД 2-го типа и НАЖБП, стадия НАСГ, измерение в мкМЕ/мл
Уровень инсу- лина в крови	8,53±1,3	9,94±1,72	16,28±0,4	34,65±4,16

СД 2-го типа и НАЖБП, стадия стеатоза: n=40, p=0,001.

СД 2-го типа и НАЖБП, стадия НАСГ: n=34, p=0,001.

Контроль: n=16.

Отмечено значительное повышение инсулина у больных СД 2-го типа и НАСГ, что свидетельствует о развитии гиперинсулинемии в зависимости от степени воспалительных изменений в печени.

Уровень инсулина в группе контроля составил 8,53±1,3 мкМЕ/мл или 9,94±1,72 мкмоль.

Уровень инсулина в группе пациентов с СД 2-го типа, НАЖБП со стеатозом печени составил 16,28±0,4 мкМЕ/мл.

Уровень инсулина в группе пациентов с СД 2-го типа, НАЖБП, стадия НАСГ, составил 34,65±4,16 мкМЕ/мл.

Содержание РСП-4 в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа представлено на рис. 3.

В контрольной группе (n=15) РСП-4 составил 26,15±1,31 мкг/л, в то время как в группе СД 2-го типа + НАСГ (n=25) показатель составил 55,83±2,92 мкг/л (p=0,001). В группе СД

2-го типа + стеатоз печени (n=49) показатель РСП-4 составил 30,54±0,87 мкг/л (p=0,001 по сравнению с контрольной группой). Таким образом, достоверно повышенный у больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии НАСГ уровень РСП-4 положительно коррелировал со степенью выраженности воспалительного процесса и фиброзом, по данным пункционной биопсии печени и проведенными исследованиями, отражающими степень фиброза.

Связывание РСП-4 с инсулиновыми рецепторами гепатоцитов индуцирует экспрессию печеночного глюконеогенного фермента фосфоинозитол-3-киназы, нарушает передачу сигналов инсулина в клетках и уменьшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы [20, 23, 33].

РСП-4 может вызывать нарушение тканевой чувствительности к инсулину непосредственно путем связывания с собственными рецепторами клеточной поверхности либо через рецепторы ретиноевой кислоты [20, 23, 33].

Показатели метилглиоксали у больных СД 2-го типа и НАЖБП представлены на рисунке 4, на котором видно, что наиболее высокие

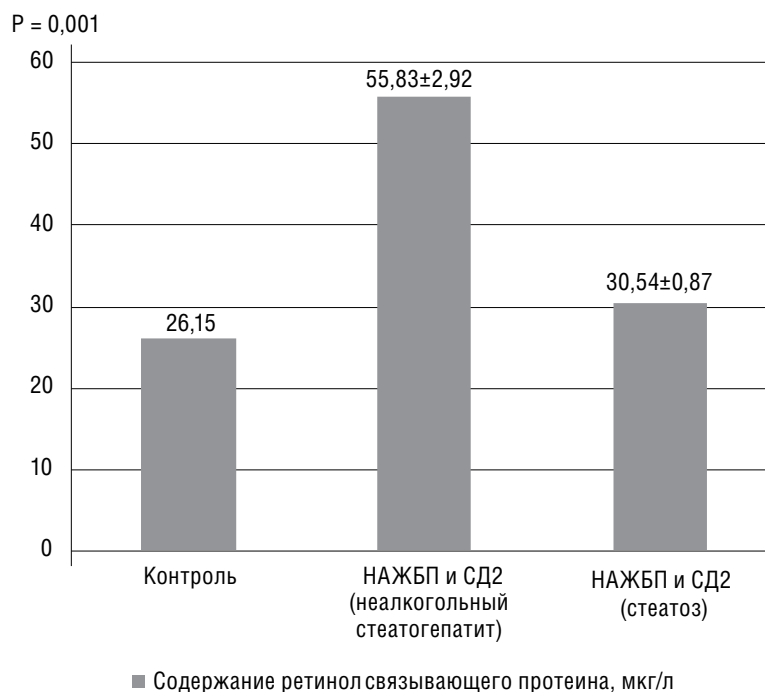


Рис. 3. Уровень ретинолсвязывающего протеина у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП, $p=0,001$

Fig. 3. The level of retinol-binding protein in patients with both type 2 diabetes and NAFLD, $p=0.001$

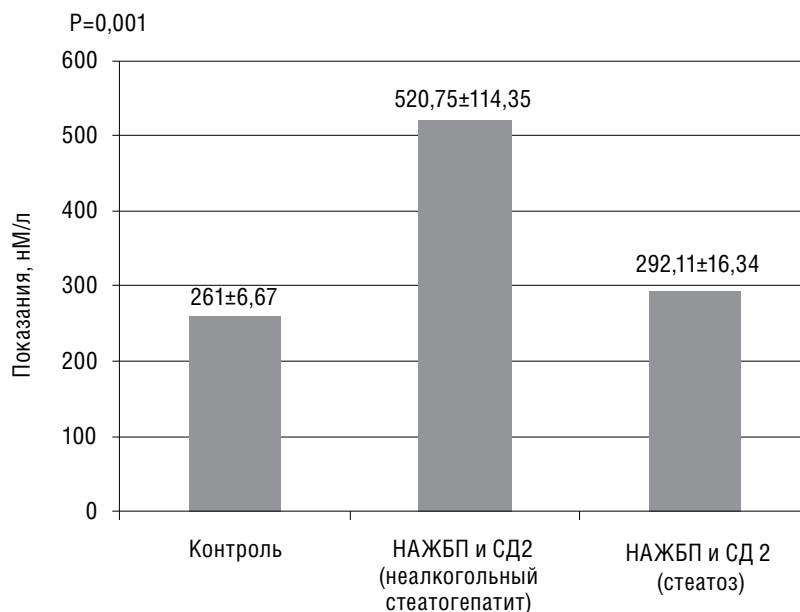


Рис. 4. Уровень метилглиоксала при СД 2-го типа с НАЖБП, $p=0,001$

Fig. 4. The level of methylglyoxal in type 2 diabetes with NAFLD, $p=0.001$

его значения выявлены у больных СД 2-го типа с НАСГ.

На рисунке 5 представлены результаты исследования оксида азота в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа с НАЖБП, где по сравнению с контрольной группой выявлены достоверно высокие показатели у пациентов с наличием НАЖБП, особенно в стадии стеатогепатита.

Повышенное содержание NO в сыворотке крови у пациентов СД 2-го типа и НАСГ может характеризовать развитие эндотелиальной дисфункции и множественной полилопной резистентности к действию регуляторных механизмов. Реализация данного механизма происходит на уровне гепатоцита. Чем выше степень нарушения функции печени, тем бо-

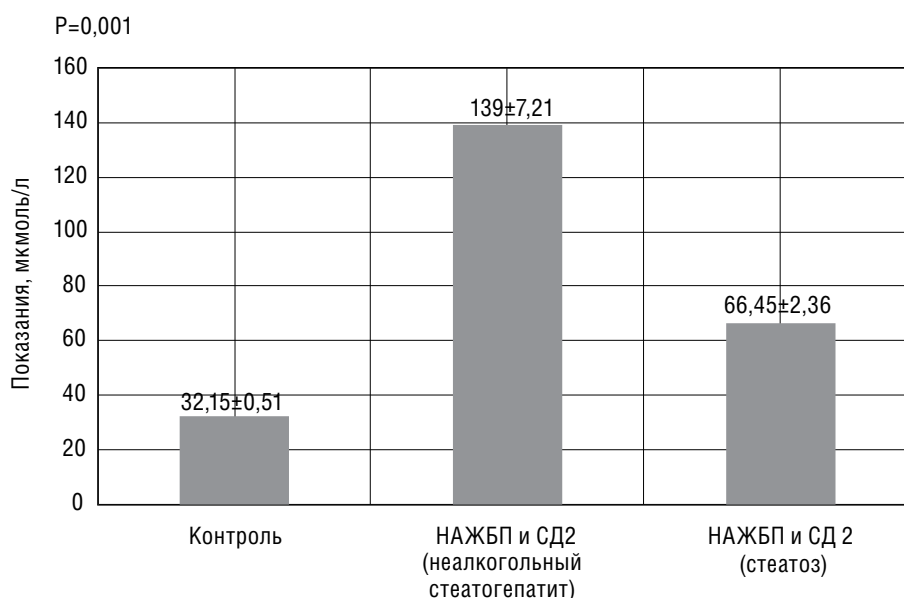


Рис. 5. Содержание NO в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа с НАЖБП, $p=0,001$

Fig. 5. The content of NO in blood serum in patients with type 2 diabetes with NAFLD, $p=0,001$

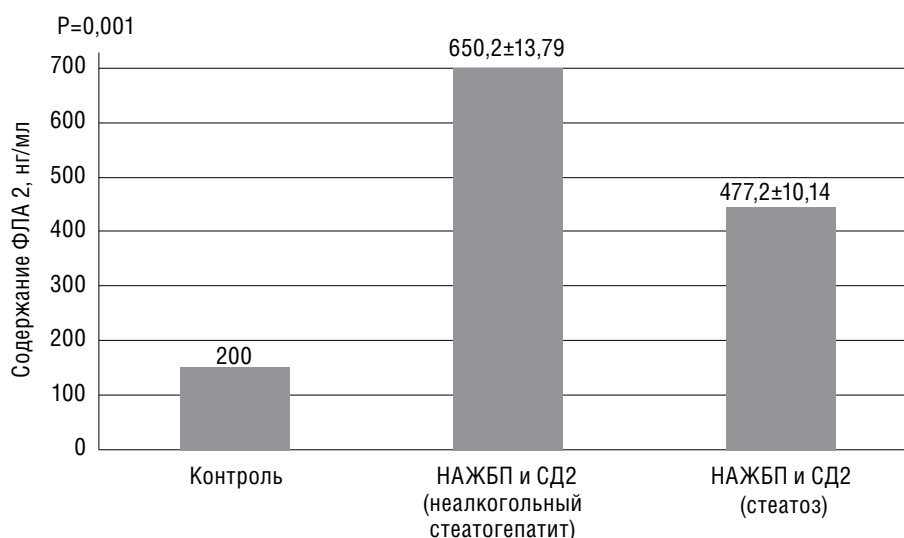


Рис. 6. Активность ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы A2, $p=0,001$

Fig. 6. Activity of lipoprotein-associated phospholipase A2, $p=0,001$

более выражен полиморфизм рецепторной резистентности.

У больных СД 2-го типа и НАСГ отмечено значительное повышение ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы A2 (рис. 6).

Контроль: 200 нг/мл.

1-я группа: 650,2±13,79 нг/мл у больных СД 2-го типа и НАСГ.

2-я группа: 477,2±10,14 нг/мл.

Активность ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы A2 свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске и кар-

диоваскулярных событиях у данной группы больных. Кроме того, у этой группы отмечены наиболее высокие показатели содержания РСП-4, что доказывает существующую прямую зависимость между РСП-4 и ФЛА2 при СД 2-го типа, протекающей с НАСГ.

Ниже представлены результаты нашего исследования метаболитов кишечной микрофлоры у больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии стеатоза печени (СП) и НАСГ.

В исследование включено 37 больных СД 2-го типа, из которых у 18 был диагности-

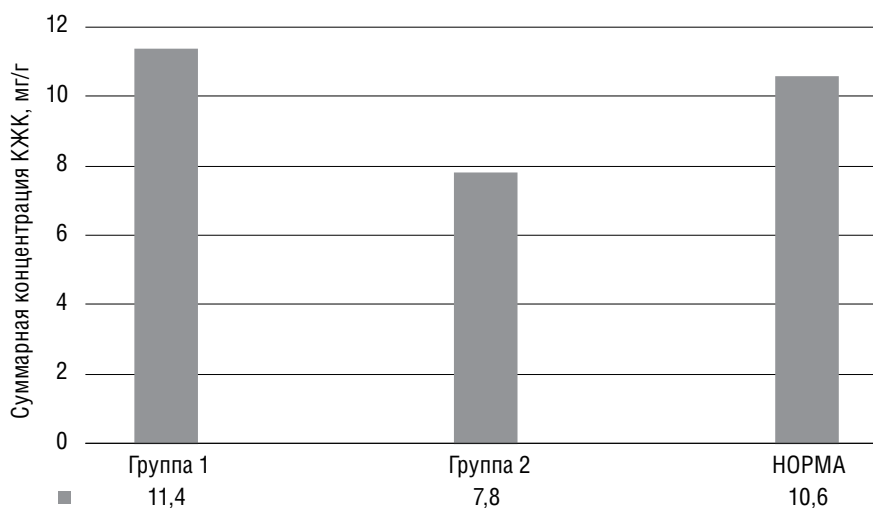


Рис. 7. Суммарные концентрации фекальных КЖК, $p < 0,05$

Fig. 7. Total concentrations of faecal SCFAs, $p < 0.05$

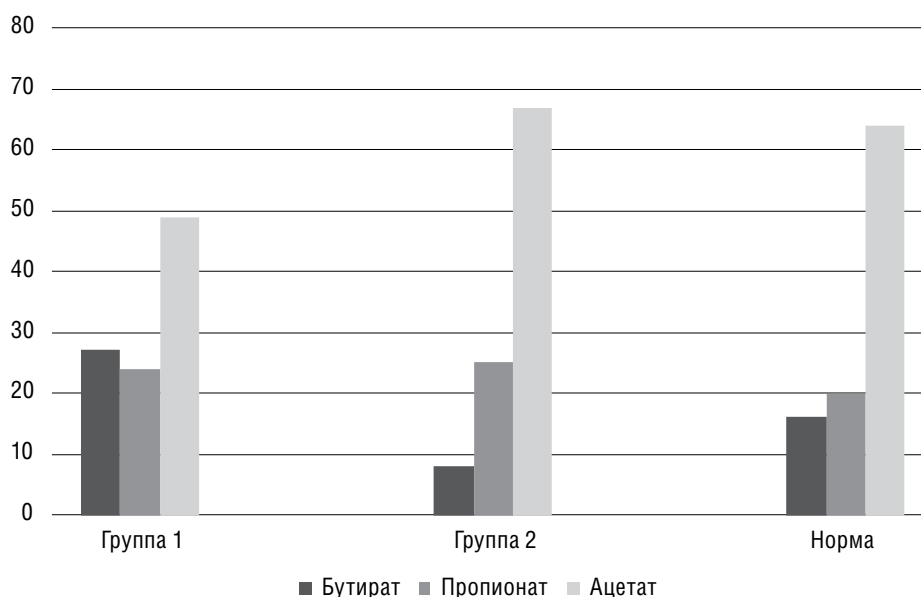


Рис. 8. Структура основных метаболитов микрофлоры толстой кишки (% от суммы концентрации ацетат + пропионат + бутират), $p < 0,05$

Fig. 8. The structure of the main metabolites of the microflora of the colon (% of the sum of the concentration of acetate + propionate + butyrate), $p < 0.05$

рован НАСГ (группа 1), а у 19 пациентов — стеатоз печени (группа 2).

У всех больных проводилось изучение метаболической активности микрофлоры толстой кишки по данным концентраций фекальных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК): уксусной (ацетата), пропионата, масляной (бутирата), валериановой, капроновой кислот и их изомеров методом газожидкостной хроматографии.

Результат исследования показал повышение суммарной метаболической активности бактерий толстой кишки у пациентов груп-

пы 2 ($12,1 \pm 4,1$ vs $10,6 \pm 2,5$ мг/г контрольной группы), тогда как в 1-й группе она была понижена ($7,8 \pm 1,0$ vs $10,6 \pm 2,5$ мг/г контрольной группы) (рис. 7), $p < 0,05$.

В структуре метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов 2-й группы отмечается повышение абсолютных концентраций и долей пропионата и ацетата, а доля бутирата оказалась сниженной и составила 38,3% от нормальных значений $p < 0,05$ (рис. 8). Кроме того, в обеих группах отмечалось существенное повышение долей изокислот — метабо-

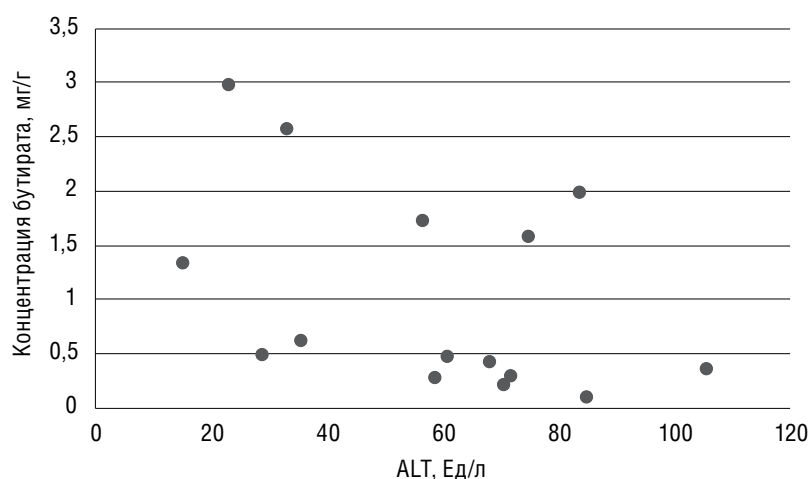


Рис. 9. Корреляция между концентрацией бутирата и величиной АЛТ (Ед/л), $p < 0,05$

Fig. 9. Correlation between butyrate concentration and ALT value (U/L), $p < 0.05$

литов условно-патогенной микрофлоры: норма — 6,1%, группа 1 — 10,2%, группа 2 — 15,4%, $p < 0,05$.

Четко прослеживается обратная отрицательная корреляционная связь между концентрацией бутирата и уровнем АЛТ $r = -0,4355$, $p < 0,05$ (рис. 9), свидетельствующая о роли бутирата в развитии так называемого эндотоксин-опосредованного перекисного окисления липидов клеточных мембран в условиях оксидативного стресса с последующим развитием НАСГ.

Поддержание целевых показателей гликемии у подавляющей части пациентов СД 2-го типа продолжает оставаться серьезной проблемой во всем мире. К сожалению, СД 2-го типа характеризуется прогрессирующим течением заболевания, что связано в первую очередь с нарастанием дисфункции β -клеток, и, как следствие, необходимостью интенсификации терапии в связи с невозможностью удерживать гликемический контроль. Другой проблемой современной фармакотерапии являются такие нежелательные явления, наблюдаемые на фоне применения целого ряда сахароснижающих препаратов, как гипогликемия и увеличение массы тела, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, влияя на их приверженность к лечению и уменьшают значимость результатов снижения уровня глюкозы крови. В подобной ситуации необходимо учитывать важную роль печени в гомеостазе глюкозы. Все лекарственные препараты, метаболизирующиеся в печени, при ее заболеваниях нередко обладают меньшей терапевтической эффективностью и могут вызывать непредсказуемые лекарственные поражения печени.

Инновационные препараты нового класса — ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2-го типа (иНГЛТ-2), не метаболизируются в печени, и их применение становится препаратами выбора у пациентов СД 2-го типа и НАСГ.

иНГЛТ-2 обладают уникальным механизмом действия, не зависящим от функции β -клеток и инсулина. У пациентов с СД 2-го типа серьезный вклад в поддержание гипергликемии вносит повышенная реабсорбция глюкозы в почках. Не стоит забывать о том, что иНГЛТ-2 не только улучшают показатели гликемии в течение суток, они также способны улучшать прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественными факторами риска.

Во многих исследованиях проводилось изучение влияния дапаглифлозина на гликемический контроль как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Эти исследования продемонстрировали, что дапаглифлозин не только улучшает течение гликемического контроля, но также оказывает положительное влияние на массу тела в виде ее снижения и обеспечивает более эффективный контроль артериального давления, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с плацебо у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или множественными факторами риска ССЗ [45–49].

Дапаглифлозин блокирует реабсорбцию глюкозы в почках, способствуя ее выведению в среднем количестве около 70 г в сутки, что позволяет снизить уровень гликемии у паци-

ентов с СД 2-го типа. Дополнительными преимуществами применения дапаглифлозина являются низкий риск развития гипогликемии и снижение массы тела. 5 сентября 2019 г. компания «АстраЗенека» представила подробные результаты знакового клинического исследования III фазы DAPA-HF, которые показали, что препарат дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению снижает как сердечно-сосудистую смертность, так и частоту случаев ухудшения течения сердечной недостаточности [46, 50].

DAPA-HF — первое исследование оценки эффекта ингибитора НГЛТ-2 в лечении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, так и без него. Сенсационные результаты, представленные 1 сентября на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2019 (ESC Congress 2019) в Париже, показали, что препарат «Форсига» снижает первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% ($p < 0,0001$), а также достоверно снижает каждый из ее компонентов в отдельности.

Джон Макмюррей, доктор медицинских наук, Университет Глазго, Центр сердечно-сосудистых исследований, Институт сердечно-сосудистых и медицинских наук, заявил: «Мы очень рады, что препарат дапаглифлозин продемонстрировал такую эффективность в нашем исследовании. Мы хотели бы, чтобы все препараты давали аналогичный эффект в отношении сердечной недостаточности: улучшали симптоматику, снижали количество случаев госпитализации и повышали выживаемость. Более того, препарат дапаглифлозин оказался эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью, как с сахарным диабетом, так и без него».

Многочисленные исследования эмпаглифлозина подтвердили также, что пациенты, получающие данный препарат, имели более низкий риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа [50–52]. Эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг снижает концентрацию глюкозы в плазме крови независимо от приема пищи. Как уже было сказано, механизм действия иНГЛТ-2 не зависит от функционального состояния β -клеток поджелудочной железы

и метаболизма инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии. Отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции β -клеток, включая индекс НОМА- β (модель для оценки функциональной активности β -клеток) и отношение проинсулина к инсулину. Кроме того, дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела.

Получены полные данные исследования III фазы EMPEROR-Reduced с участием взрослых пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при наличии сахарного диабета и без данного заболевания. Продемонстрировано, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым 25% снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности, составляющих первичную конечную точку. В исследовании оценивался эффект применения эмпаглифлозина (10 мг) на фоне стандартной терапии по сравнению с плацебо. Результаты были представлены на ежегодном Конгрессе Европейского кардиологического общества ESC 2020 и опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine.

Эмпаглифлозин также снизил относительный риск первой и повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности на 30% и существенно замедлил снижение функции почек.

Результаты первичной конечной точки в подгруппах пациентов не зависели от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа. Анализ ключевых вторичных конечных точек исследования показал, что эмпаглифлозин снизил относительный риск первой и повторной госпитализаций по причине сердечной недостаточности на 30%. Кроме того, скорость снижения рСКФ, показателя функции почек, при приеме эмпаглифлозина была более медленной, чем в случае применения плацебо.

ВЛИЯНИЕ ИНГЛТ-2 НА КОМПОНЕНТЫ АДИПО-СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ОСИ В РЕАЛЬНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В открытом проспективном исследовании под наблюдением находились 27 пациентов с СД 2-го типа обоего пола с неалкогольным стеатогепатитом, 19 из которых получали дапаглифлозин в дозе 10 мг (первая группа), а 8 пациентов — эмпаглифлозин (вторая группа).

В 1-й группе состояло 8 мужчин (средний возраст 57 ± 7 лет) и 11 женщин (средний возраст 62 ± 7 лет); во 2-й группе — 5 мужчин (средний возраст 56 ± 7 лет) и 3 женщины (средний возраст 61 ± 7 лет).

Длительность лечения составила 12 недель (табл. 2).

Маркеры воспаления и показатели метаболизма адипо-сердечно-сосудистой оси (АССО) у больных, получавших дапаглифлозин и эмпаглифлозин, статистически значимо не различались между собой за период наблюдения (12 недель приема препаратов иНГЛТ-2).

Если судить в целом об эффективности препаратов группы иНГЛТ-2, она очевидна. Выявлены отличия лишь по содержанию ФЛА-2 через 12 недель. В первой группе, получавшей дапаглифлозин, ФЛА-2 составила $589,21\pm 10,24$ мг/мл, а у больных, получавших эмпаглифлозин, — $512\pm 12,24$ мг/мл.

Что касается КЖК, то через 12 недель после приема препарата статистически значимых отклонений от исходного уровня КЖК в обеих группах по сравнению с исходными значениями не выявлено. Наиболее рефрактерным показателем в обеих группах являлось содержание КЖК, которое не менялось в процессе исследования как в первой, так и во второй группе. Статистически значимых отличий

также не выявлено. Более длительный период наблюдения и сравнительная характеристика эффективности препаратов иНГЛТ-2, определение их фармакологической ниши внесут ясность для назначения и дапаглифлозина, и эмпаглифлозина с учетом их метаболической эффективности и профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило четкую тенденцию к снижению инсулина, РСП-4, метилглиоксаля и ФЛА-2 после лечения ингибиторами иНГЛТ-2. Отмечена прямая корреляция между содержанием РСП-4 и уровнем ФЛА-2, метилглиоксальем и инсулином. У больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии НАСГ выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем РСП-4 и бутиратом (по содержанию КЖК). РСП-4 является показателем нарушения тканевого метаболизма, ранним диагностическим критерием факторов риска сердечно-сосудистых событий, диагностическим критерием хронического, субклинически протекающего системного воспаления, локальным проявлением которого является развитие и прогрессирование НАСГ, а также целого ряда метаболических заболеваний и формирование множественной политопной рецепторной резистентности у больных СД 2-го типа. Кроме того, полученные данные

Таблица 2

Показатели гликированного гемоглобина, индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации, маркеров воспаления и тканевого метаболизма у больных после 12-недельного курса терапии иНГЛТ-2

Table 2

Indicators of glycated hemoglobin, body mass index, glomerular filtration rate, markers of inflammation, and tissue metabolism in patients after 12 weeks of iSGLT-2 therapy

Показатель	Дапаглифлозин, n=19		Уровень значимости	Эмпаглифлозин, n=9		Уровень значимости
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Средний гликированный гемоглобин, %	8,7	8,2	p=0,001	9,0	8,4	p=0,001
Средний индекс массы тела, кг/м ²	27,9	27,2	p=0,001	28,1	27,8	p=0,001
Средняя скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	76	74	p=0,001	73	71	p=0,001
Инсулин, мкМЕ	34,65±4,16	30,35±4,16	p=0,001	34,65±4,16	29,23±6,33	p=0,001
РСП-4, мкг/л	55,83±2,92	36,52±0,23	p=0,001	55,83±2,92	33,06±0,34	p=0,001
Метилглиоксаль, нмоль/л	520,75±114,35	391,12±12,32	p=0,001	520,75±114,35	396,08±10,12	p=0,001
Оксид азота, мкмоль/л	139±7,21	98,14±11,4	p=0,001	139±7,21	103,22±14,2	p=0,001
ФЛА2, мг/мл	650,2±13,79	589,21±10,24	p=0,001	650,2±13,79	512±12,24	p=0,001

свидетельствуют о том, что метаболическая стабильность и устойчивость кишечной микробиоты является более постоянной величиной, чем тканевой метаболизм, и разрушить метаболическую память кишечной микробиоты в соответствии с заданными конечными целевыми точками достаточно сложно. Взаимосвязь этих двух аспектов метаболизма является новым и малоизученным аспектом патогенеза многих заболеваний и требует дальнейших исследований, которые позволят управлять процессами метаболизма кишечной микробиоты и предотвратить развитие целого кластера метаболических заболеваний.

ВЫВОДЫ

У пациентов СД 2-го типа с НАСГ наблюдается достоверное увеличение РСП-4 и метилглиоксаля в сыворотке крови по сравнению с контролем.

Метилглиоксаль повреждает аргининовые остатки белков, нарушает передачу инсулинового сигнала, ингибирует ферменты и играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии.

Высокая активность маркеров воспаления у пациентов СД 2-го типа с НАСГ является диагностическим и прогностическим критерием активности воспалительного процесса в печени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Гипергликемия индуцирует выработку свободных радикалов, снижает активность синтазы оксида азота и нарушает чувствительность рецепторов к инсулину и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с результатами нашего исследования, в полной мере согласующимися с немногочисленными литературными данными, высокий уровень ретинолсвязывающего белка РСП-4 можно использовать как маркер неблагоприятного прогноза у пациентов СД 2-го типа и НАЖБП, а также высоким риском ССЗ.

Именно динамическое исследование содержания РСП-4 (снижение уровня с $139 \pm 7,21$ до $103,22 \pm 14,2$ мкмоль/л) позволило осуществлять контроль за эффективностью сахароснижающих препаратов, в частности, эмпаглитфлозина, который продемонстрировал устойчивые сердечно-сосудистые преимущества независимо от числа контролируемых факторов сердечно-сосудистого риска, а так-

же имеет доказательные данные о снижении сердечно-сосудистой смерти на 38%, что поможет практикующим врачам ускорять принятие решения в их клинической практике в отношении подгруппы пациентов, незамедлительно нуждающихся в терапии препаратами.

Данное исследование сумело продемонстрировать предельную диагностическую информативность РСП-4 у больных СД 2-го типа, ожирением, НАСГ и осуществить мониторинг эффективности ИНГЛТ в терапии СД 2-го типа, НАЖБП и уменьшении кардиометаболических рисков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред.

- И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М.; 2021.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed. 2015.
 4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140–9. DOI: 10.2337/dc14-2441.
 5. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1674–85. DOI: 10.2337/dc10-0666.
 6. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017; 23(2): 207–38. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
 7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40(1): S1–135.
 8. Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: Липопротеинассоциированная фосфолипаза A2. *Фарматека*. 2007; 15: 22–8.
 9. Lin X.H., Xu M.T., Tang J.Y. et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and secretory phospholipase A₂ in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016; 15(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-016-0368-3.
 10. Kim M., Song G., Kang M. et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma. *Nutr Metab (Lond)*. 2016; 13: 3. DOI: 10.1186/s12986-016-0063-4.
 11. Acevedo M., Varleta P., Kramer V. et al. Comparison of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and High Sensitive C-Reactive Protein as Determinants of Metabolic Syndrome in Subjects without Coronary Heart Disease: In Search of the Best Predictor. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 934681. DOI: 10.1155/2015/934681.
 12. Canning P., Kenny B.A., Prise V. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(26): 7213–8. DOI: 10.1073/pnas.1514213113.
 13. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 11: 760–5.
 14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *РЖГГК*. 2010; 1: 4–12.
 15. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты — причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 2: 4–15.
 16. Титов В.Н., Иванова К.В., Малышев П.П. и др. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 11: 3–12.
 17. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(36): 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42.
 18. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; особенности патогенеза и лечения. *Русский Медицинский Журнал*. 2017; 25(22): 1607–12.
 19. Титов В.Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-А, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендлаина-сулин (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (2): 32–42.
 20. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Поликлиника*. 2015; 5: 48–52.
 21. Бутаева С.Г., Аметов А.С., Бугров А.В., Долгов В.В. Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне сахароснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2017; 89(10): 36–9.
 22. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. и др. Биологическая реакция воспаления, метилглиоксаль плазмы крови, функциональные и структурные изменения артерий эластического типа на ранней стадии гипертонической болезни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 8: 3–8.
 23. Ширяева Ю.К., Крылин В.В., Титов В.Н. Хроматографическое определение метилглиоксала в плазме крови как тест гликотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153 (1): 129–32.
 24. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. Клиническое значение определения метилглиоксала в сыворотке крови как тест гликотоксичности при НАЖБП и СД2 типа. Тезисы 45 сессии ЦНИИГ. 2019; 20.
 25. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(11): 652–60.

26. Шилов А.М., Осия А.Щ., Еремина И.Е. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Consilium medicum*. 2011; 5: 99–102.
27. Титов В.Ю., Иванова А.В., Агапов М.А., Петров В.А. Содержание нитрита и N-нитросоединений плазмы как диагностический тест неспецифического воспаления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 11: 13–9.
28. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2000; 4: 16–21.
29. Каминская Л.Ю., Филипова Н.А., Жлоба А.А., Эмануэль В.Л. Лабораторная технология выявления NO-синтазной активности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 2: 49–50.
30. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल.* 2017; 27(5): 11–9.
31. Богомолов П.О., Мацевич М.В., Кокина К.Ю. и др. Патогенетическое обоснование подходов к лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Клиническая медицина*. 2017; 95(12): 1077–85. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085.
32. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению НАЖБП. *Тер. архив*. 2014; 86(10): 116–23.
33. Горожанская Э.Г. Свободно радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 6: 28–44.
34. Груздева О.В., Суслова Т.Е., Кремено С.В., Левашкина Е.А. Роль NO-синтазы тромбоцитов в реализации инсулинопосредованного антиагрегационного эффекта у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 5: 48–50.
35. Атраментова Л.А., Кравчун Н.А., Полторак В.В. и др. Оценка риска развития НАЖБП у больных СД 2 типа по сочетанному паттерну ретинол-связывающего протеина-4, адипонектина высокого молекулярного веса и индексу массы тела. *Проблемы эндокринной патологии*. 2015; 3: 15–23.
36. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома. *РМЖ*. 2009; 10: 692.
37. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 120–8.
38. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013; 5(3): 829–51. DOI: 10.3390/nu5030829.
39. Титов В.Н. Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотелий зависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертензии и атеросклероза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 10: 3–14.
40. Титов В.Н., Дмитриев Л.Ф., Крылин В.А. Метилглиоксаль-тест на нарушение биологических функций гомеостаза и эндозологии, низкий уровень глюкозы в цитозоле и глюконеогенез из жирных кислот. *Терапевтический архив*. 2010; 10: 71–7.
41. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Варванина Г.Г., Петраков А.В. Содержание инсулина и активность маркеров воспаления у пациентов НАЖБП и СД 2 типа. *Материалы конгресса «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний междисциплинарный подход»*. С. 19.
42. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016; 15: 58–66.
43. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота. *Вестник РАМН*. 2000; 9: 44–8.
44. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота в регуляции биологических функций. *Методы определения в крови человека. Лаб. медицина*. 2005; 7: 17–24.
45. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019; 79(10): 1135–46. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3.
46. AstraZeneca. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed 4 Jun 2019.
47. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(5): 751–9. DOI: 10.2215/CJN.10180916.
48. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3): 211–20. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
49. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 380(4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
50. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021; 143(4): 326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

51. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
 52. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020; 142(11): 1028–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
-
- ## REFERENCES
1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019.
 2. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus] Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Mayorova. Vypusk 9. Moskva; 2021. (in Russian).
 3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 7th ed. 2015.
 4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): 140–9. DOI: 10.2337/dc14-2441.
 5. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1674–85. DOI: 10.2337/dc10-0666.
 6. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 207–38. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
 7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care.* 2017; 40(1): S1–135.
 8. Dankovtseva Ye.N., Zateyshchikov D.A. Biomarkory v kardiologii: Lipoproteinassotsiirovannaya fosfolipaza A2. [Biomarkers in cardiology: Lipoprotein-associated phospholipase A2]. *Farmateka.* 2007; 15: 22–8. (in Russian).
 9. Lin X.H., Xu M.T., Tang J.Y. et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and secretory phospholipase A₂ in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016; 15(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-016-0368-3.
 10. Kim M., Song G., Kang M. et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13: 3. DOI: 10.1186/s12986-016-0063-4.
 11. Acevedo M., Varleta P., Kramer V. et al. Comparison of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and High Sensitive C-Reactive Protein as Determinants of Metabolic Syndrome in Subjects without Coronary Heart Disease: In Search of the Best Predictor. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 934681. DOI: 10.1155/2015/934681.
 12. Canning P., Kenny B.A., Prise V. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(26): 7213–8. DOI: 10.1073/pnas.1514213113.
 13. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseyevskaya Ye.S. Soderzhaniye okislov azota v plazme krovi zdorovykh lits v zavisimosti ot vozrasta. [The content of nitrogen oxides in the blood plasma of healthy individuals depending on age]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 11: 760–5. (in Russian).
 14. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoksichnost' i metabolicheskiye narusheniya pri ozhireнии. [Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity]. *RZHGGK.* 2010; 1: 4–12. (in Russian).
 15. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Profilaktika ateroskleroza. Izbytok v pishche pal'mitinovoy kisloty — prichina giperkholesterinemii, sindroma vospaleniya, rezistentnosti miotsitov k insulinu i apoptoza. [Prevention of atherosclerosis. Excess dietary palmitic acid is the cause of hypercholesterolemia, inflammation syndrome, myocyte resistance to insulin and apoptosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 2: 4–15. (in Russian).
 16. Titov V.N., Ivanova K.V., Malyshev P.P. i dr. Yedineniye patogeneza sindroma rezistentnosti k insulinu i nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. Narusheniye metabolizma zhirnykh kislot i triglitseridov. [Unity of the pathogenesis of insulin resistance syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Violation of the metabolism of fatty acids and triglycerides]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 11: 3–12. (in Russian).
 17. Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V., Mkrtumyan A.M. i dr. Rol' pecheni i mikroflory zheludочно-kishechnogo trakta v patogeneze sakharnogo diabeta 2 tipa i ozhireniya. [The role of the liver and microflora of the gastrointestinal tract in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020; 16(36): 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42 (in Russian).
 18. Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Nilova T.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezнь pecheni u patiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa; osobennosti patogeneza i lecheniya. [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus; features of pathogenesis and treatment]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2017; 25(22): 1607–12. (in Russian).
 19. Titov V.N. Funktsiya mitokhondriy, karnitin, koenzim-A, zhirnyye kisloty, glyukoza, tsikl Rendlaiinsulin (lektsiya). [Mitochondrial function, carnitine, co-

- enzyme-A, fatty acids, glucose, Rendleyinsulin cycle (lecture)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (2): 32–42. (in Russian).
20. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Perekisnoye okisleniye lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsirovannoy fosfolipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy bolezni'yu pecheni. [Lipid peroxidation and activity of lipoprotein-associated phospholipase A2 in blood serum in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Poliklinika*. 2015; 5: 48–52. (in Russian).
 21. Butayeva S.G., Ametov A.S., Bugrov A.V., Dolgov V.V. Variabel'nost' urovnya glyukozy v krovi i okislitel'nyy stress u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa na fone sakharosnizhayushchey terapii. [Blood glucose variability and oxidative stress in type 2 diabetic patients on hypoglycemic therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(10): 36–9. (in Russian).
 22. Titov V.N., Dmitriyev V.A., Oshchepkova Ye.V. i dr. Biologicheskaya reaktsiya vospaleniya, metilglioksal' plazmy krovi, funktsional'nyye i strukturnyye izmeneniya arteriy elasticheskogo tipa na ranney stadii gipertonicheskoy bolezni. [Biological reaction of inflammation, blood plasma methylglyoxal, functional and structural changes in elastic type arteries at an early stage of hypertension]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 8: 3–8. (in Russian).
 23. Shiryayeva Yu.K., Krylin V.V., Titov V.N. Khromatograficheskoye opredeleniye metilglioksalya v plazme krovi kak test glikotoksichnosti i nakopleniya konechnykh produktov glikirovaniya. [Chromatographic determination of methylglyoxal in blood plasma as a test for glycototoxicity and accumulation of advanced glycation end products]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 153 (1): 129–32. (in Russian).
 24. Zvenigorodskaya L.A., Petrakov A.V., Nilova T.V. Klinicheskoye znacheniye opredeleniya metilglioksalya v syvorotke krovi kak test glikotoksichnosti pri NAZHBP i SD2 tipa. [Clinical significance of the determination of methylglyoxal in serum as a test of glycototoxicity in NAFLD and type 2 diabetes]. *Tezisy 45 sessii TSNIIG*. 2019; 20. (in Russian).
 25. Kazimirskiy A.N., Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Semenova L.Yu. Endogennyye regulatory immunnoy sistemy (sCD100, malonovyy dial'degid, arginaza). [Endogenous regulators of the immune system (sCD100, malondialdehyde, arginase)]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 164(11): 652–60. (in Russian).
 26. Shilov A.M., Osiya A.SHCH., Yeremina I.Ye. Mes-to nitratov i nitratopodobnykh preparatov v lechenii patsiyentov s ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa. [The place of nitrates and nitrate-like drugs in the treatment of patients with coronary heart disease]. *Consilium medicum*. 2011; 5: 99–102. (in Russian).
 27. Titov V.Yu., Ivanova A.V., Agapov M.A., Petrov V.A. Soderzhaniye nitrita i N-nitrosoyedineniya plazmy kak diagnosticheskiy test nespetsificheskogo vospaleniya. [Plasma nitrite and N-nitro compounds as a diagnostic test for nonspecific inflammation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 11: 13–9. (in Russian).
 28. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Oksid azota v regulyatsii funktsional'noy aktivnosti fiziologicheskikh sistem. [Nitric oxide in the regulation of the functional activity of physiological systems]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2000; 4: 16–21. (in Russian).
 29. Kaminskaya L.Yu., Filipova N.A., Zhloba A.A., Emanuyel' V.L. Laboratornaya tekhnologiya vyyavleniya NO-sintaznoy aktivnosti. [Laboratory technology for detection of NO-synthase activity]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; 2: 49–50. (in Russian).
 30. Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Kishechnyy mikrobiom kak faktor regulyatsii deyatel'nosti enteral'noy i tsentral'noy nervnoy sistemy. [Intestinal microbiome as a factor in the regulation of the activity of the enteric and central nervous system]. *Ros.zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol*. 2017; 27(5): 11–9. (in Russian).
 31. Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Kokina K.Yu. i dr. Patogeneticheskoye obosnovaniye podkhodov k lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Pathogenetic substantiation of approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95(12): 1077–85. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085. (in Russian).
 32. Drapkina O.M., Deyeva T.A., Volkova N.P., Ivashkin V.T. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu NAZHBP. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of NAFLD]. *Ter.arhiv*. 2014; 86(10): 116–23. (in Russian).
 33. Gorozhanskaya E.G. Svobodno radikal'noye okisleniye i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v normal'noy kletke i pri opukholevykh zabolevaniyakh. [Free radical oxidation and antioxidant defense mechanisms in normal cells and in tumor diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 6: 28–44. (in Russian).
 34. Gruzdeva O.V., Suslova T.Ye., Kremeno S.V., Levashkina Ye.A. Rol' NO-sintazy trombotsitov v realizatsii insulinoposredovannogo antiagregatsionnogo effekta u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. [The role of platelet NO-synthase in the implementation of insulin-mediated antiaggregation effect in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 5: 48–50. (in Russian).
 35. Atramentova L.A., Kravchun N.A., Poltorak V.V. i dr. Otsenka riska razvitiya NAZHBP u bol'nykh SD 2 tipa po sochetannomu patternu retinol-svyazyvayushchego proteina-4, adiponektina vysokogo molekulyarnogo vesa i indeksu massy tela. [Evaluation of the risk of

- developing NAFLD in patients with type 2 diabetes according to the combined pattern of retinol-binding protein-4, high molecular weight adiponectin and body mass index]. *Problemy endokrinnoy patologii*. 2015; 3: 15–23. (in Russian).
36. Mkrtumyan A.M., Biryukova Ye.V., Markina N.V., Garbuzova M.A. Unikal'nyye efekty metformina v lechenii metabolicheskogo sindroma. [Unique effects of metformin in the treatment of metabolic syndrome. breast cancer]. *RMZH*. 2009; 10: 692. (in Russian).
37. Aytbayev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Bolezni pecheni: patogeneticheskaya rol' kishechnogo mikrobioma i potentsial terapii po yego modulyatsii. [Liver diseases: the pathogenetic role of the intestinal microbiome and the potential of therapy for its modulation]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(8): 120–8. (in Russian).
38. Caricilli A.M. Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013; 5(3): 829–51. DOI: 10.3390/nu5030829.
39. Titov V.N. Sochetannyye narusheniya essentsial'nykh zhirnykh kislot i endoteliy zavisimoy vazodil'katatsii v patogeneze arterial'noy gipertonii i ateroskleroza. [Combined disorders of essential fatty acids and endothelium-dependent vasodilation in the pathogenesis of arterial hypertension and atherosclerosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008; 10: 3–14. (in Russian).
40. Titov V.N., Dmitriyev L.F., Krylin V.A. Metilglioksal'-test na narusheniye biologicheskikh funktsiy gomeostaza i endoekologii, nizkiy uroven' glyukozy v tsitozole i glyukoneogenez iz zhirnykh kislot. [Methylglyoxal test for violation of the biological functions of homeostasis and endoecology, low glucose levels in the cytosol and gluconeogenesis from fatty acids]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 10: 71–7. (in Russian).
41. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Varvanina G.G., Petrakov A.V. Soderzhaniye insulina i aktivnost' markerov vospaleniya u patsiyentov NAZHBP i SD 2 tipa. [Insulin content and activity of inflammatory markers in patients with NAFLD and type 2 diabetes]. *Materialy kongressa «Profilaktika i lecheniye metabolicheskikh narusheniy i sosudistyykh zabolevaniy mezhdistsiplinarnyy podkhod»*. P. 19. (in Russian).
42. Yermolova T.V., Yermolov S.Yu., Sologub T.V. i dr. Narusheniya portopechenochnoy gemodinamiki pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni na nachal'nykh stadiyakh fibroza i ikh korrektsiya. [Portohepatic hemodynamic disorders in chronic liver diseases at the initial stages of fibrosis and their correction]. *Farmateka*. 2016; 15: 58–66. (in Russian).
43. Malyshev I.Yu., Monastyrskaya Ye.A., Smirin B.V., Manukhina Ye.B. Gipoksiya i oksid azota. [Hypoxia and nitric oxide]. *Vestnik RAMN*. 2000; 9: 44–8. (in Russian).
44. Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. Oksid azota v regulyatsii biologicheskikh funktsiy. [Nitric oxide in the regulation of biological functions]. *Metody opredeleniya v krovi cheloveka. Lab. meditsina*. 2005; 7: 17–24. (in Russian).
45. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2019; 79(10): 1135–46. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3
46. AstraZeneca. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed 4 Jun 2019.
47. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(5): 751–9. DOI: 10.2215/CJN.10180916.
48. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3): 211–20. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
49. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 380(4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
50. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021; 143(4): 326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
51. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
52. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020; 142(11): 1028–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.17.99.009

УДК 611/.616-053.4-055.2+519.23+316.614+373.24+371.715+796.015+372.36

ОЦЕНКА ЛИНЕЙНОГО РОСТА ДЕВОЧЕК ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Вера Людвиговна Грицинская^{1, 2}, Фатима Константиновна Макоева³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А³ Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта.

190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35

Контактная информация: Вера Людвиговна Грицинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674**Для цитирования:** Грицинская В.Л., Макоева Ф.К. Оценка линейного роста девочек дошкольного возраста г. Санкт-Петербурга // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 96–101.DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.17.99.009>**Поступила:** 26.02.2023**Одобрена:** 01.05.2023**Принята к печати:** 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. С целью определения вариативности линейного роста девочек перед началом обучения в школе обследовано 1798 девочек в подготовительных группах детских образовательных учреждений, расположенных в различных районах г. Санкт-Петербурга. Обследование включало соматометрию, оценку показателей длины тела по нормативам «WHO Growth Reference, 2007», определение направленности ростовых процессов по индексу Вервека–Воронцова. Статистический анализ материалов исследования проведен методами вариационной статистики с помощью прикладных программ STATISTICA 10.0, StatSoft Inc., USA. Результаты исследования показали, что у 68,8% девочек-дошкольниц длина тела соответствует средним показателям «WHO Growth Reference, 2007». Физическое развитие выше среднего уровня у девочек регистрировалось чаще (24,3%), чем варианты, обусловленные низким ростом (8,3%). У 16,7% обследованных девочек отмечено преобладание интенсивности «вытягивания» в высоту над объемным ростом, что позволяет отнести их к группе риска по снижению выносливости к физическим и умственным нагрузкам. Полученные данные можно использовать в качестве ориентиров при индивидуальном дозировании нагрузки, а также при прогнозировании течения адаптационного процесса у первоклассников в регионе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; дошкольники; девочки; физическое развитие.

ASSESSMENT OF THE LINEAR GROWTH OF GIRLS OF PRESCHOOL AGE ST. PETERSBURG

© Vera L. Gritsinskaya^{1, 2}, Fatima K. Makoeva³¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100² Saint Petersburg Medico-Social Institute. Kondratyevsky pr., 72, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271³ The Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health. Dekabristov st., 35, Saint Petersburg, Russian Federation, 190121**Contact information:** Vera L. Gritsinskaya — PhD, Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674**For citation:** Gritsinskaya VL, Makoeva FK. Assessment of the linear growth of girls of preschool age St. Petersburg. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):96-101. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.17.99.009>**Received:** 26.02.2023**Revised:** 01.05.2023**Accepted:** 01.06.2023

SUMMARY. In order to determine the variability of the linear growth of girls before starting school, 1798 girls were examined in the preparatory groups of children's educational institutions

located in various districts of St. Petersburg. The survey included somatometry, assessment of body length indicators according to the standards of the “WHO Growth Reference, 2007”, determination of the direction of growth processes according to the Verweck–Vorontsov index. Statistical analysis of the research materials was carried out by the methods of variation statistics using the STATISTICA 10.0, StatSoft Inc., USA, application programs. The results of the study showed that in 68.8% of preschool girls, the body length corresponds to the average indicators of the “WHO Growth Reference, 2007”. Physical development above the average level in girls was recorded more often (24.3%) than options due to short growth (8.3%). In 16.7% of the examined girls, the predominance of the intensity of “stretching” in height over volumetric growth was noted, which allows them to be attributed to the risk group for reduced endurance to physical and mental stress. The data obtained can be used as guidelines for individual dosing of the load, as well as for predicting the course of the adaptation process in first-graders in the region.

KEY WORDS: children; preschoolers; girls; physical development.

ВВЕДЕНИЕ

Сложная экологическая обстановка мегаполиса оказывает существенное влияние на заболеваемость, физическое развитие и потенциальные возможности обучения детей [2, 3, 5]. Значимые морфофункциональные сдвиги наиболее возможны в критические периоды роста и развития детей, обусловленные зависимостью формирования фенотипических признаков организма от многочисленных факторов внешней среды [1, 4, 7, 11, 13]. Важным периодом в жизни ребенка, во многом определяющим его физиологическое и социальное благополучие, является начало систематического обучения в образовательном учреждении. Совпадение периода интенсивного роста ребенка в длину с повышенными школьными нагрузками создает предпосылки торможения ростовых процессов, снижения резистентности к инфекционным заболеваниям, снижению работоспособности [6, 8, 10]. Мониторинг физического развития детей позволяет выявлять негативные тенденции роста и развития, а также определять группу риска по вероятному неблагоприятному сценарию течения адаптации к школьному обучению [12, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить вариативность линейного роста девочек в подготовительных группах детских дошкольных учреждений в условиях мегаполиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки обследовано 1798 девочек в подготовительных груп-

пах детских образовательных учреждений г. Санкт-Петербурга. Дошкольников поделили на группы: 1-я (n=95) — девочки в возрасте 6 лет; 2-я (n=557) — в возрасте 6,5 лет; 3-я (n=1082) — в возрасте 7 лет и 4-я группа (n=64) — в возрасте 7,5 лет. Перед началом исследования законными представителями детей дано добровольное информированное согласие на проведение обследования девочек. При создании электронной базы была осуществлена деперсонализация исходных данных.

Оценка физического развития (ФР) дошкольников проведена на основе сравнительного анализа показателей длины тела (ДТ) детей с нормативами ВОЗ — «WHO Growth Reference, 2007» [15]. В зависимости от числа стандартных отклонений (SD), отличающих значение ДТ девочки от медианы (Me) возрастнo-половой шкалы, выделены следующие варианты ФР: «среднее» (СФР; $\pm 1SD$); «выше среднего» (ВСФР; от $+1,1SD$ до $+2SD$); «высокое» (ВФР; более $+2,1SD$); «ниже среднего» (НСФР; от $-1,1SD$ до $-2SD$); «низкое» (НФР; менее $-2,1SD$). В каждой возрастной группе для ДТ рассчитаны значения средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и медианы (Me). Преимущественную направленность ростовых процессов выявили по показателям индекса «стенин» Вервека–Воронцова (ИС), который рассчитывали путем деления длины тела (см) на сумму окружности грудной клетки (см) и удвоенной массы тела (кг) [9]. В зависимости от числового значения ИС выделяли преобладание роста в высоту (долихоморфия и умеренная долихоморфия), преобладание объемного роста (брахиморфия и выраженная брахиморфия), равномерность линейного и объемного роста — гармоничное ФР (мезоморфия).

Статистический анализ материала исследования проведен методами вариационной статистики с помощью прикладных программ STATISTICA 10.0, StatSoft Inc., USA. Выборки данных проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты исследования представлены в виде $P[ДИ]\%$, где P — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Статистическая значимость различий показателей определена по критерию χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика уровня ФР дошкольников представлена в таблице 1. У большинства девочек во всех возрастных группах зарегистрировано среднее физическое развитие ($59,5 \div 89,4\%$). В 1-й группе число детей со СФР больше, чем в других группах, причем разница показателей имеет статистическую значимость ($p < 0,001$). Во всех группах показатели ДТ выше средних значений выявлялись чаще, чем сниженные. Выше среднего ФР во 2-й и 3-й группах регистрировалось одинаково часто, несколько реже в 4-й группе; меньше всего девочек с ДТ выше средних значений было в 1-й группе ($p < 0,001$). Высокорослость выявлена у $3,1 \div 6,5\%$ дошкольников, причем статистически значимым показателем распространенности высокой ДТ был только во 2-й и в 3-й группах. Дошкольников с ФР ниже среднего в 4-й группе больше, чем в 3-й ($p = 0,006$), 2-й ($p < 0,001$) и 1-й ($p = 0,004$) группах. Низкорослость в общей когорте выявлена у 17 девочек ($0,9\%$), статистически значимый показатель распространенности выявлен только в 3-й группе.

В соответствии с биологической закономерностью ДТ увеличивалась с возрастом девочек; расчетные групповые показатели ДТ приведены в таблице 2. Прибавки ДТ составили: с 6 до 6,5 лет — 3,8 см, с 6,5 до 7 лет — 2,4 см и с 7 до 7,5 лет — 1,0 см, причем разница показателей между группами, кроме 4-й группы, имеет статистическую значимость ($p < 0,001$). Во всех группах обследованных дошкольников значения медианы ДТ выше, чем в нормативах ВОЗ (Child Growth Standards, 2006) [15].

Распределение дошкольников по показателям индекса «стенин» показано в таблице 3. Совпадение начала обучения в начальной школе с периодом интенсивного линейного роста, по

мнению И.М. Воронцова, может способствовать снижению физической и психической выносливости первоклассников [9]. У большинства дошкольников выявлено гармоничное ФР (мезоморфия); таких девочек в возрасте 6 лет меньше, чем в других группах. Во всех группах было больше дошкольников с преобладанием процессов «вытягивания» в высоту над темпами увеличения обхватных и широтных размеров. Среди девочек-шестилеток детей с умеренной долихоморфией больше, чем во 2-й, 3-й ($p = 0,01$) и 4-й группах, что может свидетельствовать о старте у них «полуростового» скачка роста. С долихоморфией (выраженным «вытягиванием») выявлено 32 девочки ($2,0\%$), но показатели распространенности в зависимости от возраста имели статистическую значимость только во 2-й группе. С преобладанием ростовых процессов в ширину было всего 13 девочек ($0,8\%$), из которых 12 детей были в 3-й группе; показатели распространенности в зависимости от возраста также не имели статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить особенности линейного роста девочек Санкт-Петербурга в период подготовки к обучению в начальной школе.

1. У $68,8\%$ обследованных дошкольников длина тела соответствует средним показателям, приведенным в нормативах ВОЗ («WHO Growth Reference, 2007»).

2. Физическое развитие выше среднего уровня у девочек определялось чаще ($24,3\%$), чем варианты, обусловленные низким ростом ($6,9\%$).

3. Медианные значения длины тела во всех возрастных группах превышали соответствующие значения «WHO Growth Reference, 2007», что необходимо учитывать при индивидуальной оценке физического развития дошкольников, проживающих в Санкт-Петербурге.

4. У $16,7\%$ девочек-дошкольников зарегистрировано преобладание интенсивности линейного роста над объемным ростом. Данное обстоятельство позволяет отнести этих детей к группе риска по снижению уровня выносливости к физическим, умственным нагрузкам и срыву адаптационного процесса к обучению в школе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Таблица 1

Характеристика уровня физического развития дошкольников (%[95%ДИ])

Физическое развитие	Возраст					Примечание
	1-я группа, 6 лет, n=95	2-я группа, 6,5 лет, n=557	3-я группа, 7 лет, n=1082	4-я группа, 7,5 лет, n=64	всего, n=1798	
Низкое	–	0,9 [0,5–1,3]	0,7 [0,4–1,0]	6,2 [3,3–9,1]	0,9 [0,7–1,1]	P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001
Ниже среднего	3,2 [1,5–4,9]	4,3 [3,5–5,1]	6,6 [5,9–7,3]	15,6 [11,1–20,1]	6,0 [5,4–6,6]	P ₁₋₄ =0,004 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,006
Среднее	89,4 [86,3–92,5]	68,6 [66,6–70,6]	67,7 [66,3–69,1]	59,5 [53,5–65,5]	68,8 [67,7–69,9]	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001
Выше среднего	2,1 [0,6–3,6]	19,7 [18,0–21,4]	19,7 [18,5–20,9]	15,6 [11,17–20,1]	18,6 [17,7–19,5]	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ =0,001
Высокое	5,3 [3,1–7,5]	6,5 [5,4–7,6]	5,3 [4,6–6,0]	3,1 [1,0–5,2]	5,7 [5,2–6,2]	

Таблица 2

Динамика длины тела у дошкольников

Показатели	Возраст			
	1-я группа, 6 лет, n=95	2-я группа, 6,5 лет, n=557	3-я группа, 7 лет, n=1082	4-я группа, 7,5 лет, n=64
М (см)	116,6	120,4	122,8	123,8
m	0,6	0,2	0,2	0,8
95% ДИ	115,4–117,7	119,9–120,8	122,5–123,1	122,1–125,5
Me (см)	116,0	120,0	123,0	125,0
Me WHO (см)	115,1	118,0	120,8	123,7
примечание	P ₁₋₂ <0,001; P ₂₋₃ <0,001			

Таблица 3

Показатели индекса «стенин» у дошкольников (%[95%ДИ])

Физическое развитие	Возраст					Примечание
	1-я группа, 6 лет, n=95	2-я группа, 6,5 лет, n=557	3-я группа, 7 лет, n=1082	4-я группа, 7,5 лет, n=64	всего n=1798	
Выраженная брахиморфия	–	–	0,2 [0,1–0,3]	1,7 [0,1–3,3]	0,8 [0,6–1,0]	
Брахиморфия	–	–	1,0 [0,7–1,3]	–		
Мезоморфия	76,1 [71,7–80,5]	81,6 [79,9–83,3]	83,9 [82,7–85,1]	79,1 [73,9–84,30]	82,5 [81,6–83,4]	
Умеренная долихоморфия	18,5 [14,5–22,5]	16,4 [14,8–18,0]	13,3 [12,2–14,4]	17,5 [12,5–22,5]	14,7 [13,8–15,6]	
Долихоморфия	5,4 [3,1–7,7]	2,0 [1,4–2,6]	1,6 [1,2–2,0]	1,7 [0,1–3,3]	2,0 [1,7–2,3]	P ₁₋₃ =0,01

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Вершубская Г.Г., Козлов А.И. Физическое развитие детей дошкольного возраста Ханты-Мансийского АО по антропометрическим показателям. Новые исследования. 2019; 2(58): 37–45.
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Издание 3-е, дополненное и переработанное. СПб.: Фолиант; 2009.
3. Гайдук И.М., Баирова С.В., Полищук Т.В. и др. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях. Медицина и организация здравоохранения. 2021; 6(3): 84–95.
4. Гребнева Н.Н., Сазанова Т.В. Исследование процессов роста и развития детского организма на критических этапах онтогенеза. Проблемы современного педагогического образования. 2018; 59(3): 234–8.
5. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.
6. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Особенности линейного роста школьников с личным уровнем физического развития. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 79–83. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-79-83.
7. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Сопоставительный анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков. Педиатр. 2021; 12(2): 19–27. DOI: 10.17816/PED12219-27.
8. Козловский А.А., Кравченко А.Д., Власюк А.О. Физическое развитие детей-первоклассников. Российский педиатрический журнал. 2022; 3(1): 155.
9. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М., Бойцова Е.В. и др. Практикум по оценке физического развития детей: Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2021.
10. Сахно Л.В., Баирова С.В., Колтунцева И.В. и др. Современные тенденции физического развития детей грудного возраста, проживающих в Северо-Западном регионе. Педиатр; 2019; 10(4): 17–24. DOI: 10.17816/PED10417-24.
11. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.; 2020.
12. Перевощикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. Физическое развитие детей подготовительных групп дошкольных образовательных учреждений г. Кемерово. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 3 (82): 41–50.
13. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Информационно-сравнительная характеристика индивидуально-типологических оценок роста и развития детей. Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: сб. науч. тр. Красноярск; 1997: 74–7.
14. Сонькин В.Д., Васильева Р.М., Орлова Н.И., Пронина Т.С. Результаты популяционного мониторинга физического состояния детей 6–7 лет в регионах Российской Федерации. Сообщение 2. Моторное развитие. Новые исследования. 2020; 1(61): 46–56.
15. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization. 2007; 85: 660–7.

REFERENCES

1. Vershubskaya G.G., Kozlov A.I. Fizicheskoe razvitiye detej doskol'nogo vozrasta Hanty-Mansijskogo AO po antropometricheskim pokazatelyam. [Physical development of preschool children of Khanty-Mansiysky region by anthropometric indicators]. Novye issledovaniya. 2019; 2(58): 37–45. (In Russian).
2. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propedevtika detskikh boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2009. (in Russian).

3. Gajduk I.M., Bairova S.V., Polishchuk T.V. i dr. Organizatsiya mediko social'noj pomoshchi podrostkam v sovremennykh usloviyakh. [Organization of medical and social assistance to adolescents in modern conditions]. *Medicina i organizatsiya zdravooohraneniya*. 2021; 6(3): 84–95. (in Russian).
4. Grebneva N.N., Sazanova T.V. Issledovanie processov rosta i razvitiya detskogo organizma na kriticheskikh etapakh ontogeneza. [Child's body growth and development at critical stages of ontogenesis]. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya*. 2018; 59(3): 234–8. (in Russian).
5. Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Individual'no-tipologicheskie za-konomernosti rosta i razvitiya detej. [Individual-typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian)/
6. Gricinskaya V.L., Novikova V.P., Havkin A.I. Osobennosti linejnogo rosta shkol'nikov s razlichnym urovnem fizicheskogo razvitiya. [Features of linear growth of pupils with different levels of physical development]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(1): 79–83. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-79-83. (in Russian).
7. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. i dr. Sopostavitel'nyj analiz vzaimootnoshenij dliny tela i razmerov vnutrennih organov u podrostkov. [Comparative analysis of the relationship between body length and the size of internal organs in adolescents]. *Pediatr*. 2021; 12(2): 19–27. DOI: 10.17816/PED12219-27. (in Russian).
8. Kozlovskij A.A., Kravchenko A.D., Vlasyuk A.O. Fizicheskoe razvitie detej-pervoklassnikov. [Physical development of first-graders children]. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2022; 3(1): 155. (in Russian).
9. Novikova V.P., Gritsinskaya V.L., Gurova M.M. i dr. Praktikum po otsenke fizicheskogo razvitiya detej. [Workshop on the assessment of the physical development of children]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Ser. Biblioteka Pediatricheskogo universiteta. Sankt-Peterburg; 2021. (in Russian).
10. Sahn L.V., Bairova S.V., Koltuncheva I.V. i dr. Sovremennye tendentsii fizicheskogo razvitiya detej grudnogo vozrasta, prozhivayushchih v Severo-Zapadnom regione. [Modern trends in the physical development of infants living in the North-Western region]. *Pediatr*; 2019; 10(4): 17–24. DOI: 10.17816/PED10417-24. (in Russian).
11. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition for a healthy and sick child]. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
12. Perevoshchikova N.K., Seliverstov I.A., Drakina S.A., Chernyh N.S. Fizicheskoe razvitie detej podgotovitel'nykh grupp doskol'nykh obrazovatel'nykh uchrezhdenij g. Kemerovo. [Physical development of preparatory groups children at preschool educational institutions in Kemerovo]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2020; 3(82): 41–50. (in Russian).
13. Prahin E.I., Gricinskaya V.L. Informacionno-sravnitel'naya harakteristika individual'notipologicheskikh ocenok rosta i razvitiya detej. [Information and comparative characteristics of individual typological assessments of the growth and development of children]. *Aktual'nye voprosy biomedicheskoy i klinicheskoy antropologii: sb. nauch. tr. Krasnoyarsk*; 1997: 74–7. (in Russian).
14. Son'kin V.D., Vasil'eva R.M., Orlova N.I., Pronina T.S. Rezul'taty populyacionnogo monitoringa fizicheskogo sostoyaniya detej 6–7 let v regionah Rossijskoj Federacii. Soobshchenie 2. Motornoe razvitie. [Results of population monitoring of the physical condition of children aged 6-7 years in the regions of the Russian Federation. Message 2. Motor development]. *Novye issledovaniya*. 2020; 1(61): 46–56. (in Russian).
15. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85: 660–7.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010

УДК 616.366-003.7+547.93+612.357.15+543.544+54.06+615.382+616.15

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ: ДАННЫЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Кямаля Низамитдиновна Наджафова¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Геннадий Георгиевич Родионов³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

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

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

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.

197082, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

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

Для цитирования: Наджафова К.Н., Фоминых Ю.А., Родионов Г.Г. Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 102–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.34.54.010>

Поступила: 15.04.2023

Одобрена: 26.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023.

РЕЗЮМЕ. Введение. Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) демонстрирует постоянный рост и достигает в развитых странах 15%. Основным способом ее лечения остается холецистэктомия, которая, по данным исследователей, ассоциирована с неблагоприятными метаболическими последствиями. **Цель работы:** изучение влияния холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот в плазме крови пациентов с ЖКБ. **Материалы и методы.** 96 пациентов в возрасте 22–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия, распределены по липидному профилю плазмы крови на 2 группы. Использованы клинические данные, анкетирование, липидограмма, хромато-масс-спектрометрия желчных кислот плазмы крови и желчи. После оперативного лечения половина пациентов с изменениями липидного спектра 3 месяца получала препараты урсодезоксихолевой кислоты. Повторное обследование через 3 месяца и через 1 год после холецистэктомии. **Результаты.** Показатели липидограммы в группах различались статистически значимо. Уровни желчных кислот плазмы крови значимо различались для холевой и урсодезоксихолевой кислот (УДХК). В группе «Нормальный липидный спектр» через 3 месяца наблюдалось улучшение, а через год — значимое ухудшение показателей липидограммы. В группе «Изменения липидного спектра» через 3 месяца улучшение показателей липидограммы отмечалось только у пациентов, принимавших урсодезоксихолевую кислоту. Через год статистически значимых изменений не выявлено. **Выводы.** У пациентов с ЖКБ имеет место дисбаланс ЖК: повышение уровней холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой кислот и снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты. Уровни УДХК в плазме крови и в желчи имеют прямую корреляционную связь. После холецистэктомии в плазме крови снижаются концентрации повышенных кислот, а также исходно сниженной хенодезоксихолевой. У пациентов с нормальным липидным спектром крови холецистэктомия негативно влияет на показатели липидограммы. Холецистэктомия повышает риск ухудшения показателей липидного спектра в 1,6 раза. Прием препаратов УДХК улучшает показатели липидного спектра крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь; желчные кислоты; оригинальное исследование; хромато-масс-спектрометрия желчных кислот; плазма крови; пузырная желчь.

EFFECT OF CHOLECYSTECTOMY ON LIPID AND BILE ACID METABOLISM: EVIDENCE FROM THE ORIGINAL STUDY

© Kyamalya N. Nadzhafova¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Gennady G. Rodionov³

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

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

³ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. Optikov str., 54, Saint Petersburg, Russian Federation, 197082

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

For citation: Nadzhafova KN, Fominykh YuA, Rodionov GG. Effect of cholecystectomy on lipid and bile acid metabolism: evidence from the original study. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):102-109. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.34.54.010>

Received: 15.04.2023

Revised: 26.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Introduction. The prevalence of cholelithiasis shows a constant increase and reaches 15% in developed countries. The main method of its treatment remains cholecystectomy, which, according to researchers, is associated with adverse metabolic consequences **Aim:** to study the effect of cholecystectomy on the metabolism of lipids and bile acids in the blood plasma of patients with cholelithiasis. **Materials and methods:** 96 patients aged 22–45 years with cholelithiasis (gall bladder stones) who underwent elective laparoscopic cholecystectomy were divided into 2 groups according to the lipid profile of the blood plasma. Clinical data, questioning, lipidogram, chromato-mass spectrometry of bile acids in blood plasma and bile were used. After surgical treatment, half of the patients with changes in the lipid spectrum received ursodeoxycholic acid preparations for 3 months. Re-examination after 3 months and 1 year after cholecystectomy. **Results.** Lipidogram parameters in the groups differed statistically significantly. Plasma bile acid levels differed significantly for cholic and ursodeoxycholic acids. In the “Normal lipid spectrum” group, after 3 months, an improvement was observed, and after a year, a significant deterioration in lipidogram parameters. In the “Changes in the lipid spectrum” group, after 3 months, an improvement in lipidogram parameters was noted only in patients taking ursodeoxycholic acid. A year later, no statistically significant changes were found. **Conclusions.** In patients with cholelithiasis, there is an imbalance of fatty acids: an increase in the levels of cholic, deoxycholic, glycocholic, taurocholic acids, and a decrease in the level of chenodesoxycholic. UDCA levels in blood plasma and bile are directly correlated. After cholecystectomy in the blood plasma, the concentrations of elevated acids, as well as the initially reduced chenodesoxycholic acid, decrease. In patients with a normal blood lipid spectrum, cholecystectomy negatively affects the lipid profile. Cholecystectomy increases the risk of lipid spectrum deterioration by 1.6 times. Taking UDCA preparations improves the parameters of the blood lipid spectrum.

KEY WORDS: gallstone disease; bile acids; original research; chromatography-mass spectrometry of bile acids; blood plasma; cystic bile.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных «болезней благополучия». Распространенность ЖКБ демонстрирует постоянный рост и достигает в развитых странах 15% [1, 5, 6]. По прогнозам ВОЗ, при сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения. В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста. Выявляется холелитиаз и в детском возрасте, с частотой около 5%. Наблюдается также изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и

мужчин составляло 5-6:1, то теперь оно составляет 2-3:1 [7, 8]. Факторы риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Однако некоторые аспекты метаболизма при ЖКБ по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения. Так, в последнее десятилетие в мире активно обсуждается проблема метаболических последствий холецистэктомии (ХЭ) [3, 9].

Систематический обзор и метаанализ четырех опубликованных исследований с участием 63 028 человек из разных регионов и этнических групп показал, что ХЭ сопряжена с развитием метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с отношением шансов 1,46 (95% ДИ 1,02–2,11, $p=0,04$) [2, 10].

У пациентов, перенесших ХЭ, отмечаются более высокие уровни триглицеридов в плазме крови, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и более низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с пациентами с ЖКБ, которым не выполнялась ХЭ [4, 11, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние ХЭ на липидный статус и метаболизм желчных кислот (ЖК) у пациентов с ЖКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Соисполнитель — Научно-исследовательская лаборатория токсикологии и лекарственного мониторинга ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

В проспективное когортное исследование были включены 96 пациентов в возрасте 22–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая ХЭ на базе 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Пациенты не имели заболеваний, приводящих ко вторичным липидным расстройствам (заболевания эндокринной системы, печени, почек), не имели анамнестических данных семейной гиперхолестеринемии, тяжелой соматической, психической патологии. Изучались клинические данные, данные анкетирования, показатели липидограммы, хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ) ЖК плазмы крови и желчи.

По исходным показателям липидограммы все пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы. К группе «Нормальный липидный спектр» отнесены 44 пациента, у которых все предоперационные показатели липидограммы были в пределах референсных значений. К группе «Изменения липидного спектра» — 52 пациента, у которых имелось хотя бы одно из следующих отклонений показателей липидного спектра крови: повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП и/или липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП); снижение уровня ЛПВП; повышение уровня триглицеридов; повышение коэффициента атерогенности.

Для выполнения ХМСМ ЖК были использованы образцы плазмы крови, забранной

у пациентов перед проведением оперативного вмешательства. Образцы желчи были эвакуированы из желчного пузыря, удаленного в ходе плановой лапароскопической ХЭ. Выполнение ХМСМ ЖК проводилось на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Комплексное определение концентрации ЖК (холевой, хенодезоксихолевой (ХДХК), дезоксихолевой, урсодезоксихолевой (УДХК), гликохолевой, литохолевой, таурохолевой) методом хромато-масс-спектрометрии осуществлялось с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1200 с тройным квадруполом Agilent 6460 (Agilent Technologies, США). Использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150 мм × 2,1 мм × 5 мкм, режим элюирования — градиентный, скорость потока — 0,2 мл/мин, подвижная фаза А — 10 mM ацетат аммония + 0,1% муравьиной кислоты — 30%, подвижная фаза В — метанол HPLC grade или аналогичный — 70%.

Референсные значения уровней ЖК в плазме крови определялись в научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при исследовании методом ХМСМ плазмы крови здоровых лиц молодого возраста и приведены в таблице 1. Что касается уровней ЖК в желчи здоровых лиц, референсные значения не разработаны.

После выполнения лапароскопической ХЭ всем пациентам были даны диетические рекомендации. Половина пациентов из группы «Изменения липидного спектра» (выборка случайная) дополнительно получали препараты УДХК в суточной дозе 10 мг/кг, разделенной на 2 приема, курсом 3 месяца.

Таблица 1

Содержание ЖК при ХМСМ плазмы крови здоровых лиц молодого возраста

Показатель, нг/мл	Референсный интервал
Холевая кислота	21,4–69,0
Хенодезоксихолевая кислота	61,6–191,5
Дезоксихолевая кислота	79,4–193,5
Урсодезоксихолевая кислота	16,1–59,6
Гликохолевая кислота	48,1–106,9
Таурохолевая кислота	21,1–64,9
Литохолевая кислота	8,5–17,8

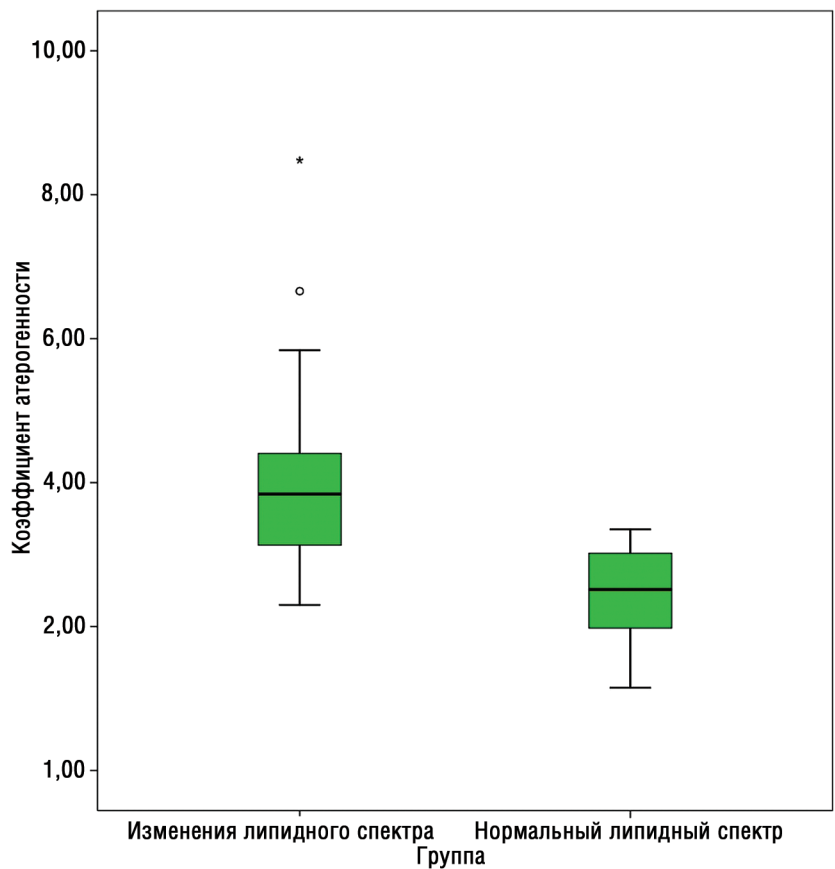


Рис. 1. Предоперационные значения коэффициента атерогенности в группах

Таблица 2

Предоперационные уровни желчных кислот в плазме крови

Желчная кислота	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр», n=44	«Изменения липидного спектра», n=52	
	Ме (Q1:Q3)		
Холевая, нг/мл	126,2 (73,1; 224,6)	69,4 (64,5; 81,8)	<0,0001
Дезоксихолевая, нг/мл	331,1 (245,0; 408,3)	303,4 (168,7; 376,2)	0,096
Хенодезоксихолевая, нг/мл	91,8 (46,6; 147,3)	71,1 (30,2; 127,6)	0,488
Урсодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	53,3 (16,2; 149,4)	<0,0001
Литохолевая, нг/мл	11,0 (6,5; 34,6)	11,8 (7,2; 37,7)	0,782
Гликохолевая, нг/мл	226,4 (222,9; 274,4)	248,8 (217,0; 288,1)	0,332
Таурохолевая, нг/мл	89,4 (69,2; 142,1)	114,3 (79,8; 170,2)	0,176

Повторное обследование проводилось через 3 месяца и через 1 год после ХЭ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все показатели липидограммы в группах различались статистически значимо (рис. 1).

В группе «Изменения липидного спектра» у 35 пациентов из 52 был повышен коэффициент атерогенности (67,3%). Часто встречалось повышение уровня общего холестерина за счет ЛПНП (75%), а также снижение уровня ЛПВП (55,8%).

Предоперационные уровни ЖК в плазме крови приведены в таблице 2. Различия в уровнях холевой кислоты и УДХК в плазме

Таблица 3

Уровни желчных кислот в желчи пациентов, эвакуированной при ЛХЭ

Показатель	Группа		Уровень р
	«Нормальный липидный спектр», n=44	«Изменения липидного спектра», n=52	
	Me (Q1:Q3)		
Холевая, нг/мл	246,6 (89,1; 534,3)	595,9 (178,1; 1260,3)	0,074
Дезоксихолевая, нг/мл	5,0 (2,9; 18,1)	39,2 (34,4; 61,4)	<0,0001
Хенодезоксихолевая, нг/мл	11,9 (6,3; 146,4)	119,8 (42,1; 305,8)	0,015
Урсодезоксихолевая, нг/мл	55,1 (24,3; 141,5)	78,7 (62,3; 145,4)	0,027
Литохолевая, нг/мл	33,1 (5,5; 71,3)	28,9 (9,9; 40,3)	0,628
Гликохолевая, нг/мл	14218,8 (9270,1; 22568,4)	13058,9 (11114,1; 13908,4)	0,386
Таурохолевая, нг/мл	1611,7 (391,6; 4279,7)	8808,4 (4158,3; 11886,9)	<0,0001

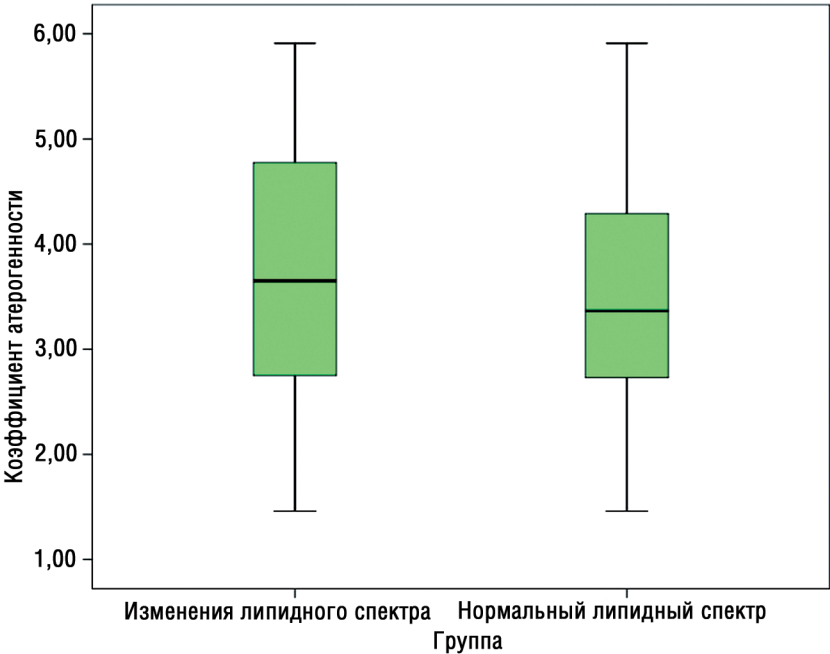


Рис. 2. Значения коэффициента атерогенности в группах через год после оперативного вмешательства

крови в группах оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$). Уровни холевой кислоты оказались выше в группе «Нормальный липидный спектр», а УДХК — в группе «Изменения липидного спектра». Содержание других кислот в группах значимо не различалось. На фоне повышения концентрации в плазме крови ряда ЖК (холевой, дезоксихолевой, гликохолевой, таурохолевой) в обеих группах обращало на себя внимание исходное снижение уровня ХДХК (30,8 и 50% соответственно).

Нами впервые получены абсолютные значения уровней ЖК в желчи пациентов с хо-

лелитиазом (табл. 3). Поскольку референсных значений уровней ЖК желчи не разработано, мы сравнивали показатели в группах, а также оценивали корреляционные связи между уровнями ЖК в плазме крови и в желчи.

Уровни одних и тех же ЖК у разных пациентов отличались в десятки раз. Наиболее высокие концентрации кислот приходились на связанные ЖК. Содержание в желчи дезоксихолевой, ХДХК, УДХК и таурохолевой кислоты в группах различалось статистически значимо, остальных кислот — незначимо. Уровни перечисленных ЖК статистически значимо выше оказались в группе «Изменения липид-

Таблица 4

Оценка отношения рисков развития ухудшений показателей липидного спектра после холецистэктомии

Фактор	Фактор: нет	Фактор: есть	OR (95% ДИ)	Уровень p
Холецистэктомия	52 (54,2%)	82 (85,4%)	1,577 (1,289; 1,929)	0,0001

ного спектра». Что касается наличия связей между содержанием ЖК в плазме крови и операционной желчи, то прямая корреляционная связь установлена только для УДХК, $p=0,397$ ($p=0,003$).

Через 3 месяца в группе «Изменения липидного спектра» у пациентов, получивших курсовой прием УДХК, показатели липидного спектра продемонстрировали статистически значимое снижение уровня ЛПНП и коэффициента атерогенности. Другие показатели липидограммы изменились статистически незначимо. В подгруппе пациентов, не принимавших курс УДХК, статистически значимых изменений липидограммы не зарегистрировано. Через год в группе «Изменения липидного спектра» статистически значимых изменений показателей липидограммы в сравнении с исходными показателями не выявлено. Не было различий и между подгруппами по приему УДХК.

В группе «Нормальный липидный спектр» через 3 месяца после операции наблюдалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов и ЛПОНП. Отмечалось также снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и коэффициента атерогенности, а также повышение уровня ЛПВП, однако эти изменения оказались статистически незначимыми. При этом через год после операции группа «Нормальный липидный спектр» продемонстрировала статистически значимое повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности. У 40% пациентов этой группы впервые отмечено повышение индекса атерогенности выше нормальных значений. На рисунке 2 видно, что значения коэффициента атерогенности в группах через год после оперативного вмешательства стали приближены друг к другу.

В группе «Нормальный липидный спектр» уровни всех ЖК в плазме крови продемонстрировали однонаправленные изменения в проспективных точках. Уровни всех кислот, кроме литохоловой, изменились статистически значимо и уменьшились в динамике, только УДХК показала прирост. Уменьшилось также содержание ХДХК, уровни ко-

торой были снижены у значительной части больных.

В группе «Изменения липидного спектра» уровни почти всех ЖК, кроме ХДХК и УДХК, в плазме крови через 3 месяца снизились (статистически значимо, кроме литохоловой). Интересно, что ХДХК в данной группе изменений не продемонстрировала. Что касается УДХК, статистически значимый прирост оказался только в подгруппе пациентов, принимавших курс УДХК, $p=0,008$. Через год после ХЭ в группе «Изменения липидного спектра» наблюдалось статистически значимое снижение уровней дезоксихоловой и гликохоловой кислот, уровни остальных ЖК статистически значимо не изменились в сравнении с исходными показателями.

Мы рассчитали отношение рисков развития ухудшения показателей липидного спектра после ХЭ в общей когорте наших пациентов (табл. 4). Оказалось, что ХЭ повышает риск развития ухудшений показателей липидограммы в 1,6 раза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЖКБ имеет место дисбаланс ЖК: повышение уровней холовой, дезоксихоловой, гликохоловой, таурохоловой кислот и снижение уровня ХДХК. Уровни УДХК в плазме крови и в желчи имеют прямую корреляционную связь.

2. После ХЭ в плазме крови уменьшаются концентрации повышенных ЖК, а также исходно сниженной ХДХК.

3. У пациентов с нормальным липидным спектром крови ХЭ в отдаленном периоде негативно влияет на показатели липидограммы. ХЭ повышает риск развития ухудшений показателей липидного спектра в 1,6 раза. Прием препаратов УДХК приводит к улучшению показателей липидного спектра крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным способом лечения ЖКБ продолжает оставаться холецистэктомия. Это одна из самых частых хирургических операций в мире. Несмотря на совершенствование ее

методик и хорошие хирургические результаты, последствия для метаболизма могут быть неблагоприятными. Изменения процессов энтерогапатической циркуляции ЖК, которые являются лигандами ядерных рецепторов, неизбежно влияют на глубинные механизмы регуляции липидного обмена. Именно поэтому пациентам, перенесшим ХЭ, должно уделяться внимание специалистов терапевтического профиля с целью своевременной коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патопфизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых:

клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

3. Трапезникова А.Ю. Взаимосвязь нарушений сна с изменениями микробиоты кишечника. Медицина: теория и практика. 2022; 7(3): 23–9.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клиничко-патогенетические взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(2): 4–13.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчно-каменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 209–14. DOI: 10.26442/00 403660.2021.02.20061.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021; 9: 27–33. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-05.
7. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г. и др. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 54–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63.
8. Родионов Г.Г., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и при патологии. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(3): 20–9. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9.
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Jaruvongvanich S., Upala S. Association between cholecystectomy and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. World J Surg. 2016; 40: 2816–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3484-3.
11. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 952–8.
12. Qi L., Dai W., Kong J. et al. Cholecystectomy as a risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: unveiling the metabolic and chronobiologic clues behind the bile acid enterohepatic circulation. J Physiol Biochem. 2021; 77: 497–510. DOI: 10.1007/s13105-020-00782-w.

REFERENCES

1. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver fai-

- lure]. *Pediatr.* 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
2. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021; 1(185): 4–52. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian).
 3. Trapeznikova A.Yu. Vzaimosvyaz' narushenij sna s izmeneniyami mikrobioty kishechnika. [The relationship of sleep disorders with changes in the gut microbiota]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2022; 7(3): 23–9. (in Russian).
 4. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2022; 4(2): 4–13. (in Russian).
 5. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Patogeneticheskie aspekti razvitiya zhelchnokamennoy bolezni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. [Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome]. *Terapevticheskij arhiv.* 2021; 93(2): 209–14. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.20061. (in Russian).
 6. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Opyt primeneniya kombinirovannoy shemy s preparatami ursodezoksicholevoi kisloty i mebeverina u patsientov s zhelchnokamennoi bolezni'iu. [Experience of using a combined regimen with ursodeoxycholic acid and mebeverin in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy]. *Vrach.* 2021; 9: 27–33. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-05. (in Russian).
 7. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G. et al. Osobennosti metabolizma zhelchnykh kislot u patsientov s zhelchnokamennoi bolezni'yu. [Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 2(198): 54–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63. (in Russian).
 8. Rodionov G.G., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. et al. Nekotorye aspekti fiziologii zhelchi v norme i pri patologii. [Some aspects of bile physiology in norm and in pathology]. *University Therapeutic Journal.* 2022; 4(3): 20–9. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003. (in Russian).
 9. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. et al. Otdalennye posledstviya laparoskopicheskoy choletsistektomii. [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2(1): 23–9. (in Russian).
 10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Jaruvongvanich S., Upala S. Association between cholecystectomy and nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Surg.* 2016; 40: 2816–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3484-3.
 11. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 952–8.
 12. Qi L., Dai W., Kong J. et al. Cholecystectomy as a risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: unveiling the metabolic and chronobiologic clues behind the bile acid enterohepatic circulation. *J Physiol Biochem.* 2021; 77: 497–510. DOI: 10.1007/s13105-020-00782-w.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.64.56.011

УДК 616.12-008.46+612.171.7+616.61-036.12+616.36-005.3-003.826

ДИАГНОСТИКА КАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ НЕИНВАЗИВНЫМИ МЕТОДАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

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

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

² Городская больница № 40. 197706, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б

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

Для цитирования: Кислюк К.А., Богданов А.Н., Щербак С.Г. Диагностика кардиального фиброза печени неинвазивными методами у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 110–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.64.56.011>

Поступила: 15.03.2023

Одобрена: 12.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023.

РЕЗЮМЕ. Застойные изменения в печени у больных хронической сердечной недостаточностью могут приводить к развитию кардиального фиброза печени, что ухудшает прогноз основного заболевания. В статье рассматриваются возможности диагностики кардиального фиброза с помощью ультразвуковой эластометрии печени, определения его серологических маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью различной степени и хронической болезнью почек. Установлено, что увеличение индексов BARD и MELD-XI свидетельствует о высоком риске кардиального фиброза и соотносится с результатами исследования жесткости печени при непрямой эластометрии и выраженностью сердечной и почечной дисфункции. Использование эластометрии и расчет упомянутых выше индексов позволяет улучшить раннюю диагностику фиброза печени у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, что имеет значение для оценки прогноза и коррекции лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; застойная печень; индексы фиброза печени; непрямая эластометрия.

DIAGNOSIS OF CARDIAC FIBROSIS OF THE LIVER BY NON-INVASIVE TESTS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

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

² Saint Petersburg City Hospital No 40. Borisova st., 9B, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russian Federation, 197706

Contact information: Ksenia A. Kislyuk — assistant of postgraduate medical education department. E-mail: kisliyk.ks@gmail.com

For citation: Kislyuk KA, Bogdanov AN, Shcherbak SG. Diagnosis of cardiac fibrosis of the liver by non-invasive tests in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):110-119. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.64.56.011>

Received: 15.03.2023

Revised: 12.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Congestive changes in the liver in patients with chronic heart failure can lead to the development of cardiac fibrosis of the liver, which worsens the prognosis of the underlying disease. The article discusses the possibilities of diagnosing cardiac liver fibrosis using ultrasound

liver elastometry, determining serological markers of liver fibrosis in patients with chronic heart failure of varying degrees, and chronic kidney disease. It has been established that increasing BARD, MELD-XI liver fibrosis indices and liver stiffness indicates a high risk of cardiac fibrosis and correlates with the results of liver stiffness with elastometry and the severity of cardiac and renal dysfunction. The use of elastometry and fibrosis indices can improve the early diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease, which is important for assessing the prognosis and correcting treatment.

KEY WORDS: heart failure; chronic kidney disease; congestive liver; liver fibrosis indices; 2D shear wave elastography.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), по данным Российских эпидемиологических исследований, имеется у 7% общей популяции и часто приводит к инвалидизации. Причиной ХСН в 50% случаев является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Прогрессирование ХСН сопровождается системной гипоперфузией и микроциркуляторными нарушениями в различных органах. В последние годы активно изучаются взаимосвязи между кардиальной и печеночной патологией при ХСН [2]. Застойные явления в печени негативно влияют на прогноз, что обуславливает необходимость ранней диагностики для коррекции лечения. Выявление структурных изменений печени при субклиническом застое сложно, в связи с чем используются различные методы диагностики: лабораторные биомаркеры, ультразвуковые методики, прямая оценка гемодинамических параметров (диаметр нижней полой вены, диаметр яремной вены, коэффициент венозного импеданса), непрямая эластометрия [3].

«Золотым стандартом» диагностики фиброза печени является ее биопсия с исследованием гистологического материала для оценки локализации и степени фиброза. В клинической практике применяются различные методики биопсии. При диффузных заболеваниях печени наиболее распространен метод чрескожной пункционной биопсии. Хотя биопсия остается методом диагностики, ее основным минусом является инвазивность и возможность развития тяжелых осложнений с низкой достоверностью визуализации зоны интереса. Указанные недостатки, наряду с высокой стоимостью биопсии печени, делают актуальным поиск информативных неинвазивных методов диагностики фиброза.

Длительный застой в печени у больных кардиальной патологией приводит к развитию сердечно-печеночного синдрома, классифи-

кация которого аналогична кардиоренальному синдрому: 1-й тип (острый сердечно-печеночный синдром) характеризуется острым нарушением функции печени при острой кардиальной патологии; 2-й тип (хронический сердечно-печеночный синдром) развивается на фоне хронической дисфункции печени и ХСН; 3-й тип (острый печеночно-кардиальный синдром) — на фоне острой первичной печеночной патологии развивается вторичная острая кардиальная дисфункция; 4-й тип — цирротическая кардиомиопатия; 5-й тип — вторичный сердечно-печеночный синдром [4]. Для поражения печени при ХСН характерны 1-й и 2-й тип нарушений [5].

В термин «застойная печень» входит комплекс клинико-лабораторных, гистологических и гемодинамических нарушений вследствие сердечной недостаточности, реже — других причин повышения центрального венозного давления [6, 7]. Своевременная диагностика застойной печени важна, т.к. риск летального исхода у данной категории больных ХСН достоверно увеличивается, в том числе при сохраненной фракции выброса левого желудочка [8].

При диффузных заболеваниях печени используется понятие «печеночный континуум», характеризующийся общими закономерностями патогенеза: стеатоз — стеатогепатит — фиброз — цирроз — гепатоцеллюлярная карцинома [9, 10]. Формирование кардиального фиброза печени при застойной гепатопатии имеет сходные механизмы развития, включающие воздействие воспалительных цитокинов (интерлейкин-13, фактор некроза опухоли- α), ишемию, дезоксигенацию, паренхиматозную атрофию и некроз с формированием фиброза [11].

Верификация этапа поражения печени при сердечно-печеночном синдроме требует точной диагностики, причем с учетом коморбидности этих пациентов предпочтительна комбинированная диагностика, включающая

клинические признаки, инструментальные и лабораторные методы.

Гепатомегалия, которая имеется у 95–99% пациентов, — основной клинический признак застойной печени [12]. Клинические рекомендации включают необходимость оценки трансаминаз у пациентов с ХСН [13–15].

Актуален поиск новых лабораторных и инструментальных методов диагностики кардиального фиброза. Установлена взаимосвязь структурных изменений печени и индексов фиброза и возможность их использования не только при заболеваниях печени, но и при гепатопатии у больных ХСН [16, 17]. Оценка плотности печеночной ткани методом непрямо́й эластометрии (2D SWE) сравнима по точности с «золотым стандартом» диагностики фиброза — биопсией печени, полностью безопасна и уже используется для диагностики застойной печени у больных ХСН [18].

Прогрессирование ХСН часто ассоциировано с развитием недостаточности функции печени и почек, однако структурно-функциональные изменения печени при ХСН в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) изучены недостаточно. Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы запускает процессы фиброобразования не только в сердце и печени, но и в почках [19], причем степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) коррелирует с повышением плотности печени по данным индекса шкалы NFS (Non alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) [20]. Возможности сочетанного использования непрямо́й эластометрии печени и индексов фиброза печени для диагностики кардиального фиброза печени при наличии ХСН в сочетании с ХБП практически не изучены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности диагностики кардиального фиброза печени неинвазивными методами (индексы фиброза печени APRI, FIB-4, BARD и MELD-XI и оценка плотности печени по данным непрямо́й эластометрии) у больных ХСН с разной фракцией выброса, в том числе в зависимости от наличия ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 235 больных ИБС с развитием ХСН II–IV функционального класса (ФК), в том числе без наличия ХБП 3–4-й стадий (СКФ <60 мл/мин, >15 мл/мин, — 113 человек, и больные

ИБС ХСН II–IV ФК в сочетании с ХБП 3–4-й стадий — 112 человек.

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

Всем пациентам проводились: физикальный осмотр, сбор анамнеза, общих анализов крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина с расчетом СКФ, ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, эхокардиография и непрямо́й эластометрия печени. Состояние печени оценивали по данным физикального осмотра, УЗИ, эластометрии и расчета индексов фиброза.

Критерии исключения: острый коронарный синдром, ХБП 5-й стадии, солидные и гематологические опухоли, токсические, вирусные гепатиты, цирроз печени, пороки сердца, недееспособность больного или его отказ от участия в исследовании.

Эластометрия печени проводилась на аппарате экспертного класса Logiq E9 строго натошак пациенту, находящемуся в покое в течение 15–30 минут. Проводили 10 измерений в VII, VIII сегментах правой доли печени на глубине 2–3 см от ее капсулы. Стадирование печеночного фиброза для аппарата Logiq E9 соответствовало следующим значениям: норма (F1) — 5,48–8,29 килопаскалей (кПа), умеренная (F2) — 8,29–9,40 кПа, выраженная (F3) — 9,40–11,9 кПа, цирроз (F4) — >11,9 кПа [21].

Индексы фиброза печени (ИФП) разработаны и применяются для оценки диффузных изменений печени при вирусных гепатитах и неалкогольной болезни печени, причем наиболее информативными являются индексы APRI, FIB-4, BARD и MELD-XI [10, 17]. Установлена возможность использования ИФП для диагностики кардиального фиброза, в том числе с целью оценки прогноза и риска летального исхода [10].

Расчет индексов фиброза печени

1) Индекс APRI = АСТ · 100 / (верхний предел АСТ=41 Ед/л) · тромбоциты (10⁹/л).

При индексе более 1,0 вероятность значительного фиброза велика, менее 0,5 — мала [22].

2) Индекс BARD включает 3 показателя: индекс массы тела (ИМТ), соотношение трансаминаз (АСТ/АЛТ) и наличие сахарного

диабета (СД). При ИМТ ≥ 28 кг/м² начисляется 1 балл, при соотношении АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ — 2 балла, наличии СД — 1 балл. При значении индекса BARD 0–1 значимый фиброз печени отсутствует, индекс более 2 свидетельствует о высокой вероятности фиброза печени [23].

3) Индекс FIB-4 = возраст (лет) · АСТ / (тромбоциты (10⁹/л) · $\sqrt{\text{АЛТ}}$). При индексе $< 1,45$ вероятность выраженного фиброза мала, индекс 1,45–3,25 относится к «серой зоне», при индексе $> 3,25$ вероятность фиброза велика [24].

4) Индекс MELD-XI = 5,11 (логарифм (общий билирубин)) + 11,76 (логарифм (креатинин)) + 9,44 [4, 26]. При индексе $> 10,4$ имеется высокий риск фиброза, $< 10,4$ — низкий [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 12.0. Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по традиционному набору характеристик: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЖЕСТКОСТИ ПЕЧЕНИ

Расчет степени жесткости печени проведен у 235 больных. Нормальная жесткость (F1) выявлена у 99 пациентов (42%), умеренное повышение плотности печени (F2) — у 87 человек (37%), выраженное повышение плотности (F3) — у 42 (18%) и тяжелый фиброз (F4) — у 7 пациентов (3%). Статистически

достоверных различий плотности печени у мужчин и женщин не выявлено.

Распределение пациентов в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было следующим: сохранная ФВ ЛЖ выявлена у 107 (46%) пациентов; промежуточная ФВ — у 52 (22%); сниженная — у 76 (32%) пациентов.

Взаимосвязь плотности печени и величины фракции выброса левого желудочка показана на рисунке 1.

Выявлено статистически значимое преобладание F2–F3 при сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ($p < 0,05$).

Показатели жесткости печени в зависимости от наличия ХБП 3–4-й стадии представлены на рисунке 2.

Установлены статистически достоверные различия жесткости печени ($p < 0,05$) у пациентов с почечной дисфункцией и без значимого нарушения функции почек: в группе пациентов с ХБП 3–4-й стадии среднее значение плотности печени по шкале Метамир составило 8,62 кПа (медиана 8,52 кПа), при отсутствии почечного поражения — 8,23 кПа (медиана 8,3 кПа).

Полученные данные свидетельствуют о повышении плотности печени при нарастании ХСН и почечной дисфункции и взаимосвязи застойной гепатопатии с ХСН и ХБП.

РАСЧЕТ ИНДЕКСОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

При расчете ИФП определяли индексы APRI, BARD, FIB-4, MELD-XI, значения которых сопоставляли с выраженностью ХСН (ФВ ЛЖ) и наличием ХБП 3–4-й стадии.

Использованные ИФП позволяют оценить плотность печени (FIB-4), вероятность выра-

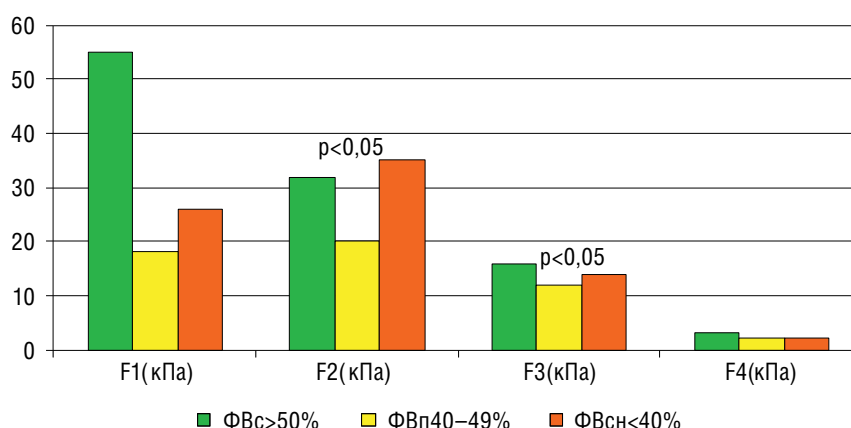


Рис. 1. Показатели плотности печени в зависимости от фракции выброса левого желудочка

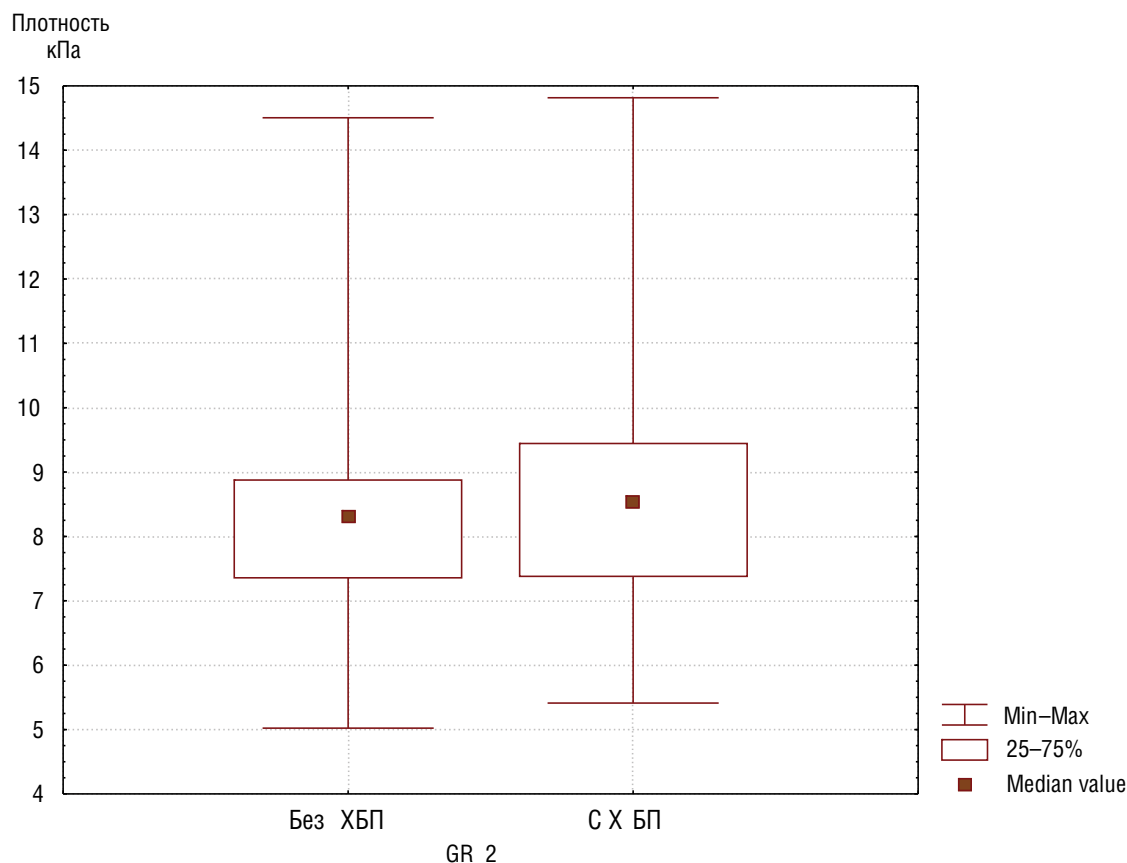


Рис. 2. Плотность печени (F) в группах больных с хронической болезнью почек (ХБП) и без нее

женного фиброза (APRI, BARD) и риск неблагоприятного прогноза (MELD-XI) [4, 22–25]. Имеются данные о возможности использования при ХСН индекса FIB-4 при застойных и фибротических изменениях печени, APRI — для выявления групп риска выраженного фиброза, MELD-XI — для диагностики поражения печени при прогрессировании ХСН и оценки недостаточности функции печени и почек, в том числе с целью оценки прогноза и риска летального исхода [10].

Индекс APRI

Из 230 обследованных пациентов у 153 человек с сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ (66,5%) индекс APRI не превышал 0,5, что соответствует низкому риску фиброза печени. У 70 (30,5%) пациентов со сниженной ФВ ЛЖ среднее значение индекса составило 0,62, у 7 (3%) пациентов индекс был более 1,0 (высокая вероятность фиброза). Достоверной связи между повышением индекса APRI и жесткостью печени ($p=0,201$), ХБП 3–4-й стадии ($p=0,4$) и уровнем креатинина ($p=0,164$) не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о неэффективности шкалы APRI для выявления

кардиального фиброза печени у больных ХСН и отсутствии корреляции изменений этого индекса с нарушением функции почек.

Индекс FIB-4

Из 176 пациентов, у которых определялся данный индекс, высокая плотность печени ($>3,25$) выявлена у 31 пациента (17,6%), у 98 больных (55,7%) индекс FIB-4 колебался от 1,45 до 3,25, что соответствовало «серой зоне», у 47 больных (26,7%) риск фиброза печени был менее 1,45, что исключало выраженный фиброз. По мере увеличения плотности печени по данным непрямо́й эластометрии отмечена тенденция к нарастанию индекса FIB-4, однако выявленные изменения статистически недостоверны. У пациентов с ХБП плотность печени по данным индекса FIB-4 была существенно выше, чем при отсутствии ХБП ($2,73 \pm 2,16$ и $2,02 \pm 0,97$ соответственно), однако изменения статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Полученные результаты не позволяют согласиться с мнением Y. Sato и соавт. [27] о возможности использования индекса FIB-4 для диагностики кардиального фиброза печени

в качестве альтернативы непрямой эластометрии.

Индекс BARD

Индекс BARD определялся у 235 человек. Риск выраженного фиброза (индекс BARD ≥ 2 баллов) выявлен у 151 пациента (64,2%), у 84 человек (35,7%) риска фиброза не выявлено.

При индексе BARD ≥ 2 отмечена достоверная корреляционная связь с увеличением плотности печени при эластометрии ($p=0,012$) и ФВ ЛЖ менее 40% ($p=0,05$).

Кроме того, обнаружена корреляция высоких значений индекса BARD с ХБП и СКФ < 60 мл/мин по CKD EPI ($p=0,05$) и MDRD ($p=0,04$) и уровнем креатинина ($p=0,041$).

Таким образом, индекс BARD дополняет результаты непрямой эластометрии и может использоваться для выявления застойной гепатопатии и кардиального фиброза печени у пациентов с ХСН, в том числе с нарушением функции почек.

Индекс MELD-XI

Индекс MELD (Mayo End-Stage Liver Disease) был предложен для оценки тяжести состояния больных циррозом печени и отражает функцию не только печени, но и почек [28]. Использование данной шкалы у больных ХСН позволило установить, что уровень MELD

$> 10,4$ является значимым предиктором летального исхода [10, 29]. Определение индекса MELD-XI аналогично индексу MELD, однако исключен расчет международного нормализованного отношения (МНО). Это позволяет использовать шкалу у пациентов, получающих антикоагулянты, без потери прогностической ценности, что очень важно при ХСН [29].

Индекс MELD-XI был определен у 235 пациентов. Значения данного индекса $> 10,4$, определяющего высокий риск неблагоприятного прогноза, выявлены у 118 человек (50,2%), уровень $< 10,4$ — у 117 (49,8%). У пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза сохранная ФВ ЛЖ была у 32 пациентов, промежуточная — у 36 и сниженная — у 50 пациентов, причем выявлены достоверно более низкие значения ФВ при MELD-XI $> 10,4$ ($p=0,01$).

У 38 из 118 пациентов (32%) с индексом MELD-XI $> 10,4$ баллов при эластометрии выявлена нормальная жесткость печени (F1), у 49 (41,5%) — умеренное повышение плотности (F2), у 27 (23%) — выраженное повышение (F3) и у 4 (3,5%) — тяжелый фиброз (F4). По мере увеличения плотности печени достоверно увеличивался индекс MELD-XI (рис. 3). Обнаружена также достоверная корреляция между высокими баллами MELD-XI $> 10,4$ и наличием ХБП 3–4-й стадии ($p=0,000$)

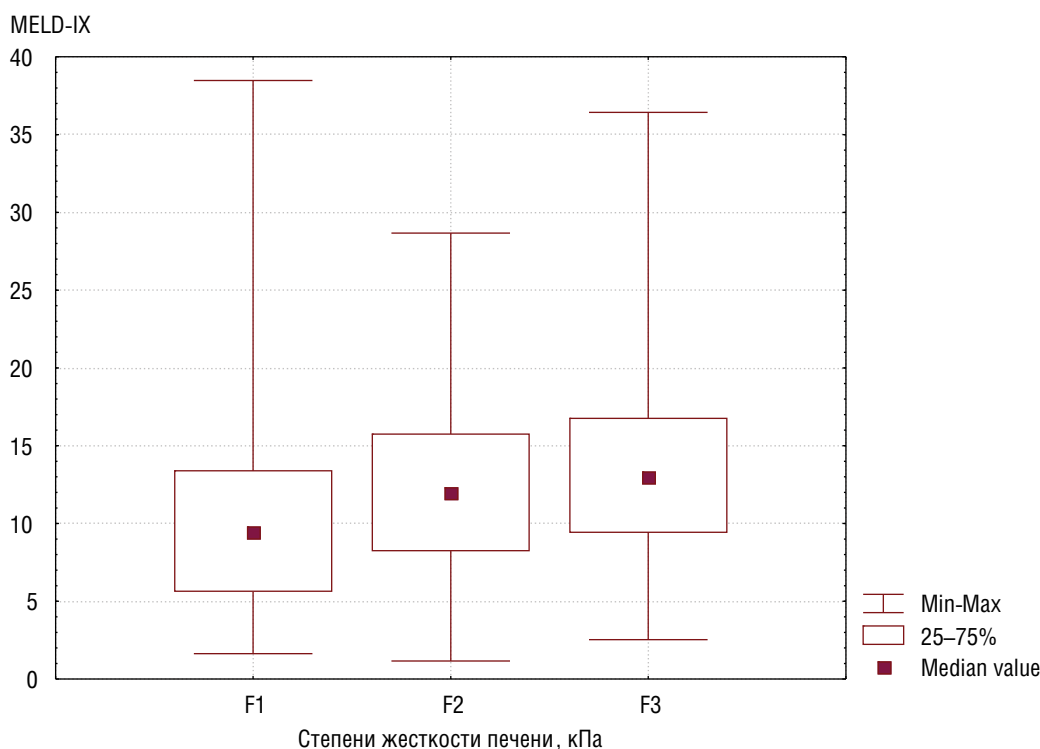


Рис. 3. Уровень индекса MELD-XI при разной плотности печени по эластометрии

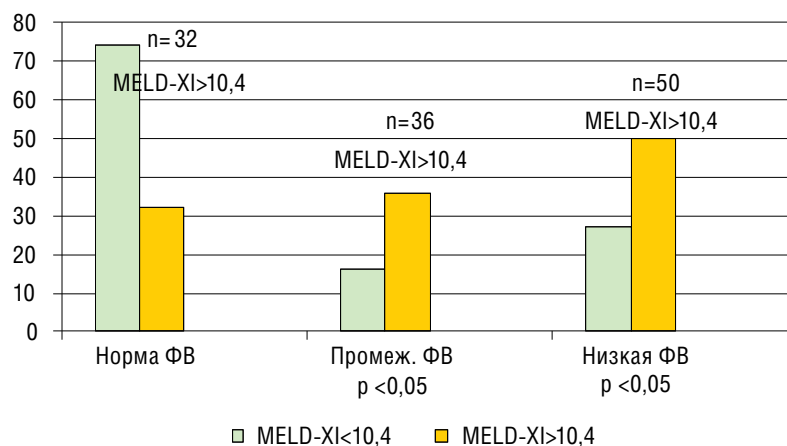


Рис. 4. Повышение значения MELD-XI при снижении ФВ

и увеличением концентрации креатинина ($p=0,000$).

По мере снижения ФВ ЛЖ значение индекса MELD-XI достоверно увеличивалось (рис. 4).

Таким образом, непрямая эластометрия в сочетании с определением индекса MELD-XI позволяют оценить функцию органов-мишеней (печени и почек) у больных ХСН.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка по данным непрямой эластометрии достоверно чаще отмечается повышение плотности печени и нарастание почечной недостаточности, что указывает на параллельное развитие фиброза печени и почечной дисфункции при прогрессировании сердечной недостаточности.

2. Наиболее информативными индексами фиброза печени являются шкалы MELD-XI и BARD, уровень которых $>10,4$ и ≥ 2 баллов соответственно свидетельствует о высоком риске кардиального фиброза и соотносится, как с результатами исследования плотности печени при непрямой эластометрии, так и с нарастанием почечной дисфункции.

3. Для диагностики застойной гепатопатии и кардиального фиброза печени с хронической болезнью почек оптимально использование непрямой эластометрии в сочетании с определением индексов фиброза MELD-XI и BARD.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawson C.A., Zaccardi F., Squire I. et al. Risk Factors for Heart Failure. 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(2): e006472. DOI: 10.1161/CircHeartFailure.119.006472:e006472

2. Fortea J.I., Puente A., Cuadrado A. et al. (September 16th 2019). Cardiac Hepatopathy [Online First], IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.89177.
3. Кобалава Ж.Д., Кохан Л.В., Сафарова А.Ф. и др. Современные инструментальные возможности выявления и мониторингирования бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (1): 187.
4. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. Curr Heart Fail Rep. 2015; 12(1): 68–78.
5. Васильева Л.Н., Ксенофонтова А.Г., Баюкова С.В. Сердечно-печеночный синдром: инновационная диагностика методом ультразвуковой эластографии. Клинические исследования. 2022; 10. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-1-9-18.
6. Moller S., Bernardi M. Interaction of the heart and the liver. Eur Heart J. 2013; 34: 2804–11.
7. Xanthopoulos A., Starling R.C., Kitai T., Triposkiadis F. Heart failure and liver disease cardiohepatic interactions. J Am Coll Cardiol. 2019; 2: 87–97.
8. Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T. et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2018; 5(2): 262–70.
9. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического). Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. 2018; 2 (1-1): 35–40.
10. Столбова С.К. Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020.
11. Majid Maleki, Farveh Vakilian and Ahmad Amin Liver diseases in heart failure Heart Asia. 2011; 3(1): 143–9. DOI: 10.1136/heartasia-2011-010023.
12. Shah S.C., Sass D.A. Cardiac hepatopathy: a review of liver dysfunction in heart failure. Liver Research Open J. 2015; 1(1): 1–10.
13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016; 18(8): 891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.
14. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(S6): 8–164.
15. Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018; 58(S6): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.
16. Stolbova S.K., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Podzolkov V.I. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. Kardiologiya. 2020; 60(5): 90–9.
17. Boursier J., Vergniol J., Guillet A. et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2016; 3: 570–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023.
18. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластографии. Кардиология. 2018; 58(S10): 20–32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2488>.
19. Brilla C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. Cardiovasc Res. 2000; 47(1): 1–3. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00092-4.
20. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Прогнозирование развития фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 6: 37–41.
21. LOGIQ E9 Shear Wave Elastography, стр. 7 <https://www.logiqclub.net>.
22. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003; 38(2): 518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
23. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008; 57(10): 1441–7. DOI: 10.1136/gut.2007.146019.
24. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006; 43(6): 1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178.
25. Heuman D.M., Mihai A.A., Habib A. et al. MELD-XI: a rational approach to «sickest first» liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. Liver Transpl. 2007; 13(1): 30–7. DOI: 10.1002/lt.20906.
26. Gelow J.M., Desai A.S., Hochberg C.P. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. Circ Heart Fail. 2010; 3(1): 59–64.

27. Sato Y., Yoshihisa A., Kanno Y. et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017; 4: e000598. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598.
 28. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2002; 2: 2. DOI: 10.1186/1471-230x-2-2.
 29. Yamada T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of end stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71(Issue 11). Supplement. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8.
-
- ## REFERENCES
-
1. Lawson C.A., Zaccardi F., Squire I. et al. Risk Factors for Heart Failure. 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(2): e006472. DOI: 10.1161/CircHeartFailure.119.006472:e006472.
 2. Fortea J.I., Puente A., Cuadrado A. et al. (September 16th 2019). Cardiac Hepatopathy [Online First], *IntechOpen*. DOI: 10.5772/intechopen.89177.
 3. Kobalava Zh.D., Kokhan L.V., Safarova A.F. i dr. Sovremennyye instrumental'nyye vozmozhnosti vyavleniya i monitorirovaniya bessimptomnogo zastoya u patsiyentov s serdechnoy nedostatochnost'yu. [Modern instrumental capabilities for detecting and monitoring asymptomatic congestion in patients with heart failure]. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (1): 187. (in Russian).
 4. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2015; 12(1): 68–78.
 5. Vasil'yeva L.N., Ksenofontova A.G., Bayukova S.V. Serdechno-pechenochnyy sindrom: innovatsionnaya diagnostika metodom ul'trazvukovoy elastografii. [Cardiohepatic syndrome: innovative diagnostics by ultrasound elastography]. *Klinicheskiye issledovaniya*. 2022; 10. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-1-9-18. (in Russian).
 6. Moller S., Bernardi M. Interaction of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2804–11.
 7. Xanthopoulos A., Starling R.C., Kitai T., Triposkiadis F. Heart failure and liver disease cardiohepatic interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 2: 87–97.
 8. Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T. et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018; 5(2): 262–70.
 9. Balukova Ye.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Porazheniya pecheni razlichnogo geneza (toksicheskogo, lekarstvennogo, dismetabolicheskogo). [Liver damage of various origins (toxic, medicinal, dysmetabolic). *Russkii Meditsinskiy Zhurnal. Meditsinskoye obozreniye*. 2018; 2 (1-1): 35–40. (in Russian).
 10. Stolbova C.K. Dinamika pokazatelei urovnei gepSIDina i indeksy fibroza pecheni kak prediktory progressirovaniya KHSN u bol'nykh so snizhennoi i sokhranЕННОй fraktsiyey vybroSA levogo zheludochka. [Dynamics of hepcidin levels and indices of liver fibrosis as predictors of CHF progression in patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction]. *Dis. ... kand. med. nauk. Moskva*; 2020. (in Russian).
 11. Majid Maleki, Farveh Vakilian and Ahmad Amin Liver diseases in heart failure *Heart Asia*. 2011; 3(1): 143–9. DOI: 10.1136/heartasia-2011-010023.
 12. Shah S.C., Sass D.A. Cardiac hepatopathy: a review of liver dysfunction in heart failure. *Liver Research Open J*. 2015; 1(1): 1–10.
 13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18(8): 891–975. DOI: 10.1002/ehf.592.
 14. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageyev F.T. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompenSIrovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye. [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*. 2018; 58(S6): 8–164. (in Russian).
 15. Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(S6): 8–164. DOI: 10.18087/cardio.
 16. Stolbova S.K., Dragomiretskaya N.A., Beliaev I.G., Podzolkov V.I. Clinical and laboratory associations of liver fibrosis indexes in patients with decompensated Chronic Heart Failure II-IV Functional Classes. *Kardiologiya*. 2020; 60(5): 90–9.
 17. Boursier J., Vergniol J., Guillet A. et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016; 3: 570–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.023.
 18. Solov'yeva A.Ye., Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V. i dr. Prognosticheskoye znacheniye plotnosti pecheni pri dekompenSatsii serdechnoy nedostatochnosti: rezul'taty prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya, osnovannyye na dannykh nepryamoy elastometrii. [Prognostic significance of liver density in

- decompensated heart failure: results of a prospective observational study based on indirect elastometry data]. *Kardiologiya* 2018; 58(S10): 20–32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2488>. (in Russian).
19. Brilla C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 47(1): 1–3. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00092-4.
 20. Drapkina O.M., Zyatenkova Ye.V. Prognozirovaniye razvitiya fibroza pecheni u patsiyentov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i metabolicheskim sindromom. [Predicting the development of liver fibrosis in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2016; 6: 37–41. (in Russian).
 21. LOGIQ E9 Shear Wave Elastography, p. 7 <https://www.logiqclub.net>.
 22. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38(2): 518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
 23. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008; 57(10): 1441–7. DOI:10.1136/gut.2007.146019.
 24. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43(6): 1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178.
 25. Heuman D.M., Mihas A.A., Habib A. et al. MELD-XI: a rational approach to «sickest first» liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007; 13(1): 30–7. DOI: 10.1002/lt.20906.
 26. Gelow J.M., Desai A.S., Hochberg C.P. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1): 59–64.
 27. Sato Y., Yoshihisa A., Kanno Y. et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017; 4: e000598. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000598.
 28. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 2. DOI: 10.1186/1471-230x-2-2.
 29. Yamada T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of end stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71(Issue 11). Supplement. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.13.23.012

УДК 616.24-036.12-085-06+616-08-039.57+616-082+330.59+616.127-005.8

ОПТИМИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

© Татьяна Владимировна Таютина¹, Наталья Юрьевна Клименко¹, Алла Викторовна Лысенко², Татьяна Михайловна Казарян¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² Южный федеральный университет. 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42

Контактная информация: Татьяна Владимировна Таютина — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии. E-mail: tarus76@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5421-4202

Для цитирования: Таютина Т.В., Клименко Н.Ю., Лысенко А.В., Казарян Т.М. Оптимизация амбулаторного этапа реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 120–127. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.13.23.012>

Поступила: 19.02.2023

Одобрена: 16.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Низкая эффективность мер, направленных на снижение темпов прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и предотвращение развития осложнений заболевания, объясняется в том числе недостаточным контактом медицинского персонала с больными, низким уровнем знаний пациентов о своем заболевании, неумением пользоваться имеющимися знаниями на практике. Целью исследования явилась оценка эффективности дистанционного контроля амбулаторного этапа реабилитации пациентов с ХОБЛ на дому при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца. Обследовано 110 амбулаторных больных хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 37 до 69 лет, из них 76 мужчин (69,1%) и 34 женщины (30,9%). Средний возраст обследованных пациентов составил 55,2±1,2 года. В соответствии с поставленной целью была проведена оценка эффективности дистанционного контроля амбулаторного этапа реабилитации пациентов при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца. Введение элементов дистанционного контроля амбулаторного этапа реабилитации больных с хронической обструктивной болезнью легких при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца (ХЛС) улучшает клинико-функциональные показатели, показатели качества жизни, характеризующие как физическое, так и психическое здоровье, что обосновывает активное использование его элементов в ведении данной категории больных. Включение элементов дистанционного контроля в комплексные реабилитационные программы, разработанные с учетом степени выраженности осложнения основного заболевания, способствует оптимизации лечебно-профилактического процесса, улучшению качества жизни пациентов и потенциальному снижению материальных затрат, связанных с бременем основного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амбулаторный этап реабилитации; дистанционный контроль; качество жизни; физическое здоровье; психическое здоровье.

OPTIMIZATION OF THE OUTPATIENT STAGE OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC PULMONARY HEART

© Tayana V. Tayutina¹, Natalya Yu. Klimenko¹, Alla V. Lysenko², Tatyana M. Kazaryan¹

¹ Rostov State Medical University. Per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022² Southern Federal University. Ul. Bolshaya Sadovaya, 105/42, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344006

Contact information: Tayana V. Tayutina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy with a course of polyclinic therapy. E-mail: tarus76@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5421-4202

For citation: Tayutina TV, Klimenko NYu, Lysenko AV, Kazaryan TM. Optimization of the outpatient stage of rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with the development and progression of chronic pulmonary heart. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):120-127. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.13.23.012>

Received: 19.02.2023

Revised: 16.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. The low effectiveness of measures aimed at reducing the rate of progression of COPD and the development of complications of the disease are explained, among other things, by insufficient contact of medical personnel with patients, low level of knowledge of patients about their disease, inability to use existing knowledge in practice. 110 outpatient patients with chronic obstructive pulmonary disease aged from 37 to 69 years were examined, 76 of them were men (69.1%) and 34 were women (30.9%). The average age of the examined patients was 55.2 ± 1.2 years. In accordance with the stated goal, the effectiveness of remote monitoring of the outpatient stage of rehabilitation of patients with the development and progression of chronic pulmonary heart was evaluated. The introduction of elements of remote monitoring of the outpatient stage of rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with the development and progression of CHL improves clinical and functional indicators, quality of life indicators characterizing both physical and mental health, which justifies the active use of its elements in the management of this category of patients. The inclusion of remote-control elements in comprehensive rehabilitation programs developed taking into account the severity of complications of the underlying disease contributes to the optimization of the therapeutic and preventive process, improving the quality of life of patients and the potential reduction of material costs associated with the burden of the underlying disease.

KEY WORDS: outpatient stage of rehabilitation; remote monitoring; quality of life, physical health; mental health.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) заметно возросла. Отмечен рост количества тяжелых форм заболевания и повышение уровня смертности [2, 4]. Вышеуказанные неблагоприятные тенденции при бурном развитии современных методов лечения заболевания объясняются в том числе недостаточным контактом медицинского персонала с больными, низкой комплаентностью и низким уровнем знаний пациентов о своем заболевании, неумением пользоваться имеющимися знаниями на практике [1, 3, 7]. Организация реабилитации пациентов с ХОБЛ с акцентом на образовательные программы и физические тренировки позволяет повысить толерантность к физическим и психическим нагрузкам, эффективность проводимой терапии, замедлить или даже остановить прогрессирование заболевания, восстановить социальный и профессиональный статус,

улучшить качество жизни пациентов, снизить уровень смертности [5–7].

Дистанционный контроль основных клинико-функциональных показателей приобретает дополнительное значение для обеспечения клинической стабильности больного на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации, особенно в домашних условиях [7, 8]. Дистанционный контроль важен для мониторинга эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, поскольку является инструментом объективизации выполнения врачебных рекомендаций в домашних условиях [9–11].

Интенсивное развитие методов реабилитации больных с хронической неинфекционной патологией позволяет разработать и внедрить высокоэффективные программы стационарной и амбулаторной реабилитации. Курсы комплексной реабилитации способствуют положительной динамике как по восстановлению утраченных функций, так и по улучшению качества жизни пациентов.

Однако за рамками такой помощи остается важнейший период, в течение которого пациент находится дома. Поскольку амбулаторная реабилитация доступна ограниченному количеству больных, нередко в ходе визитов в рамках диспансерного наблюдения мы видим регресс достигнутых результатов. Если в медицинском учреждении побудительную функцию выполняет персонал, то дома и у пациента, и у его родственников может не хватать мотивации для продолжения занятий. Как следствие пациенты во многих случаях возвращаются для прохождения очередного курса реабилитации с ухудшением состояния. Решением описанной проблемы может стать дистанционный контроль эффективности реабилитационных мероприятий, осуществляемых на дому, удаленно при помощи простых доступных средств (компьютер, веб-камера и другие устройства и средства связи (Интернет)), не требующих особых материальных затрат, в том числе для пациента. Дистанционный контроль амбулаторного этапа реабилитации больных с ХОБЛ на дому может стать более дешевой альтернативой телемедицине, способствующей продлению стабилизации состояния общего заболевания при его неуклонно прогрессирующем течении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности дистанционного контроля амбулаторного этапа реабилитации пациентов с ХОБЛ на дому при развитии и прогрессировании хронического легочного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУ РО «Городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону», ГБУ РО «Городская поликлиника № 1 г. Ростова-на-Дону», ГБУ РО «Городская поликлиника № 1 г. Шахты Ростовской области». Обследовано 110 человек в возрасте от 37 до 69 лет, из них 76 мужчин (69,1%) и 34 женщины (30,9%). Средний возраст обследованных больных составил $55,2 \pm 1,2$ года. В соответствии с целью и задачами настоящей работы в исследование были включены больные с ХОБЛ средней степени тяжести в стадии стихающего обострения или ремиссии в сочетании с хроническим легочным сердцем (ХЛС). В зависимости от выраженности проявлений хронического легочного сердца все обследованные были разделены на 3 группы. Общая характеристика обследованных групп больных приведена в таблице 1.

Выявление ХЛС у больных с ХОБЛ основывалось на тщательном клинико-инструментальном обследовании, включающем анализ клинических проявлений (табл. 2), ЭКГ, эхокардиографическое исследование сердца с определением параметров правого желудочка и давления в легочной артерии.

Комплексная оценка соматического статуса пациентов на этапе включения в исследование и через 6 месяцев наблюдения включала: оценку клинических симптомов ХОБЛ, пульсоксиметрию, оценку толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) согласно общепринятой методике. Обязательным усло-

Таблица 1

Характеристика обследованных групп больных с ХОБЛ по возрасту, полу, продолжительности заболевания

Показатели	Группы обследуемых больных		
	компенсированное ХЛС	ХЛС с ХСН I стадии	ХЛС с ХСН IIa стадии
Количество пациентов, N	60	25	25
Средний возраст	$49,5 \pm 1,3$	$58,2 \pm 1,8$	$59,1 \pm 1,6$
Пол, % в каждой группе	М — 70% Ж — 30%	М — 64% Ж — 36%	М — 56% Ж — 44%
Продолжительность ХОБЛ, лет	$13,1 \pm 0,9$	$15,2 \pm 1,2$	$19,6 \pm 0,7$
Продолжительность ХЛС, лет	$8,6 \pm 0,6$	$10,2 \pm 1,3$	$15,4 \pm 0,9$

Примечание: ХЛС — хроническое легочное сердце; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Клинические проявления основного заболевания при развитии и прогрессировании ХЛС в исследуемых группах

Клинические показатели	Группы больных			
	ХОБЛ без ХЛС %	компенсированное ХЛС, %	ХЛС с ХСН I, %	ХЛС с ХСН IIА, %
Диффузный цианоз	13,3	33,3	48	80
Акроцианоз	—	—	—	41,2
Одышка при физической нагрузке	60	66,6	87,1	96,1
Одышка в покое	—	—	—	39,9
Тахикардия	33,3	35,1	41,3	50,2
Смещение границ сердца вправо	—	—	—	21,1
Акцент II тона на легочной артерии	—	16,6	20,1	43,7
Набухание шейных вен	—	12,8	43,7	80,3
Увеличение печени	—	—	—	37,6
Отечность нижних конечностей	—	—	—	48,3

Примечание: ХЛС — хроническое легочное сердце; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

вием для больных было ведение дневников, в которых они с помощью пикфлоуметра регистрировали пиковую скорость выдоха на фоне проводимой терапии и амбулаторного этапа реабилитации. Для оценки качества жизни у больных с ХОБЛ при развитии и прогрессировании ХЛС и с различной степенью выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовалась русская версия общего опросника MOS — SF-36 (MOS — SF — Item Short Form Health Survey).

Из общего количества обследованных больных было сформировано 3 подгруппы, сопоставимые по ряду показателей: 1-я подгруппа — 35 человек наряду со стандартной медикаментозной терапией ХОБЛ с ХЛС различной степени выраженности прошли курс реабилитации с дистанционным контролем, 2-я подгруппа — 35 человек, прошедших курс амбулаторной реабилитации без элементов дистанционного контроля, 3-я подгруппа — 40 пациентов, которые получали стандартную медикаментозную терапию ХОБЛ и ХЛС без реабилитационных мероприятий. Была разработана комплексная реабилитационная программа для больных ХОБЛ, ключевыми моментами которой являлись образование пациентов и физические тренировки. Образовательная часть включала обучение пациентов — цикл занятий из пяти семинаров в

течение недели. Группа состояла из 10 человек, занятия длились по 40 минут с перерывом на 10 минут. Четыре семинара касались вопросов этиопатогенеза, клинической картины, лечения и профилактики ХОБЛ; один семинар был посвящен теме ХЛС. Участникам предоставлялись также печатные материалы — образовательные брошюры и листовки. Физические тренировки назначались с учетом сопутствующих ХЛС и ХСН и включали комплексы лечебной гимнастики для больных ХОБЛ (30-дневный курс после обучения) и методические рекомендации по их выполнению: упражнения на дыхание со сжатыми губами, тренировка диафрагмального дыхания, специальные способы откашливания (методика глубокого кашля и кашля с тремя быстрыми выдохами с активным использованием мышц живота).

Дистанционный контроль амбулаторного этапа реабилитации включал сеанс видеосвязи с врачом один раз в неделю для оценки методики выполнения и эффективности физических тренировок, а также консультации с врачом по потребности в качестве индивидуального подхода при решении проблем каждого пациента.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10.0. Статистические данные представляли в виде

средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). При нормальном распределении выборок достоверность различий оценивали по двухвыборочному критерию Стьюдента, при несоответствии эмпирического распределения нормальным законам применяли ранговый критерий Уилкоксона. При сравнении выраженных в процентах величин использовали критерий согласия χ -квадрат. Для оценки корреляционной взаимосвязи вычисляли парные коэффициенты Пирсона. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После курса реабилитации все пациенты отметили уменьшение выраженности клинических симптомов ХОБЛ. Анализ данных ТШХ выявил достоверную положительную динамику толерантности к физической нагрузке через 6 мес в подгруппе больных, прошедших курс реабилитации в сочетании с дистанционным контролем эффективности с $366 \pm 3,21$ до $416 \pm 2,86$ метров ($p = 0,0000$) соответственно.

В настоящем исследовании была проведена оценка ФВД во всех группах больных до и после амбулаторного этапа реабилитации. При осуществлении дистанционного контроля эффективности амбулаторного этапа реабилитации у больных с компенсированным ХЛС наблюдалась тенденция к увеличению МОС75 (максимальная объемная скорость, когда пациент выдохнул 75% объема ФЖЕЛ)

($p = 0,088$), а в группе больных с ХЛС и ХСН I стадии (табл. 3) сохранялась тенденция к увеличению МОС75 ($p = 0,085$). У больных с ХЛС и ХСН IIА стадиями была также выявлена тенденция к росту МОС50 ($p = 0,078$) и сохранялась тенденция к росту МОС75 ($p = 0,061$).

У всех пациентов, проходящих амбулаторный этап реабилитации, не отмечалось статистически значимой динамики насыщения крови кислородом и показателей ФВД. В группе больных, проходящих реабилитацию с элементами дистанционного контроля эффективности, была выявлена тенденция к снижению выраженности бронхиальной обструкции на уровне бронхов мелкого и среднего калибров. У больных, получавших стандартную терапию ХОБЛ с ХЛС, основные показатели ФВД имели тенденцию к снижению.

При оценке динамики показателей качества жизни у больных с компенсированным ХЛС была выявлена тенденция к снижению ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья как на фоне стандартного лечения, так и при проведении амбулаторного этапа реабилитации без элементов дистанционного контроля. Постоянное применение лекарственных препаратов и медицинских процедур на фоне нерезко выраженных клинических проявлений оказывало неблагоприятное воздействие, прежде всего на психоэмоциональный статус данной категории больных.

В группе больных с начальными проявлениями ХЛС не было выявлено достоверных различий до и после амбулаторного этапа

Таблица 3

Динамика изменения вентиляционной функции легких у больных с ХЛС и ХСН I и IIА стадии на амбулаторном этапе реабилитации больных с ХОБЛ с элементами дистанционного контроля эффективности

Показатели	ХЛС ХСН I			ХЛС ХСН IIА		
	исходно	через 6 мес	p-level	исходно	через 6 мес	p-level
ФЖЕЛ	$62,62 \pm 1,86$	$67,25 \pm 3,12$	0,433	$58,84 \pm 3,13$	$59,94 \pm 2,86$	0,755
ОФВ ₁	$52,79 \pm 2,32$	$52,54 \pm 3,78$	0,706	$43,46 \pm 4,79$	$42,90 \pm 3,59$	0,173
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$58,50 \pm 3,43$	$61,50 \pm 2,83$	0,402	$54,04 \pm 4,24$	$53,54 \pm 4,15$	0,712
МОС25	$46,97 \pm 1,95$	$47,40 \pm 2,76$	0,925	$37,80 \pm 1,65$	$38,05 \pm 1,03$	0,300
МОС50	$40,43 \pm 2,10$	$45,09 \pm 2,09$	0,221	$30,19 \pm 1,02$	$32,73 \pm 1,18^{**}$	0,078
МОС75	$36,51 \pm 2,24$	$37,10 \pm 2,18^{**}$	0,085	$27,32 \pm 1,01$	$30,12 \pm 1,65^{**}$	0,061
ПОС	$50,89 \pm 0,61$	$51,56 \pm 0,43$	0,727	$48,63 \pm 0,42$	$49,17 \pm 0,33$	0,437
SA O ₂	$92,62 \pm 0,11$	$92,64 \pm 0,10$	0,810	$91,71 \pm 0,15$	$91,73 \pm 0,10$	0,778

* Достоверность при $p < 0,05$.

** Имеется тенденция к достоверным различиям при $0,05 < p < 0,1$.

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; МОС — максимальная объемная скорость; ПОС — пиковая объемная скорость; SA O₂ — сатурация кислорода.

Таблица 4

Динамика показателей качества жизни (физическое здоровье) на фоне лечения и амбулаторного этапа реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких с ХЛС и ХСН ПА стадии

Проводимая терапия	Шкалы опросника SF-36				
	физическое здоровье				суммарные измерения
	PF	RF	BP	GH	PCS
До лечения, ДК АР, р	28,51±0,96*	35,13±0,82*	36,05±1,12	31,50±0,99*	36,86±0,88*
	30,55±1,02	37,90±0,95	38,03±0,98	34,50±0,92	38,80±0,92
	p=0,000	p=0,000	p=0,163	p=0,000	p=0,000
До лечения, АР без ДК, р	29,98±0,88	37,18±0,91	38,99±1,03	31,45±0,99	37,55±0,92
	30,71±0,89	38,95±1,00	38,86±1,09	33,40±0,97	38,80±0,98
	p=0,056	p=0,137	p=0,194	p=0,062	p=0,099
До лечения, стандартная терапия, р	28,85±0,89	34,34±0,88	39,11±0,99	31,63±0,89	38,19±1,12
	30,10±0,94	36,07±1,01	39,09±0,98	32,90±0,90	38,41±1,10
	p=0,065	p=0,082	p=0,356	p=0,096	p=0,115

* Достоверность различия при $p < 0,05$.
Примечание: ДК АР — амбулаторный этап реабилитации с элементами дистанционного контроля; АР без ДК — амбулаторный этап реабилитации без дистанционного контроля.

Таблица 5

Динамика показателей качества жизни (психологическое здоровье) на фоне лечения и амбулаторного этапа реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких с ХЛС и ХСН ПА стадии

Проводимая терапия	Шкалы опросника SF-36				
	психологическое здоровье				суммарные измерения
	VT	SF	RE	MH	MCS
До лечения, ДК АР, р	45,02±1,42*	57,57±1,20*	46,00±1,11	45,01±0,96	46,80±1,48
	50,88±1,40	60,00±1,12	47,07±0,90	45,02±1,01	48,62±1,56
	p=0,000	p=0,000	p=0,189	p=0,566	p=0,123
До лечения, АР без ДК, р	46,88±1,40	56,90±1,11	45,92±1,10	46,21±1,21	46,03±1,66
	49,35±0,85	59,09±0,98	46,30±1,05	47,01±1,15	48,62±0,78
	p=0,083	p=0,073	p=0,190	p=0,178	p=0,191
До лечения, стандартная терапия, р	44,99±1,66	56,95±1,24	45,02±1,31	45,03±1,15	46,00±1,75
	45,42±1,01	56,59±0,88	43,20±1,22	44,01±1,12	47,20±1,80
	p=0,213	p=0,189	p=0,195	p=0,399	p=0,210

* Достоверность различия при $p < 0,05$.
Примечание: ДК АР — амбулаторный этап реабилитации с элементами дистанционного контроля; АР без ДК — амбулаторный этап реабилитации без дистанционного контроля.

реабилитации с элементами дистанционного контроля в показателях качества жизни, характеризующих как физическое, так и психическое здоровье.

У больных ХОБЛ с ХЛС и ХСН ПА стадии в группе амбулаторного этапа реабилитации с элементами дистанционного контроля наблюдалось статистически достоверное повышение показателей физического здоровья (табл. 4): физического функционирования на 6,7% ($p=0,000$), ролевого физического функционирования на 7,8% ($p=0,000$), общего физического здоровья на 9,5% ($p=0,000$). Положительная динамика наблюдалась и при

анализе показателей, характеризующих психическое здоровье (табл. 5): достоверно возрос показатель жизнеспособности на 13% ($p=0,003$) и социального функционирования на 4,2% ($p=0,001$).

У больных, проходивших амбулаторный этап реабилитации без элементов дистанционного контроля, изменения показателей качества жизни на фоне лечения были менее выражены и проявлялись тенденцией к увеличению физического функционирования ($p=0,056$), общего здоровья ($p=0,062$), жизнеспособности ($p=0,083$) и социального функционирования ($p=0,073$).

В обеих группах больных, проходящих амбулаторный этап реабилитации, состояние психического (см. таблицу 5: психологического) здоровья менялось незначительно. Осознание болезни, постоянный прием лекарственных препаратов и необходимость медицинских процедур, а также некоторые материальные трудности, возникающие в связи с этим, неблагоприятно сказывались на психоэмоциональном статусе больных.

Особого внимания заслуживала динамика показателей качества жизни у больных с ХЛС и ХСН ПА стадии на фоне стандартной терапии. Следует отметить, что по шкалам, характеризующим психическое здоровье, достоверных различий выявлено не было. По шкалам, характеризующим физическое здоровье, наблюдалась тенденция к снижению некоторых показателей: физического функционирования ($p=0,065$), ролевого физического функционирования ($p=0,082$) и общего здоровья ($p=0,096$).

Безусловно, параметры качества жизни в значительной степени имеют тесную взаимосвязь с выраженностью патологического процесса. По мере прогрессирования болезни снижаются показатели, характеризующие не только физический, но и психосоциальный статус пациента, которому в практике ведения больных с ХОБЛ при развитии и прогрессировании ХЛС придается гораздо меньшее значение.

Введение элементов дистанционного контроля амбулаторного этапа реабилитации больных с ХОБЛ при развитии и прогрессировании ХЛС улучшает показатели качества жизни, характеризующие как физическое, так и психическое здоровье, что обосновывает активное использование его элементов в ведении данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и прогрессирование ХЛС у больных с ХОБЛ оказывает негативное влияние на течение основного заболевания и качество жизни пациентов. Применение комплексной реабилитационной программы, разработанной с учетом развивающихся осложнений, способствует достоверной положительной динамике показателей клинико-психологического статуса пациентов с ХОБЛ: снижению степени выраженности бронхиальной обструкции и основных клинических симптомов ХОБЛ, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению показателей качества жизни, характеризующих физическое и

психическое здоровье. Включение элементов дистанционного контроля в комплексные реабилитационные программы, разработанные с учетом степени выраженности осложнения основного заболевания, способствует оптимизации лечебно-профилактического процесса, улучшению качества жизни пациентов и потенциальному снижению материальных затрат, связанных с ХОБЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Лукашов В.О., Кожевникова С.А. Рационализация терапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике. Прикладные информационные аспекты медицины. 2011; 14(1): 105–11.
2. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Кожевникова С.А. Система мониторинга больных хрониче-

- ской обструктивной болезнью легких. Материалы V Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск. 2013: 75–8.
3. Епифанов В.А. Восстановительная медицина. Учебник. ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 4. Таютина Т.В., Багмет А.Д., Недашковская Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области. Клиническая медицина. 2019; 98(1): 56–60.
 5. Таютина Т.В., Багмет А.Д., Лысенко А.В. и др. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных пожилого возраста в Ростовской области. Успехи геронтол. 2021; 34(1): 84–9.
 6. Таютина Т.В., Лысенко А.В., Казарян Т.М., Лысенко Д.С. Роль функциональных и инструментальных методов исследования в диагностике и контроле за течением хронической обструктивной болезни легких у пожилых. Успехи геронтол. 2021; 34(5): 750–5.
 7. Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20(4): 50–3.
 8. Bourbeau J. Making pulmonary rehabilitation a success in COPD. Swiss. Med. Wkly. 2010; 140(13): 67–70.
 9. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009; 4: 337–49.
 10. Man S.F., S. van Eeden, Sin D.D. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Journal of Cardiology. 2012; 6: 653–66.
 11. Soriano J.B. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. Chest. 2010; 2: 333–40.
-
- ## REFERENCES
-
1. Budnevskij A.V., Lukashov V.O., Kozhevnikova S.A. Ratsionalizatsiya terapii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v ambulatornoy praktike. [Rationalization of therapy for chronic obstructive pulmonary disease in outpatient practice]. Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny. 2011; 14(1): 105–11. (in Russian).
 2. Budnevskij A.V., Tribuntseva L.V., Kozhevnikova S.A. Sistema monitoringa bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. [Monitoring system for patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Materialy V S'ezda vrachej-pul'monologov Sibiri i Dal'nego Vostoka. Blagoveshhensk. 2013: 75–8. (in Russian).
 3. Epifanov V.A. Vosstanovitel'naya meditsina. [Restorative medicine]. Uchebnik. GEHOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
 4. Tayutina T.V., Bagmet A.D., Nedashkovskaya N.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh v strukture pul'monologicheskoy patologii v Rostovskoy oblasti. [Chronic obstructive pulmonary disease in the structure of pulmonological pathology in the Rostov region]. Klinicheskaya meditsina. 2019; 98(1): 56–60. (in Russian).
 5. Tayutina T.V., Bagmet A.D., Lysenko A.V. i dr. Kliniko-funktsional'nye osobennosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh u bol'nykh pozhilogo vozrasta v Rostovskoy oblasti. [Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients in the Rostov region]. Uspekhi gerontol. 2021; 34(1): 84–9. (in Russian).
 6. Tayutina T.V., Lysenko A.V., Kazaryan T.M., Lysenko D.S. Rol' funktsional'nykh i instrumental'nykh metodov issledovaniya v diagnostike i kontrole za techeniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh u pozhilykh. [The role of functional and instrumental research methods in the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly]. Uspekhi gerontol. 2021; 34(5): 750–5. (in Russian).
 7. Tribuntseva L.V., Budnevskij A.V. Sistema monitoringa lechebno-diagnosticheskogo protsessa u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. [System for monitoring the diagnostic and treatment process in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2013; 20(4): 50–3. (in Russian).
 8. Bourbeau J. Making pulmonary rehabilitation a success in COPD. Swiss. Med. Wkly. 2010; 140(13): 67–70.
 9. Finkelstein J., Cha E., Scharf S. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009; 4: 337–49.
 10. Man S.F., S. van Eeden, Sin D.D. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Journal of Cardiology. 2012; 6: 653–66.
 11. Soriano J.B. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. Chest. 2010; 2: 333–40.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.26.62.013

УДК 616.3-007.256+617.555-007.57+616.61-089.819.843]-053.2

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА «СЛИВОВОГО ЖИВОТА», ПОТРЕБОВАВШИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© Игорь Владимирович Горемыкин, Юрий Марксович Спиваковский,
Елена Ивановна Краснова, Наталья Андреевна Кузнецова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контактная информация: Елена Ивановна Краснова — к.м.н., доцент кафедры хирургии детского возраста.
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

Для цитирования: Горемыкин И.В., Спиваковский Ю.М., Краснова Е.И., Кузнецова Н.А. Клинический случай синдрома «сливового живота», потребовавший трансплантации почки в детском возрасте // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 128–136. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.26.62.013>

Поступила: 24.04.2023

Одобрена: 28.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром «сливового живота» (prune belly syndrome) представляет собой мультисистемное врожденное заболевание, клинически проявляющееся сочетанием гипоплазии мышц передней брюшной стенки, двустороннего крипторхизма и аномалий развития мочевыделительной системы различной степени тяжести. На основе представленного клинического случая приводится современный взгляд на этиопатогенез, критерии дифференциации пациентов по тяжести проявлений. **Описание клинического случая.** Диагноз был поставлен при первом обследовании мальчика в возрасте 7 месяцев. Было проведено этапное хирургическое лечение двустороннего рефлюксирующего уретерогидронефроза, орхиопексия. С 3 лет отмечено прогрессирующее нарушение функции почек, в возрасте 11 лет выполнена трансплантация почки от родственного донора (мать). Приведен катамнез пациента до 15-летнего возраста. **Заключение.** Прогноз для жизни и здоровья пациентов с синдромом «сливового живота» определяется главным образом степенью дисплазии почечной паренхимы. Междисциплинарный подход к лечению с участием урологов, нефрологов, хирургов, эндокринологов позволяет улучшить состояние уродинамики, достичь стойкой ремиссии в течении хронического обструктивного пиелонефрита, что необходимо для выполнения трансплантации почки в детском возрасте с хорошим результатом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром «сливового живота»; клинический случай; дети; мегацистис; врожденные пороки развития мочевыделительной системы; хроническая болезнь почек; трансплантация почки; катамнез.

CLINICAL CASE OF PRUNE BELLY SYNDROME REQUIRING KIDNEY TRANSPLANT IN CHILDHOOD

© Igor V. Goremykin, Yuri M. Spivakovskiy, Elena I. Krasnova, Natalia A. Kuznetsova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bol'shaya Kazach'ya st., 112, Saratov, Russian Federation, 410012

Contact information: Elena I. Krasnova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery.
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

For citation: Goremykin IV, Spivakovskiy YuM, Krasnova EI, Kuznetsova NA. Clinical case of prune belly syndrome requiring kidney transplant in childhood. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):128-136.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.26.62.013>

Received: 24.04.2023

Revised: 28.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Background. Prune belly syndrome is a multisystem disease that is clinically manifested by a combination of hypoplasia of the abdominal muscles, bilateral cryptorchidism, and congenital anomalies of the urinary system of varying severity. The article provides insight in etiopathogenesis, criteria for differentiating patients according to the severity of manifestations, based on description of the clinical case. **Case presentation.** Prune belly syndrome was diagnosed at the first examination of the boy at the age of 7 months. Staged surgical treatment of bilateral refluxing ureterohydronephrosis, orchiopexy at the age of 1 to 3 years was carried out. However, the loss of kidney function progressed, the patient underwent a kidney transplant from his mother at the age of 11 years. The follow-up of this patient to the age of 15 years was presented and evaluation of the results of surgical treatment was provided. **Conclusion.** The prognosis for the life and health of patients with prune belly syndrome is mainly determined by the degree of renal parenchyma dysplasia. A multidisciplinary approach involving urologists, nephrologists, surgeons, endocrinologists and other specialists allows us to improve urodynamics, to achieve stable remission of chronic obstructive pyelonephritis to perform kidney transplant in childhood with a good result.

KEY WORDS: prune belly syndrome; clinical case; children; megacystis; congenital malformations of the urinary tract; chronic kidney disease; kidney transplant; catamnesis.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сливового живота» (синдром «чернослива», prune belly syndrome (PBS), Eagle-Barrett syndrome) включает триаду признаков: недоразвитие мышц передней брюшной стенки, крипторхизм (чаще в форме абдоминальной ретенции) и аномалии развития мочевыделительной системы. Синдром встречается с частотой примерно 1 на 29 000 – 40 000 новорожденных детей, 95% — мальчики [1, 2]. Клинические проявления синдрома варьируют от тяжелой почечной дисплазии, несовместимой с жизнью, до умеренно выраженных нарушений уродинамики в сочетании с крипторхизмом и гипоплазией мышц передней брюшной стенки [1, 3, 4]. Перинатальная смертность достигает 10–25% и напрямую коррелирует с тяжестью легочной гипоплазии в результате маловодия из-за снижения продукции мочи плода вследствие дисплазии почечной паренхимы. Сочетанные аномалии развития желудочно-кишечного тракта, легких, ортопедическая патология встречаются в 60% случаев [3, 6–10]. В США число детей с синдромом «сливового живота», достигших 18-летнего возраста, ежегодно составляет примерно 1500 [5].

Исторически выделяют три теории эмбриопатогенеза PBS. Первая теория предусматривает формирование в антенатальном периоде ранней обструкции на уровне задней уретры, с последующим расширением мочевых путей, развитием асцита и маловодия. Однако эта теория не объясняет неурологические проявления синдрома и не всегда подтверждается при патоморфологическом исследовании погибших новорожденных [1, 2]. Хотя описаны случаи гипоплазии, атрезии передней уретры при синдроме «сливового живота», а также случаи кожно-пузырного свища и полной необлитерации урахуса [7, 10].

Согласно второй теории первичная остановка нормального мезодермального эмбриогенеза происходит вследствие патологического гена регуляции миогенеза [1]. Это приводит к нарушению формирования мышц передней брюшной стенки, а также гладкой мускулатуры мочевых путей с последующим их расширением без органической обструкции. Данная теория в последние годы получила подтверждение благодаря генетическим исследованиям. Были идентифицированы мутации ДНК (также известные как генетические варианты), которые вызывают синдром «сливового живота» и мегацистис

(в аномально большой, растянутой мочевой пузырь, выявляемый при ультразвуковом исследовании плода с врожденными пороками развития мочевыделительной системы). За последние 5–10 лет было идентифицировано 14 генов, имеющих решающее значение для нормального эмбрионального развития мочевого пузыря. Это гены, кодирующие факторы клеточной транскрипции гладких мышц, белки сократительных филаментов, а также ферменты, регуляторные белки цитоскелета и ферменты и рецепторы нервной ткани. Два ключевых гена для prune belly syndrome — это гены, кодирующие миокардин (*MYOCD*) и филамин А (*FLNA*) [11].

Третья теория рассматривает вариант нарушения инволюции желточного мешка. При этом на раннем этапе эмбрионального развития происходит разрастание боковой складки, что приводит к сохранению аномально большого желточного мешка [12].

Однако подавляющее большинство случаев синдрома «сливового живота» остаются генетически необъяснимыми. Тем не менее можно окончательно заключить, что некоторые случаи PBS вызваны человеческими мутациями в известных генах, которые регулируют эмбриональный мочеполювой миогенез. Выявление этих критических генов при неправильном развитии мочевого пузыря позволит достичь прогресса в области фетального скрининга мегацистиса и определить тактику в отношении этой группы плодов. Ультразвуковое исследование уродинамики плода с регистрацией сократительной активности детрузора, определением резервуарной емкости мочевого пузыря, продолжительности микционного цикла, количества остаточной мочи позволяют оценить функциональное состояние мочевого пузыря плода и выявить отсутствие его опорожнения — главный признак, присущий мегацистису. При графическом воспроизведении процесса наполнения и опорожнения мочевого пузыря кривая отражает патологический тип мочеиспускания, фактически отсутствие последнего, что может выявляться пренатально при различных нозологических формах [13], дифференциация которых на данном этапе имеет решающее значение для выбора стратегии ведения беременности.

Главным фактором, определяющим прогноз для жизни и здоровья пациентов с синдромом «сливового живота», является тяжесть поражения мочевыделительной системы, в частности, степень почечной дисплазии [1, 5,

8, 12]. Классификация, учитывающая тяжесть клинических проявлений PBS, была предложена J.R. Woodard в 1998 году [14] и предполагает три категории больных. В категории I представлены новорожденные дети, у которых наблюдалось выраженное маловодие вследствие тяжелой почечной дисплазии или функциональной обструкции мочевого пузыря с последующей легочной гипоплазией и синдромом комплекса Potter (совокупность врожденных пороков развития плода, явившихся результатом олигогидрамниона). Исходом в этой категории больных является антенатальная гибель плода или смерть в неонатальном периоде от почечной недостаточности.

Пациенты категории II представляют полную триаду признаков. Степень поражения почек и мочевых путей варьирует. Легочная гипоплазия может иметь место, но не является характерной особенностью. Клиническим течением может быть стабилизация почечной функции на уровне или несколько ниже нормы, но имеющие место аномалии мочевыделительной системы и связанные с ними нарушения уродинамики и рецидивирующая инфекция могут привести к потере функции почек.

Пациенты категории III имеют легкие или неполные формы PBS с меньшей степенью или даже отсутствием дисплазии почек, уретерогидронефроза и пузырно-мочеточникового рефлюкса, а также нормальную функцию легких. Опорожнение мочевого пузыря происходит адекватно, что препятствует рецидивам инфекции мочевых путей и способствует сохранению функции почек.

Для оценки качества жизни пациентов категорий II и III по Woodard Wong и соавт. опубликовали в 2019 году новую систему оценки тяжести клинических проявлений синдрома — RUBACE (R — renal, U — ureter, B — bladder, A — abdomen, C — cryptorchidism, E — extraurinary) (табл. 1) [2].

R.I. Lopes и соавт. (2021) предложили выделить дополнительно 3 категории больных с синдромом «сливового живота»: изолированный PBS, синдромный, включающий в себя дополнительно генетические синдромы (мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Пьера Робина, VACTERL (V (Vertebral defect — дефекты развития позвоночника, а также Vascular defect — пороки сосудов); A (Anal atresia — отсутствие ануса); C — Cardiac anomalies — пороки сердца); T (Tracheoesophageal fistula — трахеопищеводный свищ); E (Esophageal atresia — атрезия пищевода), R (Radial and renal abnormalities —

Таблица 1

Шкала оценки степени тяжести клинических проявлений prune belly syndrome RUBACE (Lopes R.I. et al., 2021)

Триада RUBAC, максимальная сумма 16 баллов						Экстрагенитальные проявления «Е», максимальная сумма 15 баллов			
отсутствие патологических изменений не выделяется в подкатегорию						отсутствие патологических изменений не выделяется в подкатегорию			
почки, тах 6	мочеточники, тах 3	мочевой пузырь / мочеиспускание, тах 3	брюшная стенка, тах 2	крипторхизм, тах 2	неврологические, тах 3	кардиальные, тах 3	гастроинтестинальные, тах 3	скелетномышечные, тах 3	дыхательные, тах 3
Структурные повреждения (дисплазия, дисплазия, СКФ склероз), СКФ >60 мл/мин	ПМР отсутствует / ПМР низкой степени / диаметр дистального отдела мочеточника 4–10 мм	Потребность в уретеротомии для опорожнения мочевого пузыря, объем пузыря на 100–200% превышает норму	Может выполнять упражнения на пресс до / после адоминопластики / мышцы в основном интактны / минимальная / средняя слабость / «сливовый живот» выражен слабо	Одно- / двусторонний крипторхизм в форме паховой ретенции / женский пол		Врожденные дефекты перегородок, спонтанно закрывшиеся	Умеренно выраженные запоры, корректируемые диетой или приемом слабительных средств	Легкие деформации лицевого скелета, пальцев рук, ног, ребер	Минимальная респираторная поддержка при рождении, кашель, слабо выраженные астматические проявления / легкие проявления реактивных болезней дыхательных путей
Структурные повреждения, СКФ 30–59 мл/мин	Персистирующий высокой степени ПМР (не оперирован) / реконструкция нижних мочевых путей / мочеточники в дистальном отделе диаметром 1–2 см	Уретральная катетеризация или фармакологическая коррекция для опорожнения мочевого пузыря, объем >200% нормального или пациент принимает антибиотики для профилактики рецидивов ИМВП	Тяжелая гипотония мышц передней брюшной стенки с очевидным истончением / классический «сливовый живот» / невозможность выполнять упражнения на пресс после адоминопластики	Двусторонний абдоминальный крипторхизм		Небольшие септальные дефекты, которые спонтанно не закрываются / минимальное лево-правое шунтирование / дефекты, требующие хирургической коррекции	Потребность в колостомии / мальротация (синдром Леда)	Сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, деформации стоп, голеней, грудной клетки	Персистирующие / умеренные астматические проявления, частые инфекции дыхательных путей (3 раза в год и более) или 2 и более госпитализаций по поводу пневмонии
Выраженное снижение функции почек, СКФ=15–29 мл/мин	Персистирующий ПМР высокой степени, несмотря на хирургическое лечение, диаметр дистального отдела мочеточника >2 см, уретростомия / нефростомия	Оперативное дренирование мочевого пузыря (везикустомиа, апендикустомиа), атрезия уретры, металоуретра, требующие хирургического лечения							ИВЛ более 1 недели, трахеостомия, пневмоторакс в анамнезе, тяжелая астма
Почечная недостаточность, СКФ <15 мл/мин, на диализе, реципиент почечного трансплантата									
Возраст пациента <2 лет +16, возраст <13 лет +26									
Сумма баллов RUBAC						Сумма баллов RUBACE			
Сумма баллов RUBACE						Сумма баллов «Е»			

Применение: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМВП — инфекция мочевыводящих путей; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

аномалии лучевой кости и почек); L (Limb anomalies — аномалии конечностей), или синдром «мегацистис, микроколон, синдром «мегацистис, микроколон, синдром гипоперистальтики (MMIHS — Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome)», а также prune belly syndrome+, куда могут входить другие необычные состояния (гепатобластома, потеря слуха, младенческий инсульт с поражением зрительного нерва, ранняя подагра с сахарным диабетом 2-го типа и атрофия поджелудочной железы или мидриаз) [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., мальчик 15 лет, впервые поступил на стационарное обследование в возрасте 7 месяцев в связи с жалобами матери на дефицит массы тела, увеличение размеров живота и мочеиспускание большими порциями. Из анамнеза жизни: пренатально на 24-й неделе гестации при ультразвуковом исследовании выявлена двусторонняя пиелозктазия плода. Ребенок родился в срок с признаками внутриутробной гипотрофии (масса тела при рождении 2000 г, рост 45 см). При первичном осмотре в стац



Рис. 1. Цистограмма пациента К. Двусторонний рефлюксирующий мегауретер. Мочевой пузырь неправильной формы, гипотоничен

Fig. 1. Cystogram of the patient K. Bilateral refluxing megaureter. The bladder is irregularly shaped, hypotonic

наре состояние ребенка удовлетворительное. Обращало внимание значительное увеличение размеров живота, «дряблость» кожи передней брюшной стенки, дефицит массы тела, множественные стигмы дисэмбриогенеза (гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные, деформированные ушные раковины, страбизм), а также проявления «рентального рахита» в виде симптомов «остеоидной гиперплазии» («рахитические четки», «браслетки», увеличение лобных бугров, выраженная мышечная гипотония). Живот значительно увеличен в объеме, распластан, передняя стенка «морщинистая». Мышцы передней брюшной стенки практически отсутствуют, контурируют петли кишечника, пальпируются нижние полюса обеих почек. По совокупности клинических проявлений и результатов урологического обследования (гипоплазия мышц передней брюшной стенки, двусторонний рефлюксирующий уретерогидронефроз (рис. 1), двусторонний крипторхизм в форме паховой ретенции) выставлен диагноз: синдром «сливового живота». На первом году жизни отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение хронического обструктивного пиелонефрита, ребенок находился в режиме постоянного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером. В возрасте 1 года с целью дренирования верхних мочевых путей выполнена двусторонняя уретерокутанеостомия. В последующем проведена антирефлюксная операция — реимплантация правого мочеточника по методике Cohen, дренирование левого мочеточника с помощью мочеточникового стента в связи со стенозированием кожного отдела уретерокутанеостомы слева. В период между 1–2 годами последовательно выполнена орхиопексия с обеих сторон. Периоперационный период осложнился рецидивами хронического обструктивного пиелонефрита, отмечались явления геморрагического и буллезного цистита, что потребовало проведения курсов антибактериальной терапии, местного лечения мочевого пузыря, физиотерапии.

С рождения отмечались признаки нарушения функции почек в виде полиурии, гипозиостенурии, показатели азотистого обмена в возрасте 1–2 лет сохранялись на уровне верхней границы нормативных значений. Несмотря на проводимое консервативное и этапное хирургическое лечение, прогрессировало нарушение функции почек (полиурия до 2 л/сут, гипостенурия 1002–1005, постоянная протеинурия, периодическая глюкозурия, рахитоподобные изменения скелета).

С трехлетнего возраста отмечено повышение уровней мочевины и креатинина, по данным нефросцинтиграфии отмечено нарушение секреторно-эскреторной функции обеих почек, констатирована хроническая болезнь почек. Проводилась нефропротективная, иммунозаместительная, мембраностабилизирующая терапия, коррекция белкового и электролитного обмена на фоне постоянного контроля уровня азотемии. Тем не менее отмечалась неуклонная тенденция к снижению уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В возрасте 10 лет СКФ составляла 25 мл/мин, ребенок консультирован в отделении трансплантации почки ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Рекомендовано проведение заместительной терапии при стойком снижении СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м². Начата подготовка к донорской трансплантации почки от матери.

11.09.2019 г. в возрасте 11 лет в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России ребенку выполнена нефрэктомия с обеих сторон, аллотрансплантация правой почки от родственного донора (мать) в левое почечное ложе. Функция трансплантата немедленная. Послеоперационный период протекал гладко, сопровождался субоптимизацией показателей азотистого обмена: креатинина до 95 мкмоль/л, мочевины до 7,3 ммоль/л, повышения СКФ до 56,6 мл/мин/1,73 м².

Через 10 месяцев после трансплантации, при плановом обследовании, выявлены признаки дисфункции трансплантата, проявляющиеся в манифестации отека синдрома,

артериальной гипертензии, протеинурии до 200 мг/сут и уменьшении толщины коркового слоя паренхимы почки. Проведена биопсия донорской почки, выявлено утолщение базальной мембраны, лимфоидная инфильтрация, тубулит. Произведена коррекция консервативной терапии (дозы такролимуса), усилена терапия диуретиками с положительным эффектом. При повторной биопсии констатировано умеренное субкапсулярное склерозирование с атрофией 5% канальцев. Подобные эпизоды дисфункции трансплантата имели место четырехкратно за последующие 4 года.

В настоящее время пациенту 15 лет, состояние удовлетворительное, телосложение гиперстеническое (рост 165 см, масса тела 63 кг, индекс массы тела 23,14). Функция донорской почки оценивается как частично сохранная, относительно удовлетворительная, однако показатели азотемии несколько превышают верхнюю границу нормы (мочевина 8,4 ммоль/л, креатинин 133 мкмоль/л). При дуплексном сканировании почечных артерий гемодинамических нарушений в почечном трансплантате не выявлено. Максимальная скорость кровотока на уровне сегментарных ветвей общей почечной артерии составила около 50 см/с, на уровне дуговых ветвей — около 20 см/с. Индекс сосудистого сопротивления (RI) 0,53–0,59 (рис. 2).

Функция нижних мочевых путей не нарушена. Мочеиспускание свободное, количество остаточной мочи в пределах нормальных значений. Пациент находится под постоянным наблюдением нефролога, уролога,

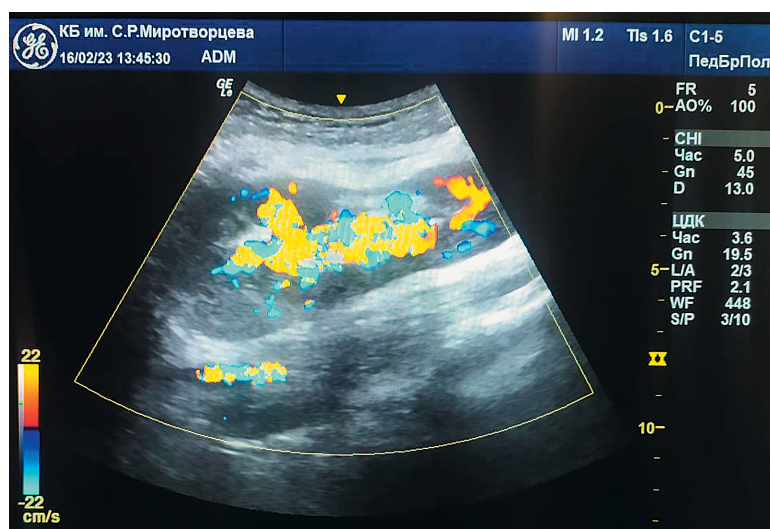


Рис. 2. Ультрасонограмма почечного трансплантата в режиме цветового доплеровского картирования

Fig. 2. Ultrasonogram of a kidney graft in color Doppler mode

проводится непрерывная терапия цитостатиками, иммуносупрессорами, антигипертензивными средствами и препаратами иммуноглобулина.

Пубертат у пациента самостоятельный, с 12,5 лет. Формула полового развития на данный момент G₄P₄ при объеме яичек 12 см³ справа и 10 см³ слева, что свидетельствует о несоответствии объема гонад стадии полового развития. При ультразвуковом исследовании гонад объем правого яичка (11,4 см³) превышает объем левого яичка (9,6 см³) примерно на 16%. Обращает внимание неоднородность эхоструктуры паренхимы гонад, снижение интратестикулярного кровотока с обеих сторон, больше слева. Таким образом, выявлены признаки гипотрофии тестикул (рис. 3).

Что касается гипоплазии мышц передней брюшной стенки, то по шкале RUBAC мы оценили ее на 1 балл, пациент способен выполнять упражнения для укрепления мышц брюшного пресса. Абдоминопластика не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

На момент первичного обследования пациент К. мог быть отнесен к категории II по шкале Woodard (1998), по шкале RUBAC (Lopes R.I. et al., 2021) пациент имел 13 баллов, экстраурогенитальных проявлений синдрома не выявлено. Коррекция уродинамических нарушений проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями по детской урологии-андрологии Европейского общества детских урологов (ESPU — European Society for Paediatric Urology) [12] в отношении паци-

ентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и/или инфравезикальной обструкции. Нормализация уродинамики нижних мочевых путей позволила достичь стойкой ремиссии в течении хронического обструктивного пиелонефрита, что, в свою очередь, обеспечило наилучшие условия для проведения трансплантации почки в детском возрасте.

На основании данных Европейского общества детских нефрологов/специалистов диализа (ESPN/ERA-EDTA) и данных регистра Ассоциации трансплантологов, было проведено исследование, посвященное сравнительному анализу результатов почечной трансплантации пациентам детского возраста с синдромом «сливового живота», врожденными обструктивными уропатиями (преимущественно с клапанами задней уретры), а также пациентам с гипо- и дисплазией почек. Согласно результатам данного исследования, опубликованным в 2017 году, пациенты с синдромом «сливового живота» достоверно раньше нуждались в заместительной почечной терапии, чем пациенты с обструктивными уропатиями и дисплазией почечной паренхимы. При этом нескорректированная десятилетняя выживаемость пациентов с PBS после трансплантации также оказалась несколько ниже показателя в двух других группах (85, 94 и 91% соответственно) [15].

Выявленные признаки гипотрофии гонад при отсутствии выраженных отклонений в половом развитии являются неспецифическими и характерны для пациентов, перенесших орхиопексию по поводу крипторхизма. Предполагается,

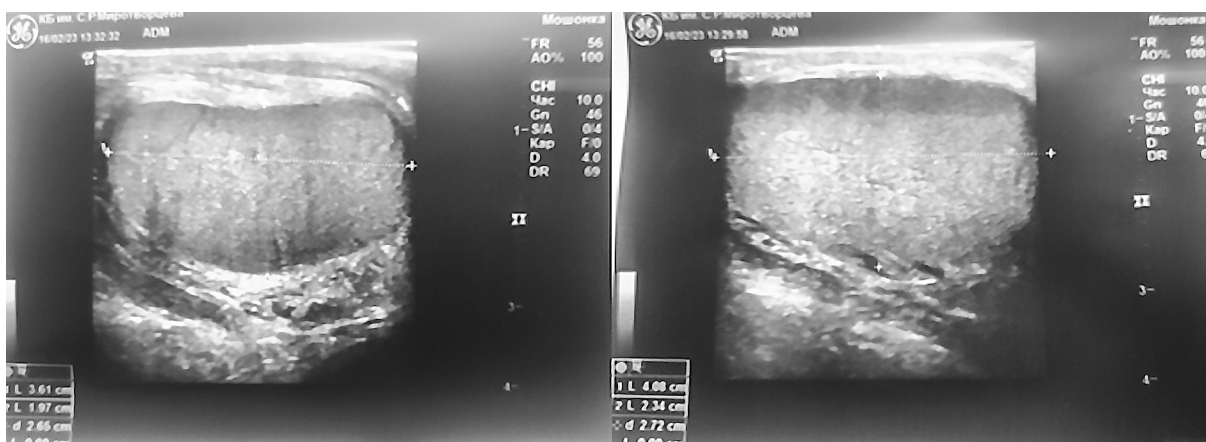


Рис. 3. Ультрасонограммы гонад пациента К. Яички уменьшены в размерах, паренхима их неоднородной эхоструктуры

Fig. 3. Ultrasonograms of the gonads of patient K. The testicles are reduced in size, the echostructure of their parenchyma is heterogeneous

что процессу нормальной миграции яичек в мошонку у плодов с синдромом «сливового живота» препятствуют следующие факторы: низкое внутрибрюшное давление ввиду недоразвития мышц передней брюшной стенки, а также большой объем мочевого пузыря, который способствует внебрюшинному расположению пахового канала и нормальному развитию направляющей связки яичка [16]. При этом недавние исследования свидетельствуют о том, что двусторонний крипторхизм при PBS не влияет на развитие и рост яичек в период внутриутробного развития [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром «сливового живота» является врожденным мультифакториальным заболеванием, диагностика которого на пренатальном этапе представляется особенно актуальной задачей. Прогноз для жизни и здоровья пациентов с данным заболеванием главным образом определяется степенью дисплазии почечной паренхимы. Междисциплинарный подход с участием урологов, нефрологов, хирургов, эндокринологов и специалистов других профилей при наличии экстраурогенитальной патологии позволяет нормализовать уродинамику, достичь стойкой ремиссии в течении хронического обструктивного пиелонефрита для выполнения трансплантации почки в детском возрасте с хорошим результатом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopes R.I., Baker L.A., Dénes F.T. Modern management of and update on prune belly syndrome, *Journal of Pediatric Urology*. 2021; 17(4): 548–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.04.010>.
2. Wong D.G., Arevalo M.K., Passoni N.M. et al. Phenotypic severity scoring system and categorisation for prune belly syndrome: application to a pilot cohort of 50 living patients. *BJU Int*. 2019; 123(1): 130–9. DOI: 10.1111/bju.14524.
3. Grimsby G.M., Harrison S.M., Granberg C.F. et al. Impact and frequency of extra-genitourinary manifestations of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol*. 2015; 11(5): 280. e1-6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.06.005.
4. Seidel N.E., Arlen A.M., Smith E.A., Kirsch A.J. Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. *Urology*. 2015; 85(1): 211–5. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.029.
5. Arlen A.M., Kirsch S.S., Seidel N.E. et al. Health-related quality of life in children with Prune-belly Syndrome and their caregivers. *Urology*. 2016; 87: 224–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.09.028.
6. Arlen A.M., Nawaf C., Kirsch A.J. Prune belly syndrome: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*. 2019; 10: 75–81. DOI: 10.2147/PHMT.S188014.
7. Alkhamis W.H., Abdulghani S.H., Altaki A. Challenging diagnosis of prune belly syndrome antenatally: a case report. *J Med Case Reports*. 2019; 13: 198. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2120-x>
8. Achour R., Bennour W., Ksibi I. et al. Prune belly syndrome: Approaches to its diagnosis and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(4): 271–4. DOI: 10.5582/irdr.2018.01094.
9. Radhakrishnan J., Alam S., Chin A.C. Prune Belly Syndrome: Errors in Management and Complications of Treatment. *Journal of Progress in Paediatric Urology*. 2014; 17(1): 6–14.
10. Sarhan O.M., Al-Ghanbar M.S., Nakshabandi Z.M. Prune belly syndrome with urethral hypoplasia and vesico-cutaneous fistula: A case report and review

- of literature. *Urol Ann.* 2013; 5(4): 296–8. DOI: 10.4103/0974-7796.120299.
11. Houweling A.C., Beaman G.M., Postma A.V. et al. Loss-of-function variants in myocardin cause congenital megabladder in humans and mice. *J Clin Invest.* 2019; 129(12): 5374–80. DOI: 10.1172/JCI128545.
 12. Меновщикова Л.Б., Шадеркина В.А., Гарманова Т.Н. и др. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Уромедиа; 2017.
 13. Дерюгина Л.А., Горемыкин И.В., Краснова Е.И., Рожкова Д.В. Пренатальная диагностика синдрома мегацистис и его клиническое значение. *Детская хирургия.* 2015; 1: 39–41.
 14. Woodard J.R., Smith E.A. Prune belly syndrome. In: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan Jr E.D., Wein A.J., editors. *Campbell's urology.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1917e38.
 15. Yalcinkaya F., Bonthuis M., Erdogan B.D. et al. Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome: findings from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 117–24. DOI: 10.1007/s00467-017-3770-9
 16. Logsdon N.T., Sampaio FJB., Favorito L.A. The role of intra-abdominal pressure in human testicular migration. *Int Braz J Urol.* 2021; 47(1): 36–44. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.03.
 17. Pires R.S., Gallo C.M., Sampaio F.J., Favorito L.A. Do prune-belly syndrome and neural tube defects change testicular growth? A study on human fetuses. *J Pediatr Urol.* 2019; 15: 557.e1-557.e8.
 - drome and their caregivers. *Urology.* 2016; 87: 224–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.09.028.
 6. Arlen A.M., Nawaf C., Kirsch A.J. Prune belly syndrome: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2019; 10: 75–81. DOI: 10.2147/PHMT.S188014.
 7. Alkhamis W.H., Abdulghani S.H., Altaki A. Challenging diagnosis of prune belly syndrome antenatally: a case report. *J Med Case Reports.* 2019; 13: 198. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2120-x>
 8. Achour R., Bennour W., Ksibi I. et al. Prune belly syndrome: Approaches to its diagnosis and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2018; 7(4): 271–4. DOI: 10.5582/ir.2018.01094.
 9. Radhakrishnan J., Alam S., Chin A.C. Prune Belly Syndrome: Errors in Management and Complications of Treatment. *Journal of Progress in Paediatric Urology.* 2014; 17(1): 6–14.
 10. Sarhan O.M., Al-Ghanbar M.S., Nakshabandi Z.M. Prune belly syndrome with urethral hypoplasia and vesico-cutaneous fistula: A case report and review of literature. *Urol Ann.* 2013; 5(4): 296–8. DOI: 10.4103/0974-7796.120299.
 11. Houweling A.C., Beaman G.M., Postma A.V. et al. Loss-of-function variants in myocardin cause congenital megabladder in humans and mice. *J Clin Invest.* 2019; 129(12): 5374–80. DOI: 10.1172/JCI128545.
 12. Menovshchikova L.B., Shaderkina V.A., Garmanova T.N. i dr. *Klinicheskiye rekomendatsii po detskoy urologii-andrologii.* [Clinical recommendations for pediatric urology-andrology]. Moskva: Uromedia Publ.; 2017. (in Russian).
 13. Deryugina L.A., Goremykin I.V., Krasnova Ye.I., Rozhkova D.V. Prenatal'naya diagnostika sindroma megatsistis i yego klinicheskoye znachenie.[Prenatal diagnosis of megacystis syndrome and its clinical significance]. *Detskaya khirurgiya.* 2015; 1: 39–41. (in Russian).
 14. Woodard J.R., Smith E.A. Prune belly syndrome. In: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan Jr E.D., Wein A.J., editors. *Campbell's urology.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1917e38.
 15. Yalcinkaya F., Bonthuis M., Erdogan B.D. et al. Outcomes of renal replacement therapy in boys with prune belly syndrome: findings from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 117–24. DOI: 10.1007/s00467-017-3770-9
 16. Logsdon N.T., Sampaio FJB., Favorito L.A. The role of intra-abdominal pressure in human testicular migration. *Int Braz J Urol.* 2021; 47(1): 36–44. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.03.
 17. Pires R.S., Gallo C.M., Sampaio F.J., Favorito L.A. Do prune-belly syndrome and neural tube defects change testicular growth? A study on human fetuses. *J Pediatr Urol.* 2019; 15: 557.e1-557.e8.

REFERENCES

1. Lopes R.I., Baker L.A., Dénes F.T. Modern management of and update on prune belly syndrome, *Journal of Pediatric Urology.* 2021; 17(4): 548–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.04.010>.
2. Wong D.G., Arevalo M.K., Passoni N.M. et al. Phenotypic severity scoring system and categorisation for prune belly syndrome: application to a pilot cohort of 50 living patients. *BJU Int.* 2019; 123(1): 130–9. DOI: 10.1111/bju.14524.
3. Grimsby G.M., Harrison S.M., Granberg C.F. et al. Impact and frequency of extra-genitourinary manifestations of prune belly syndrome. *J Pediatr Urol.* 2015; 11(5): 280. e1-6. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.06.005.
4. Seidel N.E., Arlen A.M., Smith E.A., Kirsch A.J. Clinical manifestations and management of prune-belly syndrome in a large contemporary pediatric population. *Urology.* 2015; 85(1): 211–5. DOI: 10.1016/j.urology.2014.09.029.
5. Arlen A.M., Kirsch S.S., Seidel N.E. et al. Health-related quality of life in children with Prune-belly Syn-

DOI: 10.56871/UTJ.2023.96.57.014

УДК [616.995.1+616.155.351]-053.2+615

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИФИЛЛОБОТРИОЗА

© Павел Андреевич Александров¹, Никанор Васильевич Лавров^{2, 3},
Аделя Руслановна Искалиева²

¹ ООО «СПИВМиР», медицинский центр О-Три. 191123, г. Санкт-Петербург, Шпалерная ул., 34Б

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

³ Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Аделя Руслановна Искалиева — студентка педиатрического факультета.

E-mail: iskalieva.adelia@mail.ru

Для цитирования: Александров П.А., Лавров Н.В., Искалиева А.Р. Клинический случай дифиллоботриоза //

Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 137–143. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.96.57.014>

Поступила: 26.01.2023

Одобрена: 01.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Дифиллоботриоз — один из самых распространенных гельминтозов на территории Северного полушария. В Российской Федерации частота встречаемости дифиллоботриоза колеблется от 10 до 180 на 100 тыс. населения. Среди заболевших преобладают взрослые и подростки, однако в последнее время участились случаи заражения детей младшего возраста. Вследствие неполного сбора анамнеза, недооценки данных лабораторных исследований диагноз дифиллоботриоза устанавливается поздно. Отсроченное начало противопаразитарной терапии и отсутствие доказательной базы относительно подбора дозы празиквантела для детей младше 4 лет делают проблему еще более актуальной. В данной работе представлен нераспознанный на первичном этапе оказания медицинской помощи клинический случай дифиллоботриоза у ребенка 3,5 лет. Авторы статьи обращают внимание читателей на важность клинической интерпретации лабораторных данных в соответствии с имеющейся клинко-эпидемиологической ситуацией и делятся опытом успешного подбора терапевтической дозы празиквантела при лечении дифиллоботриоза у детей младше 4 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; дифиллоботриоз; эпидемиологический анамнез; эозинофилия; празиквантел; клинический случай.

CLINICAL CASE OF DIPHYLLOBOTHRISIOS

© Pavel A. Aleksandrov¹, Nikanor V. Lavrov^{2, 3}, Adelia R. Iskalieva²

¹ SPIVMiR LLC, O-Tri Medical Center. Shpalernaya str., 34B, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191123

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

³ Institute of Experimental Medicine. Pavlova str., 12, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

Contact information: Adelia R. Iskalieva — student of Pediatric Faculty. E-mail: iskalieva.adelia@mail.ru

For citation: Aleksandrov PA, Lavrov NV, Iskalieva AR. Clinical case of diphyllbothriosis. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):137-143. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.96.57.014>

Received: 26.01.2023

Revised: 01.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Diphyllbothriasis is one of the most common helminthiases in the Northern Hemisphere and in particular the Russian Federation (from 10 to 180 per 100 thousand population). Among the sick, adults and adolescents predominate, but cases of infection of young children have recently become more frequent. This publication presents a clinical case of diphyllbothriasis in a 3.5-year-old child, unrecognized at the primary stage of medical care. The described

clinical case is an example of the fact that insufficient history taking and underestimation of general laboratory data can lead to delayed diagnosis and late initiation of antiparasitic therapy. There is also insufficient scientific evidence regarding the selection of a therapeutic dose of Praziquantel for children under 4 years of age. The purpose of the described case is to draw the attention of physicians (primary care and not only) to the thoroughness of taking an anamnesis (including epidemiological) and to the clinical interpretation of laboratory data in accordance with the existing clinical and epidemiological situation, to assist physicians in the treatment profile in selecting an adequate dose of Praziquantel in case of treatment of children under 4 years of age.

KEY WORDS: children; diphyllobothriasis; epidemiological history; eosinophilia; Praziquantel; clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Дифиллоботриоз — это кишечная паразитарная инвазия, вызываемая проникновением в организм человека ленточных гельминтов рода *Diphyllobothrium* (в основном *Diphyllobothrium latum* — Широкой лентец). Первые упоминания о паразитировании лентецов у человека встречаются в источниках XVII–XVIII столетий. Основные данные о жизненном цикле, строении, клинической картине, диагностике и лечении были получены в 60–70-е годы прошлого века [3, 10, 12]. Показатель заболеваемости дифиллоботриозом на территории РФ широко варьирует в зависимости от региона и достигает максимальных цифр (до 140–180 на 100 тыс. населения) на территориях Якутии, Иркутской области [1, 3, 6, 10].

Широкий лентец — это ленточный паразитический червь длиной до 25 м, состоящий из сколекса (головки) и стробилы (членистого строения). В дистальной части стробилы паразита содержатся яйца, которые периодически вместе с отрывающимися члениками с калом попадают в окружающую среду (в сутки до 2 млн яиц). При нарушении санитарных норм яйца гельминтов попадают в пресноводные водоемы, где заглатываются рачками, в которых происходит их первичное развитие. Рачки служат пищей для хищных пресноводных рыб; здесь уже образуется инвазионная стадия развития паразита — плероцеркоиды. Заражение человека происходит при употреблении в пищу инвазированных, недостаточно обработанных термальным способом рыбных продуктов. Описаны редкие случаи заражения при использовании плохо промытых разделочных досок и посуды [2, 3, 7, 9, 12]. В организме человека в тонкой кишке происходит развитие гельминта до половозрелого

состояния, в котором он спустя месяц начинает продуцировать яйца [3, 9, 14]. При паразитировании широкий лентец, прикрепляясь к стенке кишки, оказывает на нее механическое воздействие (нарушение целостности, кровообращения, нервной проводимости, трофики), что ведет к расстройству процессов переваривания и всасывания пищи, развитию кишечной диспепсии и дискинезии. Являясь крупным паразитом, он осуществляет конкурентное поглощение питательных веществ, витаминов и микроэлементов, что имеет важное значение в развитии гипотрофии, гиповитаминозов, анемий, особенно выраженных в детском возрасте. Как и любой паразит, лентец в результате жизнедеятельности выделяет продукты метаболизма, выступающие чужеродными по отношению к макроорганизму хозяина и способные провоцировать иммунологические реакции, в частности аллергизацию [2, 3, 9, 11, 12, 14]. Выраженность клинических проявлений заболевания зависит от многих факторов: возраста, массы тела больного, наличия или отсутствия хронических заболеваний, аллергологического статуса. В некоторых случаях длительное время симптоматика практически отсутствует и болезнь является случайной находкой при плановом обследовании. В случае манифестного течения инвазии (особенно у детей младшего возраста) могут наблюдаться постепенно нарастающие симптомы кишечной диспепсии (снижение или повышение аппетита, извращение вкуса, тошнота, редко рвота, нелокализованный дискомфорт в животе, урчание в проекции тонкой кишки, неустойчивый стул, снижение массы тела), астеноневротического синдрома (слабость, повышенная раздражительность, головокружение, беспокойный сон), нарастающей B_{12}

дефицитной анемии (слабость, бледность, глоссит Хантера, тахикардия, систолический шум на верхушке сердца при аускультации, в тяжелых случаях — нарушение чувствительности, парестезии). При длительном течении патологического процесса страдает психоэмоциональное и физическое развитие, обостряются и не подлежат терапии имеющиеся хронические заболевания. Скопление значимой биомассы паразитов у детей может способствовать возникновению обтурационной кишечной непроходимости [2, 3, 5, 9, 14]. Диагностика дифиллоботриоза основана на изучении эпидемиологического анамнеза, обнаружении яиц паразита в кале при овоскопии или установленном факте выхода стробилы червя [3, 9, 14]. Современная терапия дифиллоботриоза заключается в использовании препарата празиквантел пероральным способом, а в исключительных случаях (при его недоступности или наличии противопоказаний) — препарата никлозамид. В настоящее время в мире отсутствует стандартизация терапевтической дозы празиквантела у взрослых при лечении дифиллоботриоза (от 5 до 25 мг/кг массы тела в сутки), а у детей младше 4 лет и вовсе отсутствуют официальные данные о безопасности применения данного препарата (отметим, что в литературе имеется множество сообщений о безопасном и эффективном его применении) [4, 8, 9, 13–19].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Родители пациента А., 3 года 6 месяцев, обратились на прием в клинику «О-Три» в сентябре 2020 г. с жалобами на периодический дискомфорт в животе у ребенка с локализацией в околопупочной области и эпигастрии, снижение аппетита, чередование запоров и диареи кратностью 3–4 раза в день, повышенную нервозность, неусидчивость, расчесы на коже живота и верхних конечностей. Из анамнеза удалось установить, что вышеперечисленные симптомы появились 3–4 месяца назад, сначала в виде кишечных расстройств, затем с присоединением остальных симптомов. В течение лета 2020 г. обращались к педиатру с диагнозом: Функциональное расстройство кишечника, ДЖВП, лямблиоз (?). Из собранного ранее анамнеза: развитие ребенка согласно возрасту, выезды за пределы Ленинградской области отрицают, хронических заболеваний, аллергий нет, вес на момент осмотра составляет 15,0 кг. Были выполнены лабораторные исследования:

25.06.2020 г. — клинический анализ крови: гемоглобин 110 г/л (110–130), эритроциты 4×10^{12} /л (3,8–5,8), МСН 24,7 пг (24,8–29,5), тромбоциты 403×10^9 /л (150–400), лейкоциты $8,37 \times 10^9$ /л (4–9), нейтрофилы абс. $3,11 \times 10^9$ /л (2–6,3), отн. 37,1% (32–54), лимфоциты абс. $3,6 \times 10^9$ /л (1,4–4,1), отн. 43% (35–45), моноциты абс. $0,6 \times 10^9$ /л (0,1–0,8), отн. 7,1% (3–9), эозинофилы абс. $0,76 \times 10^9$ /л (0–0,45), отн. 9,08% (0–5), базофилы абс. $0,3 \times 10^9$ /л (0–0,27), отн. 3,58% (0–1), СОЭ 15 мм/ч (10–21); биохимический анализ крови: АЛТ 29 Ед/л (0–29), АСТ 34 Ед/л (0–59); копрограмма: консистенция мягкая, неоформленный, запах бродильный, цвет коричневый, реакция 7,0 нейтральная, кровь отсутствует, лейкоциты 1–2 в п/зр, слизь умеренно, остатки непереваренной пищи умеренно, мышечные волокна измен./неизм. небольшое кол-во, жир небольшое кол-во, крахмал ед. зерна, кишечный эпителий небольшое кол-во, дрожж. грибы неб. кол-во, яйца гельминтов и цисты простейших отр.; иммуноферментный анализ крови на *Giardia lamblia*, суммарные антитела положительно — коэффициент позитивности 1,1 при норме 0–0,84; ультразвуковое исследование органов брюшной полости — деформация желчного пузыря, метеоризм. Проведено лечение: диета с ограничением сладких и мучных изделий, нифурател (Макмирор) 200 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней, Хофитол по 1 мл 3 раза в день в течение 10 дней, Энтерол 100 мг по 1 саше 2 раза в день в течение 10 дней. На фоне лечения заметных улучшений самочувствия не наступило. Назначение пробиотических препаратов (Бак-Сет Беби) также без клинически значимого эффекта.

На приеме инфекциониста 05.09.2020 г. состояние ребенка оценивается как удовлетворительное. Сознание ясное, ребенок контактен. Кожные покровы бледные, со следами расчесов на животе и внутренней поверхности бедер; педикулеза и чесотки визуально нет. Склеры обычной окраски, инъекций сосудов, конъюнктивита, желтизны нет. Видимые слизистые оболочки ротоглотки бледно-розовые, гиперемия отсутствует, нёбные миндалины не увеличены, налетов нет. Энантиема отсутствует. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Периферических отеков нет. Суставы внешне не изменены, подвижность сохранена в полном объеме. Артериальное давление — 120/70 мм рт.ст., пульс — 80 ударов в минуту, ритмичный. Тоны сердца ясные,

шумов нет, границы сердца не расширены. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно — ясный легочный звук над всей поверхностью. Язык влажный, частично покрыт белым налетом. Живот несколько вздут, мягкий, не напряжен, слабой чувствительности во всех отделах. Печень не пальпируется, не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Перитонеальные, аппендикулярные симптомы отрицательные. Стул неустойчив (со слов) — периодически запоры, сменяющиеся диареей кратностью 3–4 раза в день, светло-коричневого цвета, калового запаха, иногда со слизью и непереваренными остатками пищи. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, моча светлая (со слов). Менингеальной симптоматики нет.

Путем целенаправленного изучения анамнеза относительно рода деятельности родителей, хобби, пищевого поведения семьи было выяснено, что отец — «заядлый» рыбак, ловит рыбу на Ладожском озере. Ребенок никогда не ел речную и озерную рыбу, однако мать ребенка вспомнила единичный факт употребления в пищу 1/2 чайной ложки щучьей икры слабой соли собственного приготовления в мае 2020 года. Ввиду установления новых данных эпидемиологического анамнеза было сделано предположение об инвазии у ребенка широкого лентеца и выдано направление на исследование кала на яйца гельминтов и цисты простейших методом обогащения (PARASEP) в отдел эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области», где в первый же день были выявлены яйца *Diphyllobothrium latum*.

Был выставлен диагноз: дифиллоботриоз. Препаратом выбора для лечения дифиллоботриоза является празиквантел (1 таблетка — 600 мг). Из-за широкого разброса терапевтической дозы по рекомендациям отечественных и зарубежных ассоциаций (от 5 до 25 мг/кг массы тела в сутки) и ограниченности данных о его применении у детей до 4 лет было принято решение проводить терапию дозировкой 10 мг/кг массы тела, что составило 150 мг препарата (1/4 таблетки), принятой во время еды однократно. После принятия лекарства у ребенка никаких вы-

раженных побочных эффектов не наблюдалось. Однако в течение последующих дней выхода паразита не произошло, положительных изменений в самочувствии не наблюдалось. Через 2 недели от проведенного лечения при контрольном анализе кала на яйца гельминтов были вновь обнаружены яйца *Diphyllobothrium latum*. Ввиду неэффективности проводимого лечения низкими дозами празиквантела, учитывая положительный опыт применения лекарства при массовых программах дегельминтизации у детей, назначена повторная терапия препаратом в дозировке 25 мг/кг массы тела в сутки (375 мг) в 2 приема во время еды (по 187,5 мг) в течение 1 дня. Побочных эффектов у ребенка не отмечалось. На следующий день после принятия препарата родители отмечали выход полупереваренных колец червя с калом. В качестве вспомогательной терапии был проведен курс пробиотическими препаратами (бифидо- и лактобактерии). В течение месяца в состоянии ребенка произошли значительные перемены — нормализовался сон, исчезла раздражительность, расчесы на коже, повысился аппетит, практически исчезли боли в животе, нормализовался стул. При контрольных исследованиях кала на яйца гельминтов методом обогащения (PARASEP) на сроках 2, 4, 6 мес после окончания лечения яиц *Diphyllobothrium latum* обнаружено не было. В клиническом анализе крови от 17.10.2020 г. (через 1 месяц после лечения): гемоглобин 121 г/л (110–130), эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$ (3,8–5,8), МСН 26,9 пг (24,8–29,5), тромбоциты $375 \times 10^9/л$ (150–400), лейкоциты $7,99 \times 10^9/л$ (4–9), нейтрофилы абс. $3,47 \times 10^9/л$ (2–6,3), отн. 43,4% (32–54), лимфоциты абс. $3,4 \times 10^9/л$ (1,4–4,1), отн. 42,5% (35–45), моноциты абс. $0,7 \times 10^9/л$ (0,1–0,8), отн. 8,7% (3–9), эозинофилы абс. $0,32 \times 10^9/л$ (0–0,45), отн. 4% (0–5), базофилы абс. $0,1 \times 10^9/л$ (0–0,27), отн. 1,2% (0–1), СОЭ 10 мм/ч (10–21).

В апреле 2021 года было установлено полное выздоровление, ребенок снят с диспансерного учета, с родителями проведена беседа о важности строгого соблюдения правил кулинарной обработки пищи.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описываемом клиническом случае показано, что постановка своевременного верного диагноза глистной инвазии у детей раннего и дошкольного возраста может представлять значительные трудности ввиду

отсутствия специфичных признаков течения процесса и характерных данных анамнеза, что приводит к прогрессированию заболевания и нарушениям психоэмоциональной сферы ребенка. По этой причине чрезвычайно важно обращать внимание не только на обобщенные данные (развитие, выезд за границу, характер питания), но и уделять время ознакомлению с жизнью семьи, возможным факторам риска, прямо не связанным с ребенком. Несмотря на то что широкий лентец выделяет миллионы яиц ежедневно, их нахождение в кале может быть прерывистым — это и обуславливает необходимость применения методов концентрации (в частности, PARASEP), так как выполнение рутинной копрограммы может не дать требуемого результата. При лечении дифиллоботриоза необходимо учитывать, что существующие формы выпуска противопаразитарного препарата празиквантел не предполагают удобного применения у детей (отсутствуют суспензионные формы и таблетки низких дозировок), в результате чего возникают сложности с приемом необходимых терапевтических доз и риском неудачи проводимого лечения. В этой связи, с учетом многолетнего мирового опыта коллег успешного применения празиквантела (в том числе у детей от 1 года в дозах до 45 мг/кг массы тела в сутки при профилактике и лечении шистосомозов), целесообразно рассматривать возможность применения препарата у детей младше 4 лет в дозах до 25 мг/кг массы тела в сутки, учитывая соотношение риск–польза для каждого конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия). О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2020 году.
2. Аракельян Р.С., Аракелянц О.А., Кальчук А.В. и др. Клинические и эпидемиологические аспекты Дифиллоботриоза взрослых и детей. МНИЖ. 2022; 8: 122. DOI: 10.23670/IRJ.2022.122.20.
3. Александров П.А. Дифиллоботриоз — симптомы и лечение. Онлайн-энциклопедия «Про болезни». Доступен по: <http://probolezny.ru/difillobotrioz/> (дата обращения: 15.01.2023).
4. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Том 15. Книга 1. М.: Литтерра; 2007.
5. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Издание 3-е, дополненное и переработанное. СПб.: Фолиант; 2009.
6. Зеля О.П. Современная ситуация по дифиллоботриозу: эпидемиология и эпиднадзор. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2017; 1: 52–9.
7. Корнакова Е.Е. Медицинская паразитология. М.: Academia. 2012.
8. Кривопустов С.П., Щербинская Е.Н., Логинова И.А. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики. Здоровье ребенка. 2011; 4(31): 71–5.
9. Козлов С.С., Сергиев В.П., Лобзин Ю.В. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). СПб.: Фолиант; 2016.
10. Пшенникова Е.В., Ахременко Я.А., Николаева И.В., Захарова З.А. Показатели заболеваемости дифиллоботриозом населения республики Саха (Якутия). DOI: 10.25587/SVFU.2020.18.61535.

11. Храмцова Е.Г., Муравьева Н.Н., Клиорина Т.А., Акимов А.А. Длительный субфебрилитет в детском возрасте: современные аспекты диагностического поиска. *Педиатр.* 2013; 4(2): 97–105. DOI: 10.17816/PED4297-105.
12. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология. Учебное пособие. М.: Медицина; 2012.
13. ChouH-F., YenC-M., LiangW-C., Jong Y-J. Diphyllobothriasislatum: the first child case report in Taiwan. 2006; DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70321-3. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006; 22(7): 346–51. PMID: 16849103.
14. Diphyllobothrium Infection — Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс]. Дата обращения: 08.01.2023.
15. Lee S.H., Park H., Seung YuS.T. Diphyllobothriumlatum infection in a child with recurrent abdominal pain. 2015; 58(11): 451–3. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.11.451.
16. Neube M.V., Kabuyaya M., Chimbari M.J. Patient journey and resources mapping to implement a praziquantel mass drug administration program for children aged 5 years and below in resource-limited settings. 2022; 11(1): 227. DOI: 10.1186/s13643-022-02087-z.
17. Scholz T., Garcia H.H., Kuchta R., Wicht B. Update on the human broad tapeworm (genus diphyllobothrium), including clinical relevance. 2009; (1): 146–60. DOI: 10.1128/CMR.00033-08.
18. Zwang J., Oliario P. Efficacy and safety of praziquantel 40 mg/kg in preschool-aged and school-aged children: a meta-analysis. 2017; 10(1): 47. DOI: 10.1186/s13071-016-1958-7.
19. Stothard J.R., Sousa-Figueiredo J.C., Betson M. et al. Closing the praziquantel treatment gap: new steps in epidemiological monitoring and control of schistosomiasis in African infants and preschool-aged children. 2011; (12): 1593–606. DOI: 10.1017/S0031182011001235.
4. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. i dr. Rational'naya farmakoterapiya detskih zabolevanij. [Rational pharmacotherapy of children's diseases]. Tom 15. Kniga 1. Moskva: Litterra Publ., 2007. (in Russian)
5. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propedeutika detskih boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2009. (in Russian)
6. Zelja O.P. The current situation with diphyllobothriasis: epidemiology and surveillance. [The current situation with diphyllobothriasis: epidemiology and surveillance]. *Medical parasitology and parasitic diseases.* 2017; 1: 52–9. (in Russian).
7. Kornakova E.E. Medical parasitology. [Medical parasitology]. Moskva: Academia Publ.; 2012. (in Russian).
8. Krivopustov S.P., Shherbinskaja E.N., Loginova I.A. i dr. Helminthiasis in clinical pediatrics: issues of diagnosis, therapy, prevention. [Helminthiasis in clinical pediatrics: issues of diagnosis, therapy, prevention]. *Child health.* 2011; 4(31): 71–5. (in Russian).
9. Kozlov S.S., Sergiev V.P., Lobzin Ju.V. Human parasitic diseases (protozooses and helminthiasis). [Parasitic human diseases (protozooses and helminthiasis)]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2016. (in Russian).
10. Pshennikova E.V., Ahremenko Ja.A., Nikolaeva I.V., Zaharova Z.A. Indicators of the incidence of diphyllobothriasis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia). [Indicators of the incidence of diphyllobothriasis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. DOI: 10.25587/SVFU.2020.18.61535. UDK 616-093/-098. (in Russian).
11. Hramcova E.G., Murav'eva N.N., Klierina T.A., Akimov A.A. Dlitel'nyj subfebrilitet v detskom vozraste: sovremennye aspekty diagnosticheskogo poiska. [Prolonged subfebrility in childhood: modern aspects of diagnostic search]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 97–105. DOI: 10.17816/PED4297-105. (in Russian).

REFERENCES

1. Gosudarstvennyy doklad Upravleniya Rospotrebnadzora po Respublike Sakha (Yakutiya). O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Respublike Sakha (Yakutiya) v 2020 godu. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2020]. (in Russian).
2. Arakel'yan R.S., Arakelyants O.A., Kal'chuk A.V. i dr. Klinicheskiye i epidemiologicheskiye aspekty Difillobotrioza vzroslykh i detey. [Clinical and epidemiological aspects of Diphyllobothriasis in adults and children] *MNIZH.* 2022; 8: 122. DOI: 10.23670/IRJ.2022.122.20. (in Russian).
3. Aleksandrov P.A. Diphyllobothriasis — symptoms and treatment. [Diphyllobothriasis — symptoms and treatment.] Online encyclopedia “Prodiseases”. Available at: <http://probollezny.ru/difillobotrio/> (date of access: 01.15.2023). (in Russian).
4. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. i dr. Rational'naya farmakoterapiya detskih zabolevanij. [Rational pharmacotherapy of children's diseases]. Tom 15. Kniga 1. Moskva: Litterra Publ., 2007. (in Russian)
5. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propedeutika detskih boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2009. (in Russian)
6. Zelja O.P. The current situation with diphyllobothriasis: epidemiology and surveillance. [The current situation with diphyllobothriasis: epidemiology and surveillance]. *Medical parasitology and parasitic diseases.* 2017; 1: 52–9. (in Russian).
7. Kornakova E.E. Medical parasitology. [Medical parasitology]. Moskva: Academia Publ.; 2012. (in Russian).
8. Krivopustov S.P., Shherbinskaja E.N., Loginova I.A. i dr. Helminthiasis in clinical pediatrics: issues of diagnosis, therapy, prevention. [Helminthiasis in clinical pediatrics: issues of diagnosis, therapy, prevention]. *Child health.* 2011; 4(31): 71–5. (in Russian).
9. Kozlov S.S., Sergiev V.P., Lobzin Ju.V. Human parasitic diseases (protozooses and helminthiasis). [Parasitic human diseases (protozooses and helminthiasis)]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2016. (in Russian).
10. Pshennikova E.V., Ahremenko Ja.A., Nikolaeva I.V., Zaharova Z.A. Indicators of the incidence of diphyllobothriasis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia). [Indicators of the incidence of diphyllobothriasis in the population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. DOI: 10.25587/SVFU.2020.18.61535. UDK 616-093/-098. (in Russian).
11. Hramcova E.G., Murav'eva N.N., Klierina T.A., Akimov A.A. Dlitel'nyj subfebrilitet v detskom vozraste: sovremennye aspekty diagnosticheskogo poiska. [Prolonged subfebrility in childhood: modern aspects of diagnostic search]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 97–105. DOI: 10.17816/PED4297-105. (in Russian).
12. Chebyshev N.V. Medical parasitology. [Medical parasitology]. Tutorial. Moskva: Medicine Publ.; 2012. (in Russian).
13. ChouH-F., YenC-M., LiangW-C., Jong Y-J. Diphyllobothriasislatum: the first child case report in Taiwan. 2006; DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70321-3. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006; 22(7): 346–51. PMID: 16849103.
14. Diphyllobothrium Infection — Centers for Disease Control and Prevention. [Electronic resource]. Date of access: 08.01.2023.
15. Lee S.H., Park H., Seung YuS.T. Diphyllobothriumlatum infection in a child with recurrent abdominal pain. 2015; 58(11): 451–3. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.11.451.

16. Ncube M.V., Kabuyaya M., Chimbari M.J. Patient journey and resources mapping to implement a praziquantel mass drug administration program for children aged 5 years and below in resource-limited settings. 2022; 11(1): 227. DOI: 10.1186/s13643-022-02087-z.
17. Scholz T., Garcia H.H., Kuchta R., Wicht B. Update on the human broad tapeworm (genus *diphyllobothrium*), including clinical relevance. 2009; (1): 146–60. DOI: 10.1128/CMR.00033-08.
18. Zwang J., Oliaro P. Efficacy and safety of praziquantel 40 mg/kg in preschool-aged and school-aged children: a meta-analysis. 2017; 10(1): 47. DOI: 10.1186/s13071-016-1958-7.
19. Stothard J.R., Sousa-Figueiredo J.C., Betson M. et al. Closing the praziquantel treatment gap: new steps in epidemiological monitoring and control of schistosomiasis in African infants and preschool-aged children. 2011; (12): 1593–606. DOI: 10.1017/S0031182011001235.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.85.51.015

УДК 616-03+616.155.191-021.3+616.12-008.331.1+616.366-003.7

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ПОРТАЛЬНОЙ БИЛИОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

© Ольга Александровна Кизимова¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Анжелика Витольдовна Шотик^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{1, 2},
Арзу Шамил кызы Мамедова⁴

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

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

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

⁴ Городская поликлиника № 8, ДПО № 58. 193230, г. Санкт-Петербург, Искровский пр., 33

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194

Для цитирования: Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Шотик А.В., Успенский Ю.П., Мамедова А.Ш. Клиническое наблюдение пациента с портальной билиопатией на фоне истинной полицитемии // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 144–156. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.85.51.015>

Поступила: 24.04.2023

Одобрена: 29.05.2023

Принята к печати: 01.06.2023

РЕЗЮМЕ. Миелопролиферативные заболевания опасны развитием артериальных и венозных тромбозов, приводящих к инвалидизации и смертности пациентов. Тромботические осложнения имеют различную локализацию. Тромбоз воротной вены зачастую характеризуется малосимптомной клинической картиной, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к затяжному течению и развитию осложнений. В данной статье представлен редкий клинический случай портальной билиопатии у пациента с истинной полицитемией. Особенностью клинического наблюдения является выраженный синдром холестаза у пациента в результате развития портальной билиопатии на фоне тромбоза воротной вены. Назначение антикоагулянтной терапии привело к улучшению клинико-лабораторной картины. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть необходимость выполнения ультразвукового дуплексного сканирования чревного ствола в качестве первоначальной диагностики у пациентов с миелопролиферативным заболеванием и неverified гепатитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миелопролиферативное заболевание; истинная полицитемия; портальная билиопатия; портальная гипертензия; тромбоз воротной вены.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH PORTAL BILIOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF POLYCYTHEMIA VERA

© Olga A. Kizimova¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Anzhelika V. Shotik^{2, 3},
Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Arzu Sh. kzy Mamedova⁴

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

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

³ Elizavetinskaya hospital. Vavilovykh str., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 195257

⁴ Paediatrician outpatient clinic № 8, DPO № 58. Iskrovskiy pr., 8, Saint Petersburg, Russian Federation, 193615

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194

For citation: Kizimova OA, Fominykh YuA, Shotik AV, Uspenskiy YuP, Mamedova ASH. Clinical observation of a patient with portal biliopathy against the background of polycythemia vera. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):144-156. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.85.51.015>

Received: 24.04.2023

Revised: 29.05.2023

Accepted: 01.06.2023

SUMMARY. Myeloproliferative diseases are dangerous for the development of arterial and venous thrombosis, leading to disability and death of patients. Thrombotic complications have different localization. Portal vein thrombosis is often characterized by an asymptomatic clinical picture, which makes timely diagnosis difficult and leads to a protracted course and the development of complications. This article presents a rare clinical case of portal biliopathy in a patient with polycythemia vera. A feature of clinical observation is a pronounced cholestasis syndrome in a patient as a result of the development of portal biliopathy against the background of portal vein thrombosis. The appointment of anticoagulant therapy led to an improvement in the clinical and laboratory picture. Thus, we would like to emphasize the need to perform ultrasound duplex scanning of the celiac trunk as an initial diagnosis in patients with myeloproliferative disease and unverified hepatitis.

KEY WORDS: myeloproliferative disease; polycythemia vera; portal biliopathy; portal hypertension; portal vein thrombosis.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза) — это миелопролиферативное заболевание, характеризующееся гиперплазией эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроцитов. В основе патогенеза лежит мутация в гене янус-киназы-2 (JAK2), которая увеличивает пролиферативную способность клеток, отвечающую за развитие истинной полицитемии [12].

Клиническая картина представлена плеторическим и миелопролиферативным синдромами [4]. Миелопролиферативный синдром обусловлен пролиферацией трех ростков и характеризуется головной болью, утомляемостью, потливостью, повышением температуры тела, болью в костях, а также развитием мочекаменной болезни, подагры и подагрической полиартралгии. Возникновение плеторического синдрома обусловлено гипервязкостью крови, которая представлена повышением уровня эритроцитов. Пациентов беспокоит общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, снижение зрения, аквагенный зуд, возникающий во время или после принятия душа, эритромелалгия (гиперемия пальцев кистей и стоп, проявляющаяся жжением). Кроме того, для истинной полицитемии характерно возникновение не только кровотечений, но и тромбозов, которые являются наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности [4, 7, 12]. Частота встречаемости у пациентов тромбоэмболических осложнений составляет 41%

[7]. Тромбозы возникают в сосудах разного уровня, например, в венах брюшной полости, нижних конечностей, сосудах головного мозга и легких.

Тромбоз воротной вены является второй по частоте причиной развития нецирротической портальной гипертензии, которая нередко приводит к жизнеугрожающему состоянию, такому как инфаркт кишечника. Основной жалобой у пациентов является острая боль в животе. Однако в клинической практике встречаются неспецифические жалобы, затрудняющие своевременную диагностику. Длительное течение тромбоза воротной вены с вовлечением ветвей приводит к формированию портальной каверномы [14].

Кавернозная трансформация воротной вены является редким заболеванием, возникающим вторично вследствие нецирротического тромбоза воротной вены. Продолжительность развития занимает от 6 до 20 дней, в среднем 3–5 недель [1–3, 13, 14]. Клиническая картина представлена кровотечениями из варикозно расширенных вен и спленомегалией [14]. Кавернозная трансформация воротной вены приводит также к формированию коллатералей вокруг внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря, приводящих к сдавлению желчновыводящих путей и развитию портальной билиопатии. Длительно текущая ишемия сосудов билиарного тракта способствует формированию стриктур и фиброза [5, 13]. Зачастую клиническая картина протекает малосимптомно, но у 30% пациентов присутствует патология билиарной системы, которая представлена

болью, желтухой, холециститом и холангитом [6, 8].

Современная инструментальная диагностика основана на выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), а также эндоскопического ультразвукового исследования (ЭндоУЗИ). При необходимости выполняются компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и исследование онкомаркеров и IgG4 [8, 9].

Дифференциальная диагностика проводится с холангиолитиазом, холангиокарциномой, первичным склерозирующим холангитом и иммуноглобулин G4-ассоциированным склерозирующим холангитом.

Ведение пациентов с диагнозом истинной полицитемии направлено на профилактику развития тромботических осложнений с выделением групп риска. Предикторами развития тромбоза являются возраст старше 60 лет, наличие тромбоза в анамнезе и факторов сердечно-сосудистого риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия). К группе низкого риска относят пациентов до 60 лет с отсутствием тромбоза в анамнезе и факторов сердечно-сосудистого риска. К группе среднего риска относят пациентов до 60 лет с отсутствием тромбоза в анамнезе и наличием 1 фактора сердечно-сосудистого риска. К группе высокого риска относят пациентов старше 60 лет и/или наличием тромбоза в анамнезе и 1–2 факторов сердечно-сосудистого риска [4, 7].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

В приемное отделение Елизаветинской больницы поступила женщина N, 56 лет, с жалобами на боль в эпигастральной области, возникающую после приема пищи, и учащение стула с примесью слизи. Также пациентка предъявляла жалобы на желтушность слизистых оболочек и кожных покровов, гематомы на теле, тошноту, отвращение к еде, снижение массы тела на 10 кг за 3 месяца, повышенную потливость, общую слабость и головокружение.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с 2019 г., когда на фоне появления общей слабости, потливости и изменений в клиническом анализе крови (КАК), а именно повышения гематокрита и тромбо-

цитов, была направлена к гематологу с последующим установлением диагноза «истинная полицитемия». Пациент регулярно наблюдался у гематолога, проводились процедуры геомоэксфузий. При очередном визите в 2020 г. была обнаружена гепатоспленомегалия, лабораторные показатели были в пределах нормы. Смена терапии не производилась. В мае 2022 г. пациент начал прием препарата «Гидреа» (гидроксикарбамид), который был рекомендован гематологом ранее. В июле 2022 г. (через 3 месяца) появились боли в животе и единичные гематомы на плечах. При лабораторном исследовании показатели также сохранялись в пределах нормы. Явное ухудшение пациент отметил в октябре 2022 г., когда стали беспокоить интенсивные боли в животе, пожелтение кожных покровов, иктеричность склер, появились гематомы на плечах, предплечьях и спине. По этому поводу была обследована в поликлинике по месту жительства. Обнаружено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), из-за чего была направлена к инфекционисту для исключения гепатита вирусного происхождения. При обследовании вирусные гепатиты исключены. Поскольку состояние пациента ухудшалось: нарастал абдоминальный болевой и диарейный синдромы, а также нарастали синдромы холестаза и цитолиза, терапевтом была вызвана скорая медицинская помощь (СМП), в связи с чем доставлена в Елизаветинскую больницу.

Из анамнеза жизни известно, что пациент имеет высшее образование, работает специалистом в паспортном отделе. Длительное время страдает сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью (рабочее артериальное давление (АД) 130/80 мм рт.ст., максимальное АД 150/100 мм рт.ст.), пароксизмальной формой наджелудочковой тахикардии и язвенной болезнью желудка. Другие хронические заболевания отрицает. Наследственный анамнез по пищеварительной, сердечно-сосудистой системам и онкологическим заболеваниям не отягощен. Эпидемиологический анамнез спокойный: инфекционные заболевания, гепатиты, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез, переливания крови отрицает. Вредные привычки (курение, алкоголь) отрицает. Гинекологический анамнез: беременностей 6, из них роды — 2, аборты — 4. В 2000 г. перенесла оперативное вмешательство: удаление кисты левого яичника. Аллер-

гологический анамнез отягощен. В анамнезе крапивница на прием ампициллина. Бытовые условия удовлетворительные, питание регулярное, сбалансированное, 3–4 раза в день. Обращает на себя внимание отсутствие у пациента приверженности к лечению. Гиполипидемическую, антигипертензивную, антиагрегантную терапии пациент не получает по личным причинам. На момент сбора анамнеза принимает гидроксикарбамид. В 2021 г. гематологом назначен прием аллопуринола в связи с транзиторным повышением уровня мочевой кислоты. Впоследствии препарат был отменен из-за нарастания печеночных ферментов.

В приемном покое осмотрен терапевтом и хирургом. Состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Рост — 158 см, вес — 90 кг, индекс массы тела 36,05 кг/м² (ожирение II степени). При осмотре кожных покровов цвет желтушный, слизистые оболочки иктеричные, влажные. На спине болезненные синяки и кровоизлияния в количестве 7 штук. В правой подреберной области гематома вследствие механического воздействия. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижны, эластичной консистенции, безболезненные. Подкожно-жировая клетчатка распределена преимущественно в абдоминальной области. Отеков нет. От-

мечается пастозность голеней. Мышечная и костно-суставная системы без значимых изменений. Границы сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в минуту. АД 140/80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Живот округлой формы, не вздут. Брюшная стенка в акте дыхания не участвует. При поверхностной пальпации живот безболезненный во всех отделах. При глубокой пальпации отмечается локальная болезненность в правой и левой подвздошной области. Сигмовидная кишка, слепая кишка и поперечно-ободочная кишка безболезненны, подвижны, нормальной консистенции. Печень при пальпации увеличена (+4 см ниже правой реберной дуги). Край печени гладкий, плотный. Границы печени по Курлову: 14×13×11 см. Селезенка при пальпации увеличена. Размеры 14×10 см. Асцита нет. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови при поступлении отмечалось повышение уровня эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов, что является признаками истинной полицитемии. В биохимическом анализе крови при поступлении

Таблица 1

Данные клинического анализа крови в динамике

Table 1

Clinical blood test data in dynamics

Показатель	Дата				Ед. изм.	N
	09.11.22	11.11.22	22.11.22	29.11.22		
Нб, г/л	164,0	149	137	134	г/л	120–140
Эр, 10 ¹² /л	6,82	6,45	5,57	5,27	10 ¹² /л	3,5–5
MCV	76,4	76,5	76,9	79,4	fL	80–100
MCH	24,1	24,3	24,6	25,5	pg	27–34
MCHC	315,0	317	320	321	г/л	320–360
HCT	52,1	48,2	42,8	41,8	%	37–47
Тромбоциты	310	297	289	351	10 ⁹ /л	150–400
Лейкоциты	14,9	12,0	8,1	12,2	10 ⁹ /л	4–10
Нейтрофилы, абс.	11,8	9,9	6,1	10,0	10 ⁹ /л	2–7
Лимфоциты, абс.	1,9	1,4	1,0	1,0	10 ⁹ /л	1,2–3,2
Моноциты, абс.	0,84	0,82	0,8	0,7	10 ⁹ /л	0,1–0,7
Эозинофилы, абс.	0,26	0,26	–	–	10 ⁹ /л	0,02–0,50
Базофилы, абс.	0,2	0,2	0,2	0,2	10 ⁹ /л	0,0–0,1
СОЭ	–	–	3	3		2–15

Таблица 2

Данные биохимического анализа крови, коагулограммы в динамике

Table 2

Data of a biochemical blood test, coagulograms in dynamics

Показатель	Дата				Ед. изм.	N
	09.11.22	11.11.22	22.11.22	29.11.22		
АЛТ	114	113	114	77	Ед/л	4–31
АСТ	221	242	234	170	Ед/л	8–31
ГГТ	2118	2117	1595	927	Ед/л	3–32
ЩФ	1617	1614	2082	1197	Ед/л	35–104
Общ. билирубин	125	127	186	135	Мкмоль/л	5–20
Пр. билирубин	–	113	145,60	98	Мкмоль/л	0–3,4
Общий белок	–	72	58	59	г/л	65–85
Альбумин	–	42	34	34	г/л	35–50
Амилаза	–	36	27	–	Ед/л	20–100
Глюкоза	8,75	–	5,40	–	Ммоль/л	4–6
Креатинин	–	53	57	43	Мкмоль/л	44–88
Мочевина	6,50	3,37	3,00	2,50	Ммоль/л	2,5–8,3
Калий	4,90	–	–	–	Мкмоль/л	3,5–5,1
Натрий	137	–	–	–	Мкмоль/л	136–146
СРБ	–	–	26,4	5,1	Мг/л	0,0–5,0
КФК	45,0	–	–	–	Ед/л	< 190
Протромбиновое время	–	15,5	16,1	14,3	Сек.	9,7–14,1
Протромбин по Квику	68	64	62	74	%	70–140
МНО	1,3	1,3	1,37	1,21	у.е	0,9–2,1
АЧТВ	–	45,2	41,9	34,9	Сек.	24–36,5
Anti-HCV	–	Отр.	–	–	Отр.	
HBsAg	–	Отр.	–	–	Отр.	

(09.11.2022 г.) имеются признаки повреждения печени в виде синдрома цитолиза низкой биохимической активности, желтухи, выраженного синдрома холестаза, признаки печеночно-клеточной недостаточности (коагулопатия) и воспалительного процесса (данные лабораторных исследований крови в динамике приведены в табл. 1, 2).

Электрокардиограмма (ЭКГ) от 09.11.2022 г. Синусовая тахикардия, ЧСС 106/мин, блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) от 09.11.2022 г. Печень увеличена, косой вертикальный размер (КВР) — 18,9 см. Структура однородная, уплотнена. Контуры ровные. Эхогенность по-

вышена. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, очаговые изменения не выявлены. Портальная вена — 14 мм. Селезеночная вена — 13 мм. Холедох — 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не утолщены, уплотнены, деформирован в шейке. Конкрементов нет. В полости осадок. Поджелудочная железа не увеличена, 2,3×1,8×2,0 см, контуры ровные, четкие. Структура однородная, уплотнена. Эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка увеличена, 16,7×7,1 см, структура однородная, патологические изменения не определяются. Свободная жидкость в брюшной полости не лоцируется. Заключение: Гепатоспленомегалия. Диффузное уплотнение печени, поджелудочной железы (по типу стеатоза). УЗ-признаки портальной гипертензии и расширения селезеночной вены.

Таблица 3

Данные общего анализа мочи в динамике

Table 3

Data from the general analysis of urine in dynamics

Показатель	Дата		Референсные значения
	18.11.22	29.11.22	
Цвет	Темно-желтый	Светло-желтый	Полная
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	
Относительная плотность	1,020 г/мл	<1,005 г/мл	(1,012–1,025)
Реакция pH	5,0	6,5	5,0–8,0
Глюкоза	Не обнаружено	Не обнаружено	<0,1 г/л
Белок	Не обнаружено	Не обнаружено	
Билирубин	+ (8,6 мкмоль/л)	Не обнаружено	–
Уробилиноген	+ (16 мкмоль/л)	Не обнаружено	<5 эритро./мкл
Эритроциты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Кетоновые тела	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Нитриты	Не обнаружено	Не обнаружено	
Лейкоциты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Аскорбиновая кислота	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

Таблица 4

Данные копрограммы в динамике

Table 4

Coprogram data in dynamics

Показатель	Дата	
	11.09.22	22.09.22
Макроскопическое исследование		
Форма	Неоформленный кашицеобразный	Оформлен
Консистенция	Кашицеобразный	
Цвет	Коричневый	
Наличие слизи	Отсутствует	Отсутствует
Кровь	Отсутствует	Отсутствует
Остатки неперевариваемой пищи	Отсутствует	
Химическое исследование		
Реакция на скрытую кровь	Отрицательно (–)	Отрицательно (–)
Микроскопическое исследование		
Мышечные волокна с исчерченностью	0	0
Мышечные волокна без исчерченности	0	0–2
Соединительная ткань	Нет	Нет/в небольшом кол-ве
Раст. клетчатка переваримая	0	0–1
Раст. клетчатка непереваримая	2	0–2
Крахмальные зерна внутриклеточные	Не обнаружен	Нет/Незначительное кол-во
Крахмальные зерна внеклеточные	1	Нет/Незначительное кол-во
Йодофильная флора	1	Отсутствует
Лейкоциты	Не обнаружено	Не обнаружены
Эритроциты	Не обнаружено	Не обнаружены
Нейтральный жир	Не обнаружено	Не обнаружено
Жирные кислоты	Не обнаружено	Не обнаружено
Кристаллы	Не обнаружено	Не обнаружено
Мыла	Не обнаружено	Не обнаружено
Слизь	Не обнаружено	Не обнаружено
Эпителий	Не обнаружено	Не обнаружено
Дрожжи	Отсутствуют	Отсутствуют
Патогенные простейшие	Не обнаружено	Не обнаружено
Яйца гельминтов	Не обнаружено	Не обнаружено

Рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) от 9.11.2022 г. Легкие расправлены. Легочный рисунок не изменен. Корни легких не расширены, структурны. Тень сердца, аорты без особенностей. Куполы диафрагмы дифференцируются, латеральные синусы не затенены. Заключение: Органы грудной полости в пределах нормы.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования установлен предварительный диагноз.

Основной диагноз:

- 1) Хронический неverifiedированный гепатит (аутоиммунный? токсический? НАЖБП?), цирротическая стадия по Чайлду–Пью требует уточнения?
- 2) Недифференцированный колит средней степени тяжести.

Осложнение: Портальная гипертензия. Печеночно-клеточная недостаточность: паренхиматозная желтуха, коагулопатия.

Сопутствующий диагноз: Миелопролиферативное заболевание, Jak+. Истинная полицитемия. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия II степени, контролируемое течение. Ишемическая болезнь сердца. Пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии. Наджелудочковая экстрасистолия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение II степени. Многоузловой нетоксический зоб. Эутиреоз.

В связи с выраженными синдромами холестаза, цитолиза после исключения механического генеза желтухи пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение для верификации диагноза, консервативного лечения и динамического наблюдения.

В отделении гастроэнтерологии пациента беспокоил болевой абдоминальный синдром, учащение стула и спонтанно возникающие гематомы на теле. При детальном опросе пациент сообщил о наличии периодической боли тянущего и ноющего характера в эпигастриальной области умеренной интенсивности с иррадиацией в правую половину живота, возникающую после приема пищи и не уменьшающуюся после акта дефекации. В ночное время болевой синдром не беспокоил. Нарушение стула до 7 раз в сутки (7 — днем, 0 — ночью, в норме 1–2 раза), от оформленного до водянистого пенящегося коричнево-зеленого цвета с примесью слизи и периодическим появлением крови. Кроме того, пациента беспокоило нарастание спонтанных гематом на спине и верхних конечностях.

Лабораторные показатели в динамике представлены в таблицах 1–4. В КАК отмечалось увеличение форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание выраженное повышение ЩФ, ГГТ, умеренное повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции, снижение общего белка и альбумина. В коагулограмме — незначительное увеличение МНО и колебание уровня протромбина. В общем анализе мочи — признаки нарушения обмена билирубина. Копрограмма — без особенностей. Вирусные гепатиты (anti-HCV, HBsAg) отрицательные.

Сцинтиграфия от 11.11.2022 г. Размеры 21,2×15,9×24,7 см, накопление радиофармпрепарата (РФП) — 65%. Диффузно-неравномерный тип распределения РФП в паренхиме. Форма селезенки не изменена. Размеры 17,2×9,0 см, накопление РФП — 35%. Равномерный тип распределения РФП в паренхиме. Заключение: Гепатоспленомегалия. Признаки хронического диффузного заболевания печени. Выраженные признаки портальной гипертензии. Костномозговой захват 30%.

Пациент проконсультирован гематологом 15.11.2022 г. Рекомендовано выполнение КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения тромбозов вен портальной системы, а также исключение других причин развития гепатита: лекарственный гепатит, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит.

С целью верификации заболевания проведено дополнительное дообследование.

Скрининг на аутоиммунную панель заболеваний печени: SMA (антигладкомышечные антитела), anti-LKM (антитела к микросомальным фракциям печени и почек), ANA (антинуклеарные антитела), AMA (антитела к митохондриям) — отрицательные.

Наследственные заболевания печени: железо 6,7 мкмоль/л (от 5,83 до 34,5 мкмоль/л), ферритин сыворотки 96 мкг/л (10–120 мкг/л), коэффициент насыщения трансферрина 37%, церулоплазмин сыворотки 240 мг/л (150–480 мг/л), свободная медь сыворотки 0,93 мкмоль/л (0,8–1,6 мкмоль/л).

Уровень D-димера составил 1247 нг/мл (норма 0–500). Посев кала на тифопаратифозную и дизентерийную группы отрицательный. ДНК цитомегаловируса в крови не обнаружен. *Clostridium difficile* токсин А не обнаружен. *Clostridium difficile* токсин В не обнаружен. Кальпротектин 229,54 мкг/г (норма <50).

УЗИ ОБП от 16.11.2023 г. Печень увеличена, КВР — 18,9 см. Структура однородная, уплотнена. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Внутривенные желчные протоки не расширены, очаговые изменения не выявлены. Портальная вена расширена от 13 до 15,5 мм (в области ворот), просвет сосуда в области ворот окрашивается не полностью — нельзя достоверно исключить тромбоз. Селезеночная вена расширена до 13 мм.

КТ ОБП с внутривенным контрастированием от 17.11.2022 г. Печень увеличена в размерах (кранио-каудальный размер — правой доли 200 мм, левой доли — до 116 мм), с ровными контурами, неоднородной КТ-структуры за счет жидкостной субкапсулярной кисты в паренхиме SVI, размерами до 24×21 мм, остальная паренхима сниженной денситометрической плотности +35...+40 НУ. Долевые печеночные вены расширены до 12 мм. Определяются умеренно развитые венозные коллатерали вдоль пищеводно-желудочного перехода, в структуре желудочно-селезеночной связки, в области ворот печени. Воротная вена расширена до 16 мм. На уровне конfluence воротной вены с распространением на просвет селезеночной вены, в просвет верхней брыжеечной вены и ее ветвей определяется пристеночный протяженный дефект контрастирования, с сужением просвета сосудов не более 50%. Протяженность дефекта на уровне верхней брыжеечной вены до ~53 мм, толщи-

ной до 5,5 мм, потоковый просвет на данном уровне размерами до 8,5 мм. Брыжейка тонкой кишки полнокровна, умеренно уплотнена. Стенка толстой и тонкой кишки не утолщена, контрастируется равномерно. Желчный пузырь в спавшемся состоянии, стенка его утолщена до 6 мм, активно накапливает контрастный препарат, рентгенконтрастных конкрементов не содержит. В перивезикальной клетчатке выпот. Холедох до 8 мм. Внутри- и внепеченочные желчные протоки расширены. Поджелудочная железа не увеличена, с фестончатыми контурами, с наличием множественных жировых прослоек в междольковых промежутках, равномерно накапливает контрастный препарат, главный панкреатический проток не расширен, парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка увеличена, селезеночный индекс — 1789, контуры ее четкие ровные, структура однородная. Селезеночная вена до 13 мм. Верхняя брыжеечная вена до 14 мм. Заключение: Гепатоспленомегалия. Киста печени. КТ-признаки портальной гипертензии. Пристеночный дефект контрастирования в области конfluence воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену и ее ветви — наиболее вероятны пристеночные тромботические массы, наименее вероятен потоковый артефакт. КТ-картина утолщения стенок желчного пузыря с наличием перивезикального выпота — вероятно, воспалительные изменения с рас-



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости. Желтая линия указывает на расширение воротной вены

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs. The yellow line indicates expansion of the portal vein



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости. Желтая линия указывает на расширение селезеночной вены

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs. The yellow line indicates the expansion of the splenic vein

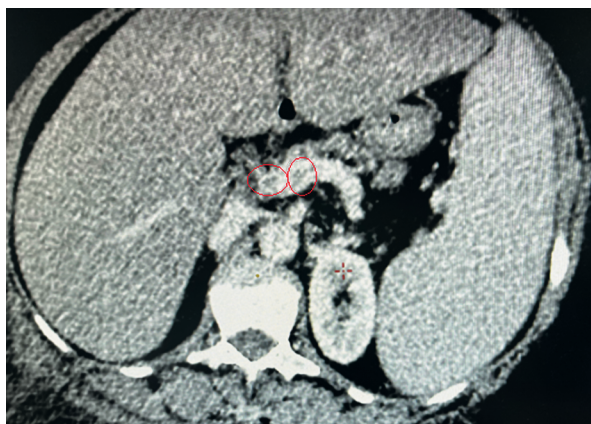


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости. Пристеночный дефект контрастирования в области конfluence воротной вены

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs. Parietal defect of contrasting in the area of confluence of the portal vein



Рис. 4. Видеоэзофагогастродуоденоскопия. Пищевод без варикозно расширенных вен

Fig. 4. Video esophagogastroduodenoscopy. Esophagus without varicose veins

ширением желчных протоков. В малом тазу и межпелельно — умеренный объем свободной жидкости (рис. 1–3).

Видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС) от 21.11.2022 г. Пищевод свободно проходим, не изменен. Кардия на уровне хиатуса. Желудок обычных размеров и формы. В желудке желчь. Складки эластичные, свободно раздуваются воздухом. Слизистая гиперемирована, отечная, без дефектов. Привратник проходим, не изменен. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, свободно проходима. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки розовая, без дефектов. Постбульбарный отдел без особенностей. Большой дуоденальный сосочек в размерах не увеличен, не изменен. В просвете желчь. Заключение: Эритематозная гастропатия. Дуоденогастральный рефлюкс (рис. 4).

Консультация колопроктолога от 21.11.2022 г. Ректальный осмотр — без патологии, тяжесть обусловлена тромбозом воротной вены с распространением на верхнебрыжеечную вену. Рекомендации: детралекс 100 мг за 20–30 минут до еды 1 капсула 3 раза в день 5 дней, далее 1 капсула 2 раза в день 5 дней, далее 1 капсула 1 раз в день 5 дней. Свечи прокто-гливенол 1 свеча 2 раза в день 14 дней. Выполнение фиброколоноскопии в плановом порядке.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) от 23.11.2022 г. Селезеночная и воротная вены не визуализируются. Отмечается сужение множественных внутрипеченочных желчных протоков с вовлечением левого печеночного протока и проксимально-

го отдела общего желчного протока до 3 мм. Общий печеночный проток и пузырный проток расширен до 6–8 мм, с дилатацией дистального отдела общего желчного протока, который расширен до 9 мм. Желчный пузырь характеризуется усиленным фокальным и периферическим утолщением стенки. В просвете однородное содержимое, стенки утолщены до 5 мм. Панкреатический проток не визуализируется. Заключение: МР-признаки билиарной гипертензии. Достоверных данных за холедохолитиаз не получено.

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 24.11.2022 г. Камеры сердца: аорта (восходящий отдел) не расширена, стенки уплотнены. Левый желудочек (ЛЖ) не дилатирован. Миокард утолщен. Левое предсердие дилатировано. Правое предсердие не дилатировано. Правый желудочек не дилатирован. Зон нарушения локальной сократимости убедительно не выявлено. Фракция выброса левого желудочка по Simpson — 54% (не снижена). Клапаны сердца: аортальный клапан — створки уплотнены, кровоток не ускорен (V_{\max} — 1,46 м/с). Аортальная недостаточность 1-й степени. Митральный клапан — створки уплотнены. Кровоток не ускорен. Митральная недостаточность 1-й степени. Трикуспидальный клапан — створки уплотнены, кровоток не ускорен. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени. Пульмональный клапан: легочная недостаточность не выявлена, кровоток не ускорен (V_{\max} — 0,92 м/с). ЭХО-признаки легочной гипертензии не выявлены. Систолическое давление легочной артерии — 26 мм рт.ст. Нижняя полая вена — не рас-

ширена, спадается более 50%. Легочная артерия не расширена. Патологические образования в камерах сердца не определяются. Гемодинамически значимые септальные дефекты и патологический внутрисердечный кровоток не определяется. Гидроперикард (тампонада сердца) не определяется. Заключение: глобальная сократимость ЛЖ не снижена, легкая дилатация левого предсердия, концентрическая гипертрофия ЛЖ.

ЭКГ от 24.11.2022 г. Ритм синусовый. ЧСС — 69 в минуту. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Отсутствие нарастания R с V₁ по V₃; фиброз межжелудочковой перегородки, возможно, рубцовые изменения.

Наличие болевого абдоминального синдрома и появление кала с прожилками крови требовали выполнения фиброколоноскопии, от выполнения которой пациент отказался.

Наличие у пациента истинной полицитемии позволили нам считать тромбоз воротной вены основной причиной развития синдрома желтухи, нарастания астеновегетативного синдрома, болевого абдоминального и диарейного синдромов. Пациент был повторно консультирован гематологом Елизаветинской больницы, противопоказаний к назначению антикоагулянтов не выявлено. Решением консилиума совместно с клиническим фармакологом было принято с учетом возможной печеночно-клеточной недостаточности назначить эноксапарин 0,4 мг подкожно 1 раз в день.

На фоне длительного и тщательного подбора терапии была получена положительная динамика как по данным клинической картины (купирование болевого абдоминального и диарейного синдромов, уменьшение желтухи), так и по показателям лабораторных данных (уменьшение синдромов холестаза и цитолиза).

Сформулирован окончательный диагноз.

Основной диагноз: Миелопролиферативное заболевание, Jak+. Истинная полицитемия.

Осложнение: Тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную и селезеночную вены с сужением просвета сосудов. Подпеченочная портальная гипертензия. Портальная билиопатия. Ишемический колит средней степени тяжести.

Сочетанное заболевание: Гипертоническая болезнь II стадия. Артериальная гипертензия II степени, контролируемое течение. Ишемическая болезнь сердца. Пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии. Наджелудочковая экстрасистолия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение II степени. Многочисленный нетоксический зуб. Эутиреоз.

На отделении пациенту была проведена следующая терапия: инфузионная терапия (NaCl 0,9% — 500 мл 1 раз в день), сорбенты (активированный уголь 250 мг по 2 таблетки 3 раза в день), антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней), гепатопротективная терапия (адemetионин 800 мг в сутки однократно в течение 2 недель, ремаксол 400 мл 1 раз в день 10 дней, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы вечером); бета-блокаторы (пропранолол 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день) и антикоагулянтная терапия (эноксапарин по 0,4 мл 2 раза в день, подкожно).

Пациенту рекомендовано продолжить циторедуктивную терапию (гидроксикарбамид) 1000 мг в сутки, антикоагулянтную терапию (апиксабан (эликвис) 5 мг по 2 таблетки 2 раза в день 7 дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день 6 месяцев), гепатопротективную терапию (урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 таблетки вечером 3 месяца). Пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями наблюдаться у терапевта, гематолога, гастроэнтеролога, контролировать лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин + фракции, СРБ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, калий, натрий, коагулограмма: D-димер) в динамике через 2 недели. Рекомендовано также контрольное выполнение КТ ОБП с внутривенным контрастированием через 6 месяцев, фиброколоноскопии в плановом порядке и выполнение транзистентной эластометрии печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ведущими синдромами в клинической картине заболевания пациента являлись синдромы портальной гипертензии и холестаза, поэтому дифференциальный поиск включает различный спектр заболеваний печени. На первом этапе был исключен вирусный генез гепатита как наиболее распространенная причина поражения печени.

На втором месте по распространению заболеваний печени стоит алкогольный гепатит. При сборе анамнеза отдельное внимание уделялось отношению пациента к алкоголю. Со слов пациента, прием алкогольных напитков в любых количествах отрицает. Был также предложен и заполнен опросник CAGE (скрининговая методика оценки хронической алкогольной интоксикации), указывающий на исключение злоупотребления алкоголем (0 баллов). При физикальном осмотре отсут-

ствовали стигмы алкогольного генеза гепатита: истощение, телеангиоэктазии, гиперемия кожи лица и воротниковой зоны.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующее место среди патологии печени. Наличие сахарного диабета 2-го типа и центрального ожирения II степени, окружность талии 96 см (норма до 88 см) повышают вероятность данного заболевания. Для НАЖБП характерно увеличение АЛТ и АСТ до 4–5 раз от верхней границы нормы (ВГН), увеличение ГГТ и ЩФ не более 2 раз от ВГН. Коэффициент де Ритиса не превышает 1,3. У пациента помимо наличия желтухи отмечается повышение ГГТ и ЩФ более чем в 15 раз от ВГН, а коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составляет 2,5, что ставит под сомнение диагноз НАЖБП, но также не исключает наличие данного заболевания у пациента.

Ишемический гепатит исключен на основании отсутствия клинической картины патологии сердечно-сосудистой системы, данных ЭхоКГ и незначительного увеличения ферментов печени, потому как ишемический гепатит сопровождается повышением печеночных ферментов более чем в 10 раз от ВГН.

Наличие у пациента выраженного повышения ГГТ, ЩФ (ГГТ — 2117; ЩФ — 1614) и печеночных ферментов (АСТ — 282; АЛТ — 113) требовало исключения аутоиммунного гепатита (АИГ), билиарных заболеваний печени: ПБХ, ПСХ и overlap-синдрома (синдрома «перекреста»). Отрицательные АМА исключали диагноз ПБХ. Диагноз аутоиммунного гепатита был сомнителен, так как повышение печеночных ферментов было менее 5 норм от ВГН, а аутоиммунные антитела были в пределах нормальных значений. Следует отметить, что достоверное исключение АИГ требует обязательного выполнения биопсии печени. Диагностика ПСХ основана на выполнении МРХПГ, при котором не было обнаружено специфических признаков поражения билиарного тракта.

Лекарственное поражение печени было исключено на основании тщательного сбора лекарственного анамнеза. Последние 2 месяца пациент отрицал прием антибактериальных препаратов, биологически активных добавок, настоек и травяных сборов. В первом квартале 2021 г. в связи с эпизодическим повышением уровня мочевой кислоты был назначен аллопуринол, который обладает гепатотоксичным действием. По данным сайта LiverTox, максимальный латентный период до появления клинической картины (синдром холестаза и синдром цитолиза) занимает 8 недель

[10]. Поскольку явное ухудшение состояния пациента наступило в октябре 2022 г., а препарат аллопуринол был назначен и отменен в начале 2021 г., то его токсическое действие в настоящий момент маловероятно. Кроме того, с 2021 г. в связи с прогрессированием истинной полицитемии была назначена циторедуктивная терапия (гидроксикарбамид). По данным сайта LiverTox, гидроксикарбамид приводит к транзиторному повышению печеночных ферментов и билирубина у небольшой части пациентов, однако не вызывает клиническую картину и, как правило, быстро возвращается в норму [11]. Прием препарата у нашего пациента с мая по октябрь 2022 г. не сопровождался изменениями печеночных ферментов, что снижает вероятность развития гепатотоксичности, а низкие результаты по шкале RUCAM (шкала для оценки вероятности медикаментозного поражения печени) для холестатического или смешанного повреждений (2 балла) исключают диагноз лекарственного повреждения печени.

Наследственные заболевания печени, такие как болезнь Вильсона–Коновалова и гемохроматоз, были исключены на основании нормальных показателей уровней железа, ферритина, процента насыщения трансферрином, сывороточной меди и церулоплазмينا.

Трудной задачей было исключение цирроза печени у данного пациента. С этой целью был выполнен тест связи чисел, который составил 37 с, что исключает печеночную энцефалопатию. Снижение протромбина, общего белка и альбумина не исключают печеночно-клеточную недостаточность, но наличие коагулопатии также может быть обусловлено диагнозом (истинная полицитемия). При ФГДС данных за варикозное расширение вен пищевода не получено. Сцинтиграфия печени указала на диффузно-неравномерное распределение радиофармпрепарата (РФП), а процент накопления РФП составил 65% и 35% в селезенке, по сравнению с костномозговым захватом (30%), что указывает на диффузное хроническое заболевание печени с признаками портальной гипертензии. Для оценки стадии и степени тяжести цирроза печени использована шкала Чайлда–Тюркотта–Пью, которая составила 8 баллов, что соответствует классу В (субкомпенсированный цирроз печени). Подводя итог, диагноз «цирроз печени» достоверно исключить нельзя, необходимо динамическое наблюдение: выполнение контрольного исследования КТ ОБП с внутривенным контрастированием для оценки портальной гипертензии, а также выполнение транзиентной

эластометрии печени при отсутствии выраженного повышения ГГТ, ЩФ.

Второе место нецирротической портальной гипертензии занимает обструкция воротной вены. Исключение частых причин гепатита и недостаточные данные в пользу цирроза печени позволили заподозрить тромбоз воротной вены. Значимое увеличение уровня D-димера, а также достоверные признаки тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену и ее ветви по данным КТ ОБП окончательно установили диагноз.

Диарейный синдром и болевой абдоминальный синдром сопряжен с нарушением кровоснабжения верхней брыжеечной вены и ее ветвей, а исключение кишечных инфекций, отсутствие воспаления по данным копрограммы, отрицательные токсины А и В *Clostridium difficile*, незначительное превышение фекального кальпротектина повышают вероятность развития ишемического колита вследствие тромбоза воротной вены.

Расширение желчных протоков при отсутствии механической обструкции по данным МРХПГ и положительная клинико-лабораторная динамика в результате назначения антикоагулянтной терапии (эноксапарин) повысили вероятность нашего предположения. Таким образом, в результате длительного малосимптомного течения тромбоза воротной вены сформировалась портальная кавернома, которая привела к компрессии и ишемии билиарного тракта с развитием портальной билиопатии, проявляющейся болями в животе, желтухой и выраженным синдромом холестаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миелопролиферативные заболевания являются частой причиной тромбоза вен внутренних органов. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложный многофакторный патогенез развития портальной билиопатии в результате обструкции системы воротной вены на фоне истинной полицитемии. Необходимо подчеркнуть важность междисциплинарного взаимодействия и включения в дифференциальный поиск такого редкого осложнения, как портальная билиопатия для своевременной диагностики и предотвращения развития фатальных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
2. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
4. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. 2021; 14(2): 262–98.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клиничко-патогенетические взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(2): 4–13.

6. Gebreselassie A., Bukhari M., Awan A. et al. Recurrent Biliary Obstruction Secondary to Portal Biliopathy and the Role of Cholangioscopy: A Case Report [corrected]. *Cureus*. 2018; 10(1): e2046. DOI: 10.7759/cureus.2046. Erratum in: *Cureus*. 2018; 10 (3): 11. PMID: 29541567; PMCID: PMC5844596.
7. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1071–82. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x. PMID: 30848334; PMCID: PMC6469649.
8. Hulshoff J.B., Cuperus F.J.C., de Haas R.J. Mass-Forming. Portal Biliopathy Presenting as Extreme Wall-Thickening of the Common Bile Duct. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 623. DOI: 10.3390/diagnostics10090623. PMID: 32842665; PMCID: PMC7554880.
9. Khan A., Uzoka K., Macdonald S. et al. Portal Biliopathy: A Review of Imaging Features of Nine Patients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2017; 8: 604–17. DOI: 10.4236/ijcm.2017.811057.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/> (accessed 01.03.2023).
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548724/> (accessed 01.03.2023).
12. Lu X., Chang R. Polycythemia Vera. 2022 Apr 28. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32491592.
13. Ramos R., Park Y., Shazad G. et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report. *J Clin Med Res*. 2012; 4(1): 81–4. DOI: 10.4021/jocmr775w. PMID: 22383935; PMCID: PMC3279509.
14. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal Treatment for Patients With Cavernous Transformation of the Portal Vein. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138. PMID: 35402447; PMCID: PMC8987530.
5. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022; 4(2): 4–13. (in Russian).
4. Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Suborceva I.N. et al. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevanij (istinnoj policitemii, jessencial'noj trombocitemii, pervichnogo mielofibroza) (redakcija 2020 g.). *Klinicheskaja onkogematologija*. 2021; 14(2): 262–98. (in Russian).
6. Gebreselassie A., Bukhari M., Awan A. et al. Recurrent Biliary Obstruction Secondary to Portal Biliopathy and the Role of Cholangioscopy: A Case Report [corrected]. *Cureus*. 2018; 10(1): e2046. DOI: 10.7759/cureus.2046. Erratum in: *Cureus*. 2018; 10 (3): 11. PMID: 29541567; PMCID: PMC5844596.
7. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1071–82. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x. PMID: 30848334; PMCID: PMC6469649.
8. Hulshoff J.B., Cuperus F.J.C., de Haas R.J. Mass-Forming Portal Biliopathy Presenting as Extreme Wall-Thickening of the Common Bile Duct. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 623. DOI: 10.3390/diagnostics10090623. PMID: 32842665; PMCID: PMC7554880.
9. Khan A., Uzoka K., Macdonald S. et al. Portal Biliopathy: A Review of Imaging Features of Nine Patients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2017; 8: 604–17. DOI: 10.4236/ijcm.2017.811057.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/> (accessed 01.03.2023).
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548724/> (accessed 01.03.2023).
12. Lu X., Chang R. Polycythemia Vera. 2022 Apr 28. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32491592.
13. Ramos R., Park Y., Shazad G. et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report. *J Clin Med Res*. 2012; 4(1): 81–4. DOI: 10.4021/jocmr775w. PMID: 22383935; PMCID: PMC3279509.
14. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal Treatment for Patients With Cavernous Transformation of the Portal Vein. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138. PMID: 35402447; PMCID: PMC8987530.

REFERENCES

1. Brus T.V., Vasil'ev A.G. Sovremennoe predstavlenie o nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni. [Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease]. *Russian Biomedical Research*. 2020; 5(1): 18–25. (in Russian).
2. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. *Pediatr*. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
3. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1(185): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian).
4. Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Suborceva I.N. et al. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevanij (istinnoj policitemii, jessencial'noj trombocitemii, pervichnogo mielofibroza) (redakcija 2020 g.). *Klinicheskaja onkogematologija*. 2021; 14(2): 262–98. (in Russian).
5. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022; 4(2): 4–13. (in Russian).
6. Gebreselassie A., Bukhari M., Awan A. et al. Recurrent Biliary Obstruction Secondary to Portal Biliopathy and the Role of Cholangioscopy: A Case Report [corrected]. *Cureus*. 2018; 10(1): e2046. DOI: 10.7759/cureus.2046. Erratum in: *Cureus*. 2018; 10 (3): 11. PMID: 29541567; PMCID: PMC5844596.
7. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1071–82. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x. PMID: 30848334; PMCID: PMC6469649.
8. Hulshoff J.B., Cuperus F.J.C., de Haas R.J. Mass-Forming Portal Biliopathy Presenting as Extreme Wall-Thickening of the Common Bile Duct. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(9): 623. DOI: 10.3390/diagnostics10090623. PMID: 32842665; PMCID: PMC7554880.
9. Khan A., Uzoka K., Macdonald S. et al. Portal Biliopathy: A Review of Imaging Features of Nine Patients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2017; 8: 604–17. DOI: 10.4236/ijcm.2017.811057.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/> (accessed 01.03.2023).
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548724/> (accessed 01.03.2023).
12. Lu X., Chang R. Polycythemia Vera. 2022 Apr 28. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32491592.
13. Ramos R., Park Y., Shazad G. et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report. *J Clin Med Res*. 2012; 4(1): 81–4. DOI: 10.4021/jocmr775w. PMID: 22383935; PMCID: PMC3279509.
14. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal Treatment for Patients With Cavernous Transformation of the Portal Vein. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138. PMID: 35402447; PMCID: PMC8987530.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «НА СТЫКЕ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ — 2023»

30–31 МАЯ 2023 ГОДА

ВАЛИДАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕИНВАЗИВНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Барков Илья Юрьевич, Большакова Анна Сергеевна, Трофимов Дмитрий Юрьевич

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

E-mail: i_barkov@oparina4.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неинвазивный пренатальный скрининг; НИПС; НИПТ; NGS; частичные анеуплоидии; субмикроскопические перестройки; редкие аутосомные трисомии; амниоцентез.

ВВЕДЕНИЕ

Неинвазивный пренатальный скрининг (НИПС, НИПТ) — это метод скрининга анеуплоидий, основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери. Минздрав России, а также многие профессиональные ассоциации врачей (Американский колледж акушеров и гинекологов, Американский колледж медицинской генетики и геномики, Общество медицины матери и плода) рекомендуют НИПС в связи с его высокой чувствительностью и специфичностью для выявления частых анеуплоидий (трисомии хромосом 21, 18, 13). Полногеномный подход с применением NGS позволяет провести исследование по всем хромосомам, в том числе дает возможность выявлять частичные анеуплоидии. Отдельные лаборатории указывают на использование такого подхода для скрининга субмикроскопических перестроек. Однако Швартц и соавт. в своем исследовании показали, что подтверждаются только 9,2% микроделетий/микродупликаций при проведении инвазивной диагностики (амниоцентеза и хорионбиопсии). Эти данные согласуются с опытом нашей лаборатории. Мы демонстрируем случай высокого риска микродупликации короткого плеча хромосомы 20 (регион 20p12.2-p11.21) по данным НИПС, проведенного по Московской программе городского здравоохранения. При проведении молекуляр-

ного кариотипирования на ДНК-микроматрицах по амниотической жидкости патогенных микроделетий и микродупликаций не обнаружено. В дальнейшем беременность и роды протекали без особенностей. Катамнез ребенка в возрасте 6 месяцев показал нормальное его физическое и психомоторное развитие. Также в двух наших наблюдениях по данным ультразвукового исследования во II триместре беременности у плодов был установлен диагноз врожденного порока сердца — тетрады Фалло. При проведении НИПС («расширенная панель») в одной из коммерческих лабораторий г. Москвы установлен низкий риск трисомий 21, 18, 13, анеуплоидий половых хромосом и частых микроделеционных синдромов. Однако у новорожденных в связи с особенностями фенотипа проведено молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах, выявлена патогенная микроделеция на длинном плече хромосомы 22, соответствующая синдрому ДиДжорджи.

Другой важный аспект, который хотелось бы затронуть, — это предпочтительное использование амниотической жидкости для валидации положительных результатов НИПС, особенно в случае редких аутосомных трисомий. Последние в большинстве наблюдений встречаются в мозаичной форме и ограничены плацентой, следовательно, возможен благоприятный исход для плода.

В следующем клиническом примере пациентка обратилась на консультацию с результатом хорионбиопсии, проведенной в сторонней лаборатории в связи с высоким риском по комбинированному скринингу I триместра. Кариотип плода: 47,XX,+mar, то есть выявлено наличие добавочной маркерной хромосомы. По данным НИПС, проведенного по желанию пациентки, выявлен высокий риск трисомии по хромосоме 16 у плода. При ультразвуковом исследовании в 16 недель плод соответствовал сроку гестации, аномалий развития выявлено не было. Цитогенетическое исследование амниоцитов и молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах показали нормальные результаты. Девочка родилась в срок с массой менее 3-го перцентиля. Про-

веден молекулярно-цитогенетический анализ клеток плаценты методом FISH, обнаружена трисомия по хромосоме 16 в 100% исследованных клеток. Катамнез ребенка в возрасте 9 месяцев показал нормальное физическое и психомоторное развитие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы отметить, что необходимы дальнейшие исследования для определения места НИПС в скрининге субмикроскопических перестроек, редких аутосомных трисомий. В случае выявления последних и отсутствии аномалий развития у плода по данным ультразвукового исследования мы рекомендуем выжидательную тактику до срока амниоцентеза.

СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОМА У ПАР С БЕСПЛОДИЕМ И ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Капланова Мадина Тамерлановна¹, Галактионова Александра Михайловна¹,
Дорожук Наталья Александровна¹, Потапов Александр Андреевич¹,
Сагайдак Олеся Владимировна¹, Баранова Елена Евгеньевна^{1, 2},
Беленикин Максим Сергеевич¹

¹ ООО «Эвоген». 115191, г. Москва, 4-й Рощинский проезд, д. 20, стр. 5

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: kaplanova@evogenlab.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие неясного генеза; привычное невынашивание беременности; генетические варианты; полногеномное секвенирование; секвенирование по Сэнгеру.

ВВЕДЕНИЕ

Около 10–15% супружеских пар сталкиваются с диагнозом «бесплодие», которому в равной степени могут способствовать как женские, так и мужские факторы [1]. У 10% из них причина бесплодия остается недиагностированной. При этом примерно у 1–5% супружеских пар с установленным диагнозом «бесплодие» на самом деле выявляется привычное невынашивание на ранних сроках беременности, что является распространенным акушерским осложнением, приводящим к значительному экономическому и психологическому бремени для семьи и системы здравоохранения. Известные причины невынашивания беременности включают аутоиммунные, эндокринные факторы, врожденные и приобретенные заболевания органов женской репродуктивной системы, генетические факторы, однако более 50% случаев привычного невынашивания беременности остаются неverified. Вклад генетических причин бесплодия и привычного невынашивания беременности изучен не полностью. Генетические причины могут включать как хромосомные, так и генные нарушения. Полногеномное исследование (WGS) помогает установить ранее неизвестные причины бесплодия и привычного невынашивания беременности и является эффективным методом определения генетических вариантов, являющихся вероятной причиной репродуктивных потерь. WGS — универсальный и объективный метод тестирования, который стал более доступным как в рамках научных проектов, так и с точки зрения клинической практики, за счет сниже-

ния стоимости секвенирования нового поколения в последние годы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести секвенирование генома у пар с диагнозом «бесплодие» и «привычное невынашивание беременности» с целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятными причинами репродуктивных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка к секвенированию и полногеномное секвенирование проведены на платформах DNBseq-G400 и DNBseq-T7 (MGI, Китай) с использованием ПЦР-free протокола, PE150, в соответствии с протоколами производителя. Полученные данные секвенирования были биоинформатически обработаны и интерпретированы специалистами. Найденные в ходе исследования генетические варианты валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено полногеномное секвенирование 146 образцов биологического материала супругов из 73 супружеских пар. По результатам исследования 21 (14,4%) образца биологического материала супругов установлено 28 генетических вариантов, являющихся вероятными причинами репродуктивных потерь, из них:

- 6 (21,4%) патогенных;
- 3 (10,7%) вероятно патогенных;

- 12 (42,9%) с неизвестной клинической значимостью;
- 7 (25%) структурных генетических вариантов.

Среди 73 мужчин из семейных пар с диагнозом «бесплодие» или «привычное невынашивание беременности» у 12 (16,4%) выявлены варианты, ассоциированные с нарушением сперматогенеза.

Среди 73 женщин из семейных пар с диагнозом «бесплодие» или «привычное невынашивание беременности» у 13 (17,8%) выявлены варианты, являющиеся вероятными причинами репродуктивных потерь.

Таким образом, среди семейных пар с диагнозом «бесплодие» или «привычное невынашивание беременности» у 12 (16,4%) мужчин и 13 (17,8%) женщин выявлены варианты, являющиеся вероятной причиной репродуктивных потерь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате обработки и интерпретации данных полногеномного секвенирования были выявлены и классифицированы патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неизвестной клинической значимостью, которые могут стать основой для установления причины репродуктивных неудач и определения дальнейшей тактики при планировании беременности (использование вспомогательных репродуктивных технологий при желании родителей).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена за счет субсидий из бюджета г. Москвы № 01-04-593 от 10.11.2021, № 01-04-731 от 21.12.2022.

ОЦЕНКА НЕФРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ФУМАРАТА НАТРИЯ IN VIVO В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ

Попов Сергей Валерьевич¹, Дунаев Андрей Валерьевич²,
Гусейнов Руслан Гусейнович^{1, 3}, Винокуров Андрей Юрьевич²,
Попов Даниил Юрьевич², Потапова Елена Владимировна²,
Жеребцов Евгений Андреевич², Сивак Константин Владимирович^{1, 4},
Перепелица Виталий Владимирович¹, Буненков Николай Сергеевич^{1, 5},
Садовникова Анастасия Витальевна¹

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева».

302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

⁴ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: rusfa@yandex.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак почки; тепловая ишемия почки; нефропротекция.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям Российской и Европейской ассоциаций урологов, в настоящее время ведущим способом лечения локализованных форм почечно-клеточного рака (ПКР) стадии T1–2 является органосохраняющая операция — резекция почки. В ходе вмешательства чаще всего необходимо пережимать почечные сосуды с созданием тепловой ишемии почки, что может приводить к синдрому ишемии — реперфузии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нефропротекторных свойств фумарата натрия в клеточной линии почечного эпителия в условиях гипоксии и при хирургическом лечении рака почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования гипоксии применяли химическое связывание кислорода 5 мМ ди-тионита в клеточной культуре MDCK без и с добавлением фумарата натрия, а также регистрировали происходящие изменения дыхательной цепи в течение периода времени, сопоставимого с продолжительностью тепловой ишемии почки. Контроль апоптотической гибели клеток культуры осуществляли с исполь-

зованием окрашивания Hoechst 33342. Клиническому исследованию была подвергнута часть пациентов, которая с марта 2014 по февраль 2023 г. находилась на стационарном лечении в Клинической больнице Святителя Луки по поводу ПКР в стадии T1–2. Проанализированы результаты лечения 314 пациентов в возрасте от 49 до 77 лет. С учетом времени тепловой ишемии (15 мин, 15–30 мин и 30–45 мин) и медикаментозного сопровождения (водный 15% раствор натрия фумарата, фуросемид и маннитол) сформировано 5 групп больных, у которых оценивали содержание в сыворотке крови и моче ренального биомаркера NGAL, цистатина С, KIM-1, L-FABP, креатинина. При анализе динамики показателей статистически значимыми считали изменения с уровнем достоверности $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе Prism 8.2 (GraphPad Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На модели гипоксии клеток установлена высокая антигипоксическая и цитопротекторная активность фумарата натрия. Восстанавливаясь на комплексе II дыхательной цепи митохондрий, фумарат выступает в качестве акцептора электронов вместо кислорода и позволяет обеспечивать работу как комплекса I, так и F1-F0-АТФ-синтазы. В присутствии фу-

марата натрия наблюдается плавное снижение митохондриального потенциала, которое не приводит к фатальным последствиям и апоптозу, связанными с переходом комплекса V в инверсный режим и, следовательно, расходом аденозинтрифосфата. В клинических условиях у всех пациентов, независимо от состава медикаментозного сопровождения, в первые 24–72 ч после лапароскопической резекции почки наблюдался пикообразный «взлет» значений всех показателей (за исключением креатинина). Затем следовала регрессия биохимических сдвигов, стремительная в начале процесса и замедленная, растянутая в завершающем периоде. Выраженность нарушений находилась в прямой зависимости от времени тепловой ишемии почки и состава фармакологической защиты. Наилучшее качество нефропротекции получено при использовании фумарата натрия. Например, через 24 ч после 30–45-минутной тепловой ишемии почки уровень s-NGAL был ниже показателя на фоне действия маннитола и фуросемида на 67 и 45% соответственно.

Полученные результаты показали как прямую цитопротекторную *in vitro*, так и нефропротекторную активность фумарата натрия *in vivo*.

Выводы

Анализ автофлюоресценции флавиномононуклеотида, который является коферментом комплекса II дыхательной цепи, подтверждает тот факт, что фумарат натрия выступает как эффективный акцептор электронов, что в условиях гипоксии может обеспечить его существенное защитное действие. Результаты биохимического исследования пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию почки и 15–45-минутную тепловую ишемию почки на фоне действия фумарата натрия, свидетельствуют о высокой нефропротекторной активности фумарата натрия, целесообразности и оправданности его применения при вмешательствах, где необходима тепловая ишемия.

Исследование выполнено при поддержке РНФ в рамках проекта № 21-15-00325.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОМАРКЕРОВ

Попов Сергей Валерьевич¹, Гусейнов Руслан Гусейнович^{1, 2}, Сивак Константин Владимирович^{1, 3}, Перепелица Виталий Владимирович¹, Буненков Николай Сергеевич^{1, 4}, Лелявина Татьяна Александровна¹, Садовникова Анастасия Витальевна¹

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: rusfa@yandex.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое повреждение почек; биомаркеры.

ВВЕДЕНИЕ

Существуют различные методы, позволяющие оценить функцию почек и их повреждение при различных заболеваниях. Проводимые в настоящее время исследования помогают определить место маркеров для диагностики острого повреждения почек (ОПП) интраоперационно или же в раннем послеоперационном периоде больным после хирургической травмы почки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние почечной паренхимы во время ишемии почки с применением биомаркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пережатие почечных сосудов при нефронсберегающих вмешательствах часто является неотъемлемой частью операции, что, в свою очередь, вызывает тепловую ишемию, которая запускает каскад патологических сдвигов, в результате которых развивается гипоксически-реоксигенационная неспецифическая альтерация клеток почечной ткани с таргетным поражением эпителия проксимальных сегментов канальцев нефрона. Ишемическое повреждение нефроцитов является патологическим процессом, заключающимся в развитии патологических и защитно-приспособительных реакций, которые проявляются как комплекс метаболических, функциональных и морфологических нарушений. Общеизвестно, что тяжесть поражения реальной ткани после тепловой ишемии зависит от длительности обескровливания. Соединения, оценка уровня которых в моче и крови прогностически и диагностически позволяют оценить тяжесть нарушений функций почечной ткани, получили общепринятое имя: маркеры острого повреждения почек.

В настоящее время функциональное состояние ренальной ткани определяется на основании количественной биохимической оценки креатинина и мочевины плазмы крови. К сожалению, данные тесты не обладают достаточной специфичностью для определения тяжести ишемических нарушений, а также несостоятельны для оценки острого повреждения почек. Для динамической оценки нюансов течения дисфункции клубочково-канальцевой системы разработаны новые методы оценки более широкого спектра биомаркеров, которые дают больше информации и позволяют динамично оценивать специфику развития клубочково-канальцевой дисфункции. Последние являются высокоспецифичными и чувствительными идентификаторами почечного повреждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Важным направлением лабораторной диагностики повреждений является качественная и количественная оценка биомаркеров острого повреждения почки. При развитии функциональной несостоятельности гломерулярно-тубулярного аппарата почки об этом свидетельствуют соответствующие изменения концентрации креатинина, цистатина-С, ИЛ-18, КИМ-1, липокалина-2, белков, связывающих жирные кислоты, а также ферментов N-ацетил-глюкозаминидазы, глутатион-S-трансферазы, глутамил-транспептидазы, лактат-дегидрогеназы.

ВЫВОДЫ

Анализ определения качественных и количественных изменений маркеров значительно расширяет картину этиологии и патогенеза нарушений, повышает качество прогнозирования, позволяет более точно оценить степень тяжести расстройств, что сможет обеспечивать своевременную коррекцию лечебных мероприятий.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Попов Сергей Валерьевич¹, Гусейнов Руслан Гусейнович^{1, 2},
Сивак Константин Владимирович^{1, 3}, Перепелица Виталий Владимирович¹,
Буненков Николай Сергеевич^{1, 4}, Леявина Татьяна Александровна¹*

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: rusfa@yandex.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы; простатический специфический антиген.

ВВЕДЕНИЕ

На данное время основным показанием для выполнения биопсии предстательной железы является неоднократное повышение в сыворотке крови уровня общего простатического специфического антигена (ПСА). Беря во внимание низкую онкоспецифичность ПСА, существует риск выполнения неоправданных биопсий предстательной железы с возможным рядом осложнений. Определение дополнительных показателей — свободной фракции ПСА, -2проПСА, а также расчет индексов D ПСА, PHI, f/t ПСА — повышают диагностическую ценность ПСА-тестирования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить уровни общего ПСА сыворотки крови, степень соответствия между результатами определения уровня ПСА в периферической крови и выявляемостью злокачественных и доброкачественных изменений простаты при ее первичной биопсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 83 первичных биопсийных исследования. Из них 47 биопсий выполнено на основании повышения сывороточно-

го уровня ПСА и 36 биопсий — на основании расширенного ПСА-тестирования. Проведена оценка частоты выявляемости злокачественных и доброкачественных изменений предстательной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичной биопсии, выполненной в связи с повышением в сыворотке крови уровня общего ПСА, злокачественное перерождение ткани простаты выявлено в 38% случаев. Уровень общего ПСА в сыворотке крови варьирует от 4,3 до 10,2 нг/мл более чем в 53% случаев.

ВЫВОДЫ

Плотность ПСА при морфологически верифицированном раке предстательной железы статистически значимо превышает таковую у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пороговое значение показателя в 87% случаев. Вычисление индекса здоровья простаты и отношения между концентрацией в сыворотке крови свободного и общего ПСА позволяет повысить точность прогнозирования возникновения рака простаты, корректировать показания к биопсии, снизить частоту неоправданных исследований.

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ОПУХОЛЕЙ ПРОСТАТЫ

Попов Сергей Валерьевич¹, Гусейнов Руслан Гусейнович^{1, 2},
Сивак Константин Владимирович^{1, 3}, Перепелица Виталий Владимирович¹,
Буненков Николай Сергеевич^{1, 4}, Лелявина Татьяна Александровна¹

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: rusfa@yandex.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы; иммуногистохимический метод.

ВВЕДЕНИЕ

«Золотым стандартом» верификации диагноза рака предстательной железы является гистологический анализ структурных особенностей простаты. Иммуногистохимический (ИГХ) метод изучения микроморфологической картины заболевания с применением антител клона 34βE12 и моноклональных антител к ядерному белку р63 позволяет, детализируя состояние базального эпителиального слоя железистых структур простаты, подтвердить или опровергнуть наличие аденокарциномы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможности ИГХ-идентификации опухолевых клеток и базального эпителиального слоя железистых структур предстательной железы при подозрении на рак простаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучался биопсийный материал, взятый у 157 больных. Отобранные образцы были разделены на 2 группы. В группу 1 относили образцы ткани простаты, пораженные аденокарциномой (n=81), в группу 2 — образцы здоровой ткани (n=76). В ИГХ-анализе определяли с применением моноклональных антител BioGenex к α-метилацилКоА-рацемазе, ядерному белку р63 и высокомолекулярному цитокератину (антитела клона 34βE12) состояние базального эпителиального слоя желези-

стых структур простаты. В процессе ИГХ-анализа брали во внимание экстенсивность и интенсивность окрашивания для AMACR, 34βE12 и ядерного р63.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При аденокарциноме предстательной железы наблюдается AMACR-положительная реакция малигнизированных клеток и отрицательное реагирование базального эпителия на антитела к р63 и высокомолекулярному цитокератину. Средний возраст пациентов основной группы, у которых при рутинном гистологическом исследовании была верифицирована аденокарцинома предстательной железы, составил 58–85 лет (медиана 67,9 лет). В единичных случаях отмечалось слабое или, более редко, умеренное окрашивание при анализе антител клона 34βE12 и моноклональных антител к р63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуногистохимические исследования с моноклональными антителами к AMACR, р63 и высокомолекулярному цитокератину облегчают выявление формирования разрастаний малигнизированного эпителия простатических желез и утрату базального слоя здоровых эпителиоцитов. Ограниченность специфичности AMACR-теста нивелируется одновременным иммунным реагированием ядерного р63 и высокомолекулярного цитокератина с соответствующими антителами и детализацией вследствие этого состояния базального слоя.

УЧЕТ И АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Попов Сергей Валерьевич¹, Гусейнов Руслан Гусейнович^{1, 2},
Сивак Константин Владимирович^{1, 3}, Перепелица Виталий Владимирович¹,
Буненков Николай Сергеевич^{1, 4}, Лелявина Татьяна Александровна¹*

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: rusfa@yandex.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы; биомаркеры.

ВВЕДЕНИЕ

Большая частота встречаемости рака предстательной железы и несовершенство имеющихся методов его распознавания приводят к гипердиагностике клинически значимых форм, имеющей нежелательные последствия как для пациентов (инвазивные процедуры, длительное лечение с риском осложнений), так и для системы здравоохранения в целом — трудозатраты медицинского персонала, нагрузка на коечный фонд, расходы на лекарственные препараты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение вопроса о дифференцированном назначении терапии с учетом молекулярных особенностей патогенеза, что требует лабораторного анализа новых онкомаркеров клинически значимых форм рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе выполнения проекта будут разработаны лабораторная тест-система для анализа уровней онкомаркеров из семейства микроРНК в различных жидких средах организма и диагностический алгоритм, учитывающий проанализированные уровни микроРНК, что позволит создать персонифицированный подход к малоинвазивной диагностике рака предстательной железы и программам активного наблюдения за пациентами. Проект будет

выполнен на базе СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», в которой функционирует Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий и организована сложная работа на всех этапах исследования: выбор перспективных микроРНК, формирование групп обследуемых лиц, забор биологических образцов, выполнение молекулярно-генетического анализа, статистическая обработка результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование носит прикладной характер. Результаты работы по проекту будут внедрены в диагностическую и лечебную практику Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, а также других лечебных учреждений Санкт-Петербурга и России.

ВЫВОДЫ

Выполнение данного проекта и внедрение его результатов в медицинскую практику улучшит уровень диагностики клинически значимого рака предстательной железы, что приведет к повышению качества жизни населения, а также уменьшению финансовых затрат за счет снижения количества койко-дней, снижения трудозатрат медицинского персонала и суммарных расходов на лекарственные препараты и, таким образом, обеспечит оптимизацию бюджета Санкт-Петербурга при лечении пациентов с раком предстательной железы.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С АНТИОКСИДАНТНЫМ И ЦИТОСТАТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА ЧАСТОТУ АНОМАЛЬНЫХ ГОЛОВОК СПЕРМАТОЗОИДОВ У БЕСПОРОДНЫХ МЫШЕЙ

Розенфельд Светлана Владимировна, Того Екатерина Феликсовна,
Корженевская Марина Анатольевна, Семёнов Константин Николаевич,
Шаройко Владимир Владимирович

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: korgmar@rambler.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: C₆₀-L-аргинин; производные 1,3,5-триазина; цитостатическое и антиоксидантное воздействие; алкилирующие агенты; аномалии головок сперматозоидов.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из значимых проблем современной медицины является лечение онкологических заболеваний. Противоопухолевые препараты должны высокоэффективно разрушать опухолевые клетки, сдерживать их рост и пролиферацию, не оказывая негативного физиологического воздействия на нормальные делящиеся клетки. Создание новых лекарственных препаратов и изучение механизма их влияния повышает эффективность терапии и улучшает прогноз для жизни пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния двух соединений: 1) производного 1,3,5-триазина (5-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола с цитостатическим действием и 2) аддукта фуллерена C₆₀ с L-аргинином с антиоксидантным действием на частоту возникновения аномальных головок сперматозоидов у самцов мышей. Известно, что соединение C₆₀-L-аргинин способно связывать образующиеся в клетках свободные радикалы, а производное 1,3,5-триазина обладает алкилирующим действием на азотистые основания, благодаря чему вызывает повреждения ДНК и запускает в поврежденной клетке апоптоз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

C₆₀-L-аргинин является аминокислотным водорастворимым производным фуллерена C₆₀, способным снижать интенсивность перекисного окисления липидов, а также повышать активность супероксиддисмутазы. Производное 1,3,5-триазина является водораство-

рым соединением из класса этилениминов с алкилирующим действием.

Частоту аномальных головок сперматозоидов (АГС) изучали на одномесечных самцах беспородных мышей. Было сформировано четыре группы мышей, по пять самцов в каждой. Первой группе однократно вводили подкожно по 0,2 мл соединения 1-го производного 1,3,5-триазина в терапевтической дозе, второй группе — подкожно терапевтическую дозу соединения 2 — C₆₀-L-аргинина, третьей контрольной группе подкожно однократно вводили физиологический раствор (NaCl 0,9%) в дозе 0,2 мл, четвертая группа представляла собой интактный контроль без инъекций. Оценку частоты АГС проводили с помощью теста на аномалии головок сперматозоидов согласно общепринятой методике, через 16 дней после введения препаратов. Для каждого животного анализировали по 200 сперматозоидов. В качестве аномалий фиксировали укороченные и удлиненные крючки, а также короткие, нитевидные и аморфные головки сперматозоидов. Статистический анализ полученных данных проводили методом, рекомендованным для сравнения малых выборок, с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота АГС у мышей, получивших инъекцию производного 1,3,5-триазина (соединение 1), составляла 23,51±0,81%, что достоверно отличается от контрольной группы, получившей инъекцию физиологического раствора — 5,20±2,80 %, и от интактного контроля — 1,70±0,23%. Частота АГС у мышей, получивших инъекцию C₆₀-L-аргинина (соединение 2),

составляла $9,35 \pm 1,59\%$, что достоверно отличается от группы, получившей инъекцию соединения 1 и от интактного контроля — $1,70 \pm 0,23\%$, но не имеет достоверного различия с группой, получившей инъекцию физиологического раствора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод о том, что соединение 1 негативно влияет на процесс сперматогенеза у мышей и значи-

тельно повышает частоту аномалий головок сперматозоидов по сравнению с контролем. Повышение частоты АГС после подкожного введения соединения 1 не является результатом стресса от инъекции, поскольку достоверно отличается от обеих групп контроля. Введение C_{60} -L-аргинина (соединения 2) не оказывало позитивного действия на процесс формирования сперматозоидов у самцов мышей. Полученные результаты необходимо учитывать при использовании данных соединений в медицинской практике.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ, СВЯЗАННЫХ С РАЗВИТИЕМ РЕЦЕССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Сотникова Евгения Андреевна¹, Киселева Анна Витальевна¹,
Жарикова Анастасия Александровна^{1, 2}, Раменский Василий Евгеньевич^{1, 2},
Зайченко Мария³, Вяткин Юрий Викторович^{1, 4}, Куценко Владимир Александрович^{1, 5},
Ершова Александра Игоревна¹, Сирко Ольга Петровна¹,
Покровская Мария Сергеевна¹, Драпкина Оксана Михайловна¹,
Мешков Алексей Николаевич^{1, 6, 7, 8}*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», факультет биоинженерии и биоинформатики. 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

³ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)». 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

⁴ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», механико-математический факультет. 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова». 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

⁷ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁸ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

E-mail: sotnikova.evgeniya@gmail.com

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининг носительства; аутосомно-рецессивные заболевания; X-сцепленные заболевания; NGS.

ВВЕДЕНИЕ

Скрининг носительства аутосомного заболевания — медицинское исследование для определения наличия или отсутствия статуса носительства рецессивного заболевания у пары или человека, который не имеет априорно повышенного риска быть носителем на основании личной или семейной истории болезни его или его партнера. Исторически программы скрининга ограничивались определенной этнической группой, в которой заболевание было наиболее распространено. С развитием и удешевлением технологий секвенирования распространение получила концепция расширенного скрининга носительства (expanded carrier screening, ECS), основанная на идее скрининга большего числа заболеваний без учета происхождения. Единые критерии отбора заболеваний для скрининга в настоящий момент отсутствуют. Американской коллегией медицинской генетики и геномики (American College of

Medical Genetics and Genomics, ACMG) были опубликованы рекомендации по скринингу носительства аутосомных и X-сцепленных рецессивных заболеваний, согласно которым скрининг 113 генов должен быть предложен всем беременным или планирующим беременность (Gregg, 2021). Среди критериев включения были тяжесть заболевания, корреляция генотипа с фенотипом, доступность пренатальной диагностики, аналитическая валидность методов скрининга и частота носительства. Частота носительства должна быть не ниже, чем 1/200 для аутосомно-рецессивных и 1/40 000 для X-сцепленных заболеваний хотя бы в одной из субпопуляций, составляющей не менее 1% населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах, рекоменду-

емых ACMG для скрининга носительства рецессивных заболеваний в выборке из 310 человек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 310 условно-здоровых неродственных участников.

Полногеномное секвенирование (n=79) было проведено на приборе Novaseq 6000 (Illumina, США). Полноэкзомное секвенирование (n=231) было проведено на приборе Nextseq 550 или HiSeq 1500 (Illumina, США).

Биоинформатический анализ данных был проведен с помощью специально разработанного пайплайна на основе GATK 3.8 (Ramensky, 2021). Чтения с парными концами были выровнены на геномную последовательность GRCh38. Для аннотации однонуклеотидных вариантов и коротких инделов был использован ENSEMBL Variant Effect Predictor (VEP) v.100, а также ClinVar (2021/01/10) и gnomAD (v2.1.1).

Среди выявленных вариантов были отобраны патогенные и вероятно патогенные, со-

гласно аннотации ClinVar, варианты в 113 генах, рекомендованных ACMG для скрининга носительства рецессивных заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в обеих подвыборках было выявлено 99 носителей 77 патогенных или вероятно патогенных вариантов в 45 генах, в том числе 12 носителей двух и один носитель трех вариантов в разных генах. Частота носителей составила 31,9%. Наибольшее число носителей патогенных или вероятно патогенных вариантов было выявлено в генах *GJB2* (n=18) и *PAH* (n=13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота носительства патогенных или вероятно патогенных вариантов в исследуемой выборке подтверждает актуальность проблемы и необходимость дальнейших исследований, которые позволят оптимизировать выбор генов для скрининга носительства с учетом особенностей российской популяции.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

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

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возмож-

ности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru).

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

чать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

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

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Статья должна иметь: ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по лево-

му краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

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

3. РЕЗЮМЕ (SUMMARY) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной

работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (KEY WORDS). От 3 до 10, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), 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, то в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

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

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic 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&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

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

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее,

и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в 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) Mes-to izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

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

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

Глава из книги

Avtor(y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor(y) Nazvanie knigi (znak tochka) 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', to v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

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

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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

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

Авторефераты

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

Описание Интернет-ресурса

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

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

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения 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 две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают

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

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную

статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним 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.