

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2025, ТОМ 7, № 1

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Юрий Павлович Успенский — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Юлия Александровна Фомных — д.м.н., доцент, Институт медицинского образования НИИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александр Владимирович Шабров — академик РАН, д.м.н., профессор, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Михаил Михайлович Галагудза — член-кор. РАН, д.м.н., профессор, Институт экспериментальной медицины, НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт медицинского образования НИИЦ им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Владимирович Орлов — член-кор. РАН, д.м.н., профессор, НИИ Медицинской приматологии РАН (г. Сочи, Российская Федерация)

Александр Николаевич Суворов — член-кор. РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рауф Марсуд оглы Агаев — д.м.н., профессор, Научный центр хирургии имени академика М.А. Топчибашова (г. Баку, Азербайджан)

Манимोजиян Арумугам — к.м.н., доцент, Копенгагенский университет (г. Копенгаген, Дания)

Мария-Элизабетта Бальдассаре — к.м.н., доцент, Университета Бари (г. Бари, Италия)

Роза Рахимовна Бектаева — д.м.н., профессор, Медицинский университет Астаны (г. Астана, Казахстан)

Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Юрьевич Бутко — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Кхин Маунг Вин — д.м.н., профессор, Янгонский центр гастроэнтерологии и печени (г. Янгон, Мьянма)

Ирина Владиславовна Вологодина — д.м.н., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Александрович Воложанин — д.м.н., профессор, Городская больница № 40 Курортного района (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Валерий Ремирович Гольцов — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ирина Анатольевна Горбачева — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Северин Вячеславович Гречаный — д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Марина Сергеевна Григорович — д.м.н., доцент, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Российская Федерация)

Маргарита Михайловна Гурова — д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Владимирович Дударенко — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рецензируемый научно-практический журнал University Therapeutic Journal (Университетский терапевтический вестник)

Основан в 2019 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2713-1912 (Print)

ISSN 2713-1920 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

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

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

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

Журнал 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).

Электронная версия <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>
<http://elibrary.ru>

Проект-макет: Титова Л.А.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Кривоносилова К.В.
Верстка: Варламова И.Н.

Адрес редакции:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская ул., д. 2,
Тел./факс: (812) 295-31-55.

Статьи просьба направлять по адресу: tervestnik@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 25,5.
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Заказ 15. Дата выхода 27.03.2025.

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

- Юрий Владимирович Егай** — к.м.н., Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Елена Игоревна Ермоленко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский университет, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Дмитрий Владимирович Захаров** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Лариса Арсентьевна Звенигородская** — д.м.н., профессор, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова (г. Москва, Российская Федерация)
- Дмитрий Дмитриевич Зотов** — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Вадим Александрович Зубарев** — к.м.н., доцент, Университет «Реавиз» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Сергей Витальевич Иванов** — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Владимир Анатольевич Исаков** — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Таркан Каракан** — д.м.н., профессор, Университет Гази (г. Анкара, Турция)
- Александр Михайлович Королюк** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Николай Юрьевич Коханенко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Марцис Лея** — д.м.н., профессор, Институт клинической и профилактической медицины, Латвийский университет (г. Рига, Латвия)
- Арман Лоусон** — д.м.н., профессор, Международный университет фундаментального обучения (г. Париж, Франция)
- Алла Викторовна Лысенко** — д.б.н., профессор, Южный федеральный университет (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
- Зилола Фархадовна Мавлянова** — д.м.н., доцент, Самаркандский государственный медицинский университет (г. Самарканд, Узбекистан)
- Сабир Насрединович Мехтиев** — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Валерий Николаевич Минеев** — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Игорь Борисович Михайлов** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Виктор Степанович Мякотных** — д.м.н., профессор, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Российская Федерация)
- Кямаля Низамитдиновна Наджафова** — к.м.н., Институт медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Ярон Нив** — д.м.н., профессор, Университет внутренней медицины Ариэля (г. Ариэль, Израиль)
- Игорь Геннадиевич Никитин** — д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Российская Федерация)
- Валерия Павловна Новикова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Андрей Григорьевич Обрезан** — д.м.н., профессор, Международная клиника СОГАЗ, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Яна Артуровна Орлова** — д.м.н., профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (г. Москва, Российская Федерация)
- Михаил Алексеевич Осадчук** — д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)
- Марина Федоровна Осипенко** — д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Российская Федерация)
- Ольга Александровна Осипова** — д.м.н., профессор, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (г. Белгород, Российская Федерация)
- Чавдар Савов Павлов** — д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, Российская Федерация)
- Сергей Викторович Петров** — д.м.н., профессор, Елизаветинская больница (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Сергей Иванович Пиманов** — д.м.н., профессор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (г. Витебск, Беларусь)
- Александр Олегович Поздняк** — д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия (г. Казань, Российская Федерация)
- Мария Олеговна Ревнова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Расул Рустамович Садыков** — д.м.н., профессор, Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)
- Рафик Галимзянович Сайфутдинов** — академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия (г. Казань, Российская Федерация)
- Алексей Андреевич Самсонов** — д.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Российская Федерация)
- Наталья Николаевна Смирнова** — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Раиса Ивановна Стрюк** — д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Российская Федерация)
- Галина Анатольевна Сулова** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Васильевич Ткачев** — д.м.н., профессор, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
- Вадим Витальевич Тыренко** — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Виктор Николаевич Федоренко** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Игорь Евгеньевич Хорошилов** — д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Лидия Павловна Хорошинина** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Михаил Александрович Шевяков** — д.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Константин Александрович Шемеровский** — д.м.н., Санкт-Петербургский медико-социальный институт (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Юрий Викторович Шубик** — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Семенович Эйберман** — д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет (г. Саратов, Российская Федерация)

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2025, Volume 7, N 1

Scientific and practical journal

HEAD EDITOR

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Institute of Medical Education Almazov National Medical
Research Centre, Saint Petersburg State Pediatric Medical
University (Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Alexandr V. Shabrov — Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Mikhail M. Galagudza — Corresponding member of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Experimental Medicine, NIO
microcirculation and myocardial metabolism, Institute of Medical
Education Almazov National Medical Research Centre
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey V. Orlov — Corresponding member of the RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor, Research Institute of Medical Primatology of the RAS
(Sochi, Russian Federation)

Alexandr N. Suvorov — Corresponding member of the RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University,
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Rauf M. Aghayev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Center
of Surgery named after Academician M.A. Topchibashov (Baku,
Azerbaijan)

Manimozhiyan Arumugam — Cand. Sci. (Med.),
Assoc. Professor, University of Copenhagen
(Copenhagen, Denmark)

Mariaelisabetta Baldassare — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
University of Bari (Bari, Italy)

Roza R. Bektaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Alexandr N. Bogdanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy Yu. Butko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Khin Maung Win — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Chairman of Yangon GI and Liver Center
(Yangon, Myanmar)

Irina V. Volodgina — Dr. Sci. (Med.), Russian Scientific Center
of Radiology and Surgical Technologies
named after Academician A.M. Granov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy A. Volozhanin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
City Hospital No. 40 of the Kurortny District
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey S. Galenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Valeriy R. Gol'tsov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Irina A. Gorbacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Severin V. Grechaniy — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Marina S. Grigorovich — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Kirov State Medical University (Kirov, Russian Federation)

Margarita M. Gurova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey V. Dudarenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Honored Doctor of the RF, All-Russian Center for Emergency
and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov
of the Ministry of Emergency Situations of Russia
(Saint Petersburg, Russian Federation)

**Peer-reviewed scientific
and practical journal
University Therapeutic Journal**

**Founded in 2019
in Saint Petersburg.**

ISSN 2713-1912 (Print)

ISSN 2713-1920 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education
“Saint Petersburg State Pediatric Medical
University” of the Ministry of Health
of the Russian Federation
(Address: 2 Lithuania, Saint Petersburg
194100 Russian Federation)
NOI Foundation “Healthy Children —
the Future of the Country”
(Address: 31, bldg. 2, apt. 53
Parashyutnaya str., Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision
of Communications,
Information Technology,
and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N FS77-76938
from October 09, 2019

*The Journal is in the List of the leading
academic journals and publications
of the Supreme Examination Board
(VAK) publishing the results
of doctorate theses
(Order N 239-r
from 25.05.2022).*

Electronic version:
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>;
<http://elibrary.ru>

Layout project: Titova L.A.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivonosikova K.V.

Layout: Varlamova I.N.

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100,
Russian Federation.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

Please send articles to:

tervestnik@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 25,5.
Circulation 100. Distributed for free.
The original layout is made Saint Petersburg
State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Lithuania,
Saint Petersburg
194100 Russian Federation.
Order 15. Release date 27.03.2025.

**Full or partial reproduction of materials
contained in this publication is permitted
only with the written permission of
the editors. A reference to the journal
“University Therapeutic Journal” is
required.**

- Yuriy V. Egai** — Cand. Sci. (Med.), Hospital for war veterans, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Elena I. Ermolenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Dmitriy V. Zakharov** — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Larisa A. Zvenigorodskaya** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russian Federation)
- Dmitriy D. Zotov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Vadim A. Zubarev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, University “Reaviz” (St. Petersburg, Russian Federation)
- Sergey V. Ivanov** — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Vladimir A. Isakov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Tarkan Karakan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Gazi University (Ankara, Turkey)
- Alexandr M. Korolyuk** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Nikolay Yu. Kokhanenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Marcis Leja** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical and Preventive Medicine, University of Latvia (Riga, Latvia)
- Arman Lawson** — Dr. Sci. (Med.), Professor, International University of Fundamental Studies (Paris, France)
- Alla V. Lysenko** — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Southern Federal University (Rostov-on-Don, Russian Federation)
- Zilola F. Mavlyanova** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)
- Sabir N. Mekhtiev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Valeriy N. Mineev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Igor B. Mikhaylov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Victor S. Myakotnykh** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russian Federation)
- Kyamala N. Nadzhafova** — Cand. Sci. (Med.), Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yaron Niv** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Internal Medicine Ariel University (Ariel, Israel)
- Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation)
- Valeria P. Novikova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Andrey G. Obrezan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, International Clinic SOGAZ, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yana A. Orlova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation)
- Mikhail A. Osadchuk** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
- Marina F. Osipenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation)
- Olga A. Osipova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Belgorod State National Research University (Belgorod, Russian Federation)
- Chavdar Savov Pavlov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
- Sergey V. Petrov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Elizabethan Hospital (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Sergey I. Pimanov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University (Vitebsk, Belarus)
- Alexander O. Pozdnyak** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical Academy (Kazan, Russian Federation)
- Maria O. Revnova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Rasul R. Sadykov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
- Rafik G. Sayfutdinov** — Academician of the EA AMS, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Higher School of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical Academy (Kazan, Russian Federation)
- Alexey A. Samsonov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)
- Natalia N. Smirnova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Raisa I. Stryuk** — Dr. Sci. (Med.), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)
- Galina A. Suslova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexandr V. Tkachev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)
- Vadim V. Tyrenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Victor N. Fedorets** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Igor E. Khoroshilov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Lidiya P. Khoroshinina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Mikhail A. Shevyakov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Konstantin A. Shemerovskiy** — Dr. Sci. (Med.), Saint Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Yuriy V. Shubik** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexandr S. Eyberman** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Д.О. Иванов, О.В. Лисовский, И.А. Лисица,
Д.Г. Валиахметова, С.Ю. Ускова,
В.Л. Грицинская*

Оценка и самооценка нутритивного статуса подростков 15–17 лет в Санкт-Петербурге 7

ОБЗОРЫ

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

Влияние сопутствующих онкологических заболеваний на течение и летальность COVID-19... 14

*Н.Ю. Коханенко, Т.Ш. Моргошия,
Л.Г. Шенгелия, Л.З. Гурика, А.А. Кашинцев,
Ю.В. Радионов, С.А. Данилов, Ю.В. Гребцов,
О.Г. Вавилова, А.В. Глебова, Е.В. Липская*

Исторические аспекты хирургии острого панкреатита: от истоков до современности 26

Е.С. Процак, Ю.Ю. Борщев, М.М. Галагудза

Влияние фактора некроза опухолей α на сердечно-сосудистую систему: механизмы действия и терапевтические подходы 36

Н.А. Иманвердиева

Роль факторов роста в развитии различных заболеваний 49

*К.Н. Наджафова, Я.В. Соусова, Ю.А. Фоминых,
А.М. Майорова, Д.Е. Сурина, Р.Р. Наджафов*

Пищевые аддикции: нейробиология эмоционального питания 59

А.С. Галенко, С.Р. Ахмедов, С.Х. Мамаджонова

Исторические аспекты лечения артериальной гипертензии 76

*Д.Ю. Лакомова, Е.И. Краснова,
Л.А. Дерюгина, И.В. Горемыкин*

Частные вопросы фетальной хирургии 86

*А.А. Кучай, А.Н. Липин, К.Л. Козлов,
Н.Н. Груздев, Г.Ш. Кучай, А.А. Шугаров*

Особенности патогенетических механизмов развития атеросклероза и старения 96

*В.В. Кирьянова, Г.А. Сулова, В.М. Сулов,
О.В. Булина, Е.В. Петрова, А.Ю. Крившенко,
В.Ю. Плисецкая, А.В. Мороз*

Физические факторы в комплексном лечении соматоформной вегетативной дисфункции у детей с дискинезией желчного пузыря 116

EDITORIAL

*D.O. Ivanov, O.V. Lisovskii, I.A. Lisitsa,
D.G. Valiakhmetova, S.Yu. Uskova,
V.L. Gritsinskaya*

Assessment and self-assessment of nutritional status of adolescents 15–17 years old in Saint Petersburg ... 7

REVIEWS

*A.M. Sarana, S.G. Shcherbak, D.A. Vologzhanin,
A.S. Golota, S.V. Kadin, T.A. Kamilova*

Influence of concomitant oncological diseases on the severity and mortality of COVID-19 14

*N.Yu. Kohanenko, T.Sh. Morgoshiya,
L.G. Shengelia, L.Z. Gurtzkaya, A.A. Kashintsev,
Yu.V. Radionov, S.A. Danilov, Yu.V. Grebtsov,
O.G. Vavilova, A.V. Glebova, E.V. Lipskaya*

Historical aspects of surgery for acute pancreatitis: from origins to the present 26

E.S. Protsak, Yu.Yu. Borshchev, M.M. Galagudza

Influence of tumor necrosis factor α on the cardiovascular system: mechanisms of action and therapeutic approaches 36

N.A. Imanverdiyeva

The role of growth factors in the development of various diseases 49

*K.N. Nadzhafova, Ya.V. Sousova, Yu.A. Fominikh,
A.M. Mayorova, D.E. Surina, R.R. Nadzhafov*

Food addiction: neurobiology of emotional eating 59

A.S. Galenko, S.R. Akhmedov, S.H. Mamadjonova

Historical aspects of the treatment of arterial hypertension 76

*D.Yu. Lakomova, E.I. Krasnova,
L.A. Derjugina, I.V. Goremykin*

Particular issues of fetal surgery 86

*A.A. Kuchay, A.N. Lipin, K.L. Kozlov,
N.N. Gruzdev, G.Sh. Kuchay, A.A. Shugarov*

Peculiarities of pathogenic mechanisms of atherosclerosis and aging 96

*V.V. Kiryanova, G.A. Suslova, V.M. Suslov,
O.V. Bulina, E.V. Petrova, A.Yu. Krivshenko,
V.Yu. Plisetskaya, A.V. Moroz*

Physical factors in complex treatment of somatoform autonomic dysfunction in children with gallbladder dyskinesia 116

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.О. Поздняк, О.С. Елсукова, Е.А. Никитина
 Медикаментозная коррекция факторов
 прогрессирования неалкогольной жировой
 болезни печени у пациентов с сахарным
 диабетом 2-го типа и ожирением130

*А.В. Кошчев, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова,
 А.Д. Гаркави, Е.В. Снимщикова,
 Ю.В. Аксенова, В.В. Слюсарева, Р.Р. Наджафов*
 Ранние и отдаленные исходы холецистэктомии138

Н.М. Агарков, А.Е. Копылов, В.В. Аксенов
 Снижение инструментальной функциональной
 активности пациентов с саркопеническим
 ожирением и возраст-ассоциированной
 патологией органа зрения146

*И.В. Колтунцева, А.В. Емельянова,
 М.М. Алимов, А.С. Шичкин, Е.В. Каприор,
 Л.В. Сахно, С.В. Баирова, М.О. Ревнова,
 К.В. Штернлихт*
 Особенности клинической картины
 дебюта сахарного диабета
 1-го типа у детей разных возрастных групп..... 154

О.Г. Горячева, М.А. Зубарев, А.С. Горячев
 Портрет фенотипа пациента с хронической
 сердечной недостаточностью, инфицированного
 вирусом иммунодефицита человека164

С.А. Алиева, И.Г. Никитин, И.В. Васильева
 Клинико-лабораторная характеристика течения
 COVID-19 у госпитализированных пациентов
 с неалкогольной жировой болезнью печени 174

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.Д. Русева, И.А. Соловьев, В.В. Зеленин,
 М.Д. Ханевич, О.В. Маслянюк,
 М.М. Тлехугова, А.Ш. Каюмова*
 Хирургическое лечение пациента с острым
 нарушением мезентериального кровообращения
 с использованием аорто-верхнебрыжеечного
 шунтирования аутовеной.....185

*Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых,
 А.Р. Кацына, А.А. Гнутов, Д.Х. Галустян*
 Клинический случай лекарственного
 поражения печени 190

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....198

ORIGINAL PAPERS

A.O. Pozdnjak, O.S. Elskova, E.A. Nikitina
 Drug correction of progression factors
 of non-alcoholic fatty liver disease
 in patients with type 2 diabetes
 and obesity130

*A.V. Koshcheev, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova,
 A.D. Garkavi, E.V. Snimshchikova,
 Yu.V. Aksenova, V.V. Slyusareva, R.R. Nadzhafov*
 Early and long-term outcomes of cholecystectomy ...138

N.M. Agarkov, A.E. Kopylov, V.V. Aksenov
 Reduction of instrumental functional activity
 in patients with sarcopenic obesity
 and age-associated pathology of the organ
 of vision.....146

*I.V. Koltunceva, A.V. Emelianova,
 M.M. Alimov, A.S. Shichkin, E.V. Kaprior,
 L.V. Sakhno, S.V. Bairova, M.O. Revnova,
 K.V. Sternlicht*
 Features of the clinical picture
 of the onset of type 1 diabetes mellitus
 in children of different age groups..... 154

O.G. Goryacheva, M.A. Zubarev, A.S. Goryachev
 Portrait of the phenotype of a patient
 with chronic heart failure infected
 by human immunodeficiency virus164

S.A. Alieva, I.G. Nikitin, I.V. Vasilyeva
 Clinical and laboratory characteristics of the course
 of COVID-19 in hospitalized patients
 with non-alcoholic fatty liver disease 174

CLINICAL CASE

*A.D. Ruseva, I.A. Soloviev, V.V. Zelenin,
 M.D. Khanevich, O.V. Maslyanyuk,
 M.M. Tlekhugova, A.Sh. Kayumova*
 Surgical treatment of a patient with acute
 mesenteric circulatory disorder using
 aorto-upper mesenteric bypass
 surgery185

*Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh,
 A.R. Katsyna, A.A. Gnutov, D.K. Galustyan*
 A clinical case of drug-induced liver
 damage 190

INFORMATION

Rules for authors198

УДК 616-053.5-071.3+303.621.322+159.9.072+612.395
DOI: 10.56871/UTJ.2025.40.62.001

ОЦЕНКА И САМООЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ 15–17 ЛЕТ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© Дмитрий Олегович Иванов, Олег Валентинович Лисовский,
Иван Александрович Лисица, Дарья Григорьевна Валиахметова,
Светлана Юрьевна Ускова, Вера Людвиговна Грицинская

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

Контактная информация: Олег Валентинович Лисовский — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей
медицинской практики. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>
SPIN: 7510-5554

Для цитирования: Иванов Д.О., Лисовский О.В., Лисица И.А., Валиахметова Д.Г., Ускова С.Ю., Грицинская В.Л.
Оценка и самооценка нутритивного статуса подростков 15–17 лет в Санкт-Петербурге. University Therapeutic
Journal. 2025;7(1):7–13. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.40.62.001>

Поступила: 19.09.2024

Одобрена: 11.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Мониторинг физического развития и самооценки нутритивного статуса подростков позволяет выявить наиболее значимые факторы, влияющие на сохранение здоровья подрастающего поколения. **Цель исследования** — дать оценку нутритивного статуса и объективности его восприятия подростками в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Представлены данные обследования 423 старших школьников в возрасте от 15 до 17 лет. Исследование включало соматометрию, оценку массо-ростового индекса по WHO Growth Reference 2007 и анкетирование, позволяющее охарактеризовать телосложение, удовлетворенность формами тела, приверженность к активному образу жизни. **Результаты.** Оптимальное соотношение длины и массы тела у девушек регистрировали чаще (72,1%), чем у юношей (57,7%). У лиц женского пола преобладали отклонения, обусловленные дефицитом массы тела; у представителей мужского пола — недостаточность массы тела и избыточный вес встречались одинаково часто. Свое тело избыточно полным считают 23,1% девушек, хотя объективно избыточную массу имеют только 8,7% респондентов. Доля юношей, считающих себя полными, практически совпала с числом подростков с высоким показателем массо-ростового индекса. Применяют меры по коррекции массы тела 14,5% девушек и 3,9% юношей. **Выводы.** Самооценка нутритивного статуса школьниками существенно отличается от объективной характеристики, проведенной нами. Поведение, направленное на коррекцию веса в большей степени характерно для лиц женского пола, чем для ровесников мужского пола; однако общая доля школьников, следящих за массой тела ниже, чем рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения уровень.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, школьники, физическое развитие, нутритивный статус, самооценка телосложения

ASSESSMENT AND SELF-ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS OF ADOLESCENTS 15–17 YEARS OLD IN SAINT PETERSBURG

© *Dmitry O. Ivanov, Oleg V. Lisovskii, Ivan A. Lisitsa, Daria G. Valiakhmetova, Svetlana Yu. Uskova, Vera L. Gritsinskaya*

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

Contact information: Oleg V. Lisovskii — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X> SPIN: 7510-5554

For citation: Ivanov DO, Lisovskii OV, Lisitsa IA, Valiakhmetova DG, Uskova SYu, Gritsinskaya VL. Screening the nutritive status of the hospitalized child: a review of the literature. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):7–13. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.40.62.001>

Received: 19.09.2024

Revised: 11.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. Monitoring the physical development and self-assessment of the nutritional status of adolescents allows us to identify the most significant factors influencing the preservation of the health of the younger generation. **Purpose of the study:** to assess the nutritional status and the objectivity of its perception by adolescents in Saint Petersburg. **Materials and methods.** Data from a survey of 423 senior schoolchildren aged 15 to 17 years are presented. The study included somatometry, assessment of the weight-height index according to the “WHO Growth Reference 2007” and a questionnaire to characterize the physique, satisfaction with body shape, and commitment to an active lifestyle. **Results.** The optimal ratio of length and body weight was recorded more often in girls (72.1%) than in boys (57.7%). In females, deviations due to underweight predominated; among males, underweight and overweight were equally common. 23.1% of girls consider their bodies to be overweight, although only 8.7% of respondents are objectively overweight. The proportion of young men who consider themselves overweight practically coincided with the number of adolescents with a high mass-height index. 14.5% of girls and 3.9% of boys take measures to correct body weight. **Conclusions.** Self-assessment of nutritional status by schoolchildren differs significantly from the objective characteristics carried out by us. Behavior aimed at weight correction is more typical for females than for male peers; however, the overall proportion of schoolchildren watching their weight is lower than the WHO recommended level.

KEYWORDS: teenagers, schoolchildren, physical development, nutritional status, self-esteem of physique

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность нерационального питания и обусловленных им патологических состояний, несмотря на значительные усилия системы здравоохранения, не имеет устойчивой тенденции к стабилизации и снижению в большинстве стран [1, 2]. Ряд исследований, проведенных в России, выявили высокий уровень отклонений в физическом развитии детей и подростков [3]. Многочисленные факторы, ассоциированные с питанием, уровнем физической активности, интенсивностью учебной нагрузки способны вызвать отклонения в нутритивном статусе подрастающего поколения [4–9]. Важную роль в поддержании оптимального соотношения мас-

сы и длины тела играют объективное восприятие своего телосложения, мотивированность к рационализации питания, режима дня, чередованию умственной и физической нагрузки [10–13]. Мониторинг физического развития и самооценки нутритивного статуса позволяет выявить наиболее значимые факторы, влияющие на сохранение здоровья подростков [14, 15]. Учитывая данное обстоятельство, мы провели обследование подростков, проживающих в мегаполисе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку нутритивного статуса и объективности его восприятия подростками в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кросс-секционном обсервационном исследовании приняли участие 423 (319 лиц женского и 104 — мужского пола) учащихся старших классов двух средних общеобразовательных школ Санкт-Петербурга в возрасте от 15 до 17 лет. Все учащиеся письменно подтвердили согласие на участие в исследовании, включавшее соматометрию (рост стоя и масса тела) и интервьюирование с помощью специально разработанной анкеты. Соматометрическая часть исследования проведена во время медицинского осмотра в начале учебного года на оборудовании, прошедшем метрологическую поверку. Для интервьюирования использовали сервис «Яндекс.Формы».

При оценке нутритивного статуса мы руководствовались методикой WHO Growth Reference 2007 и программой WHO AnthroPlus (антропометрический калькулятор) [10, 11]. В зависимости от соответствия значения массо-ростового индекса (индекс массы тела, body mass index — BMI) нормативам центильной шкалы выделены следующие варианты: оптимальный нутритивный статус (ОНС; 15–85-й перцентили), пониженное питание (ПП; 15–5-й перцентили), недостаточность питания (НП; ниже 5-го перцентилья), избыточная масса тела (ИзМТ; 85–95-й перцентили); ожирение (Ож) регистрировалось при превышении значения BMI показателей 95-го перцентилья.

При интервьюировании подросткам предлагали самостоятельно дать характеристику своему телосложению, выразить степень удовлетворенности весом и формой тела; отметить применение диеты и/или других способов для регулирования массы тела.

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной

статистики с помощью прикладных программ STATISTICA v.10.0, StatSoft, США. Полученные показатели представлены в виде P [ДИ]%, где P — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Значимость межгрупповых различий признаков проводилась с использованием χ^2 -критерия Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные ранее исследования в Санкт-Петербурге показали, что значительная часть подростков мегаполиса имеют отклонения в нутритивном статусе как за счет дефицита, так и избыточной массы тела [16–18]. Распределение школьников, принявших участие в нашем исследовании, по вариантам нутритивного статуса представлено в таблице 1. У большинства учащихся отмечено соответствие массы тела их росту стоя, ОНС чаще регистрировался у девушек, чем у юношей ($p=0,006$). Недостаточность питания отмечалась чаще у юношей, чем у ровесниц ($p=0,04$), причем уровень НП выше, чем рекомендуемый Организацией Объединенных Наций (ООН) к достижению в 2025 г. [2]. Пониженное питание одинаково часто отмечалось в обеих гендерных группах. Полученные нами данные согласуются с результатами метаанализа исследований, проведенных в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья [19]. В группе лиц мужского пола чаще регистрировалась ИзМТ ($p=0,02$) и ожирение, чем у девушек, что совпадает с данными других исследований. Однако следует отметить, что участники нашего исследования реже имели значения BMI, соответствующие ожирению, чем подростки, обследованные другими авторами [20, 21].

Таблица 1

Характеристика нутритивного статуса подростков (% , [95%ДИ])

Table 1

Characteristics of the nutritional status of adolescents (% , [95%CI])

Нутритивный статус / Nutritional status	Девушки / Girls n=319	Юноши / Young men n=104	Всего / Total n=423	Примечание / Note
НП / M	1,9 [1,3–2,5]	5,7 [3,4–8,0]	2,8 [2,1–3,6]	$P=0,04; \chi^2=4,3$
ПП / RN	16,3 [14,4–18,3]	16,3 [12,7–19,9]	16,3 [14,5–18,1]	
ОНС / ONS	72,1 [69,6–74,6]	57,7 [52,9–62,5]	68,5 [66,3–70,7]	$P=0,006; \chi^2=7,5$
ИзМТ / OW	8,1 [6,7–9,6]	16,3 [12,7–19,9]	10,2 [8,6–11,7]	$P=0,02; \chi^2=5,7$
Ож / O	1,6 [0,9–2,3]	4,0 [2,1–5,9]	2,2 [1,5–2,9]	

Примечание: НП — недостаточность питания; ПП — пониженное питание; ОНС — оптимальный нутритивный статус; ИзМТ — избыточная масса тела; Ож — ожирение.

Note: M — malnutrition; RN — reduced nutrition; ONS — optimal nutritional status; OW — overweight; O — obesity.

Мы проанализировали варианты восприятия школьниками своего тела по степени упитанности, данные представлены в таблице 2. Большинство подростков оценивали свое телосложение как нормальное; девушки несколько чаще, чем юноши, но разница показателей не имеет статистической значимости. В группе девушек 23,1% респондентов считали себя «полными» и «очень полными», хотя только у 8,7% участниц исследования значение ВМІ было выше средних нормативов. Количество юношей, считающих себя «полными», практически совпало с долей подростков с ИзМТ и ожирением. Несмотря на то, что у 4% юношей выявлено ожирение, «очень полным» свое тело никто не считает. Доля и девушек, и юношей, считающими себя «худыми» и «очень худыми», ниже, чем доля школьников с недостаточностью питания и пониженным питанием по показателям ВМІ. Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов [13, 22].

Очень важным показателем для подростков является удовлетворенность весом своего тела. Большинство респондентов (35,5%) относились нейтрально и еще 31,0% школьников были довольны массой тела, данные представлены в таблице 3. Практически 1/3 респондентов «недовольны» и «очень недо-

вольны» массой своего тела; чаще недовольны юноши, но разница показателей не имеет статистической значимости.

Характеристика удовлетворенности формой своего тела представлена в таблице 4. Нейтральное отношение к форме тела отмечают 35,5% участников исследования; довольны своим телосложением 31,0% подростков; разницы показателей в зависимости от пола не выявлено. Также одинаковое количество лиц женского и мужского пола были «недовольны» и «очень недовольны» формой тела, они составили 33,5% всех респондентов.

Разное решение проблемы неудовлетворенности своим весом продемонстрировали участники исследования, данные показаны в таблице 5. Юноши считают, что их вес нормальный и не предпринимают никаких усилий для коррекции массы тела чаще, чем девушки ($p=0,003$). Изменить (снизить) массу тела хотели бы 40,1% школьников, но не готовы корректировать питание и/или физическую нагрузку. Придерживаются диеты и/или занимаются дополнительно физическими упражнениями девушки чаще, чем их сверстники мужского пола ($p=0,005$). Наши результаты согласуются с данными публикаций, в которых также указывается, что доля подростков,

Таблица 2

Распределение школьников по вариантам восприятия своего тела (% [95%ДИ])

Table 2

Distribution of schoolchildren according to their body perception options (% [95%CI])

Восприятие тела / Perception of your body	Девушки / Girls n=319	Юноши / Young men n=104	Всего / Total n=423	Примечание / Note
Очень худое / Very thin	1,4 [0,6–2,2]	7,8 [5,2–10,4]	3,4 [2,4–4,5]	$P=0,003$; $\chi^2=8,9$
Худое / Thin	7,3 [5,6–9,0]	7,8 [5,2–10,4]	7,4 [6,0–8,8]	–
Нормальное / Normal	68,2 [65,1–71,3]	64,7 [60,0–69,4]	67,1 [64,5–69,7]	–
Полное / Portly	20,0 [17,3–22,7]	19,7 [15,7–23,6]	19,9 [17,7–22,1]	–
Очень полное / Very portly	3,1 [2,0–4,2]	0	2,2 [1,4–3,0]	–

Таблица 3

Распределение школьников по удовлетворенности весом своего тела (% [95%ДИ])

Table 3

Distribution of schoolchildren by satisfaction with their body weight (% [95%CI])

Отношение к весу своего тела / Attitude towards your body weight	Девушки / Girls n=319	Юноши / Young men n=104	Всего / Total n=423
Очень недоволен / Very dissatisfied	5,4 [3,9–6,9]	5,9 [3,6–8,2]	5,6 [4,3–6,9]
Недоволен / Dissatisfied	23,6 [20,7–26,5]	29,4 [24,9–33,8]	25,5 [23,1–27,9]
Доволен / Happy	26,8 [24,1–29,6]	21,6 [17,7–25,6]	25,1 [22,7–27,5]
Нейтральное отношение / Neutral attitude	44,2 [40,9–47,5]	43,1 [38,3–47,9]	43,8 [41,1–46,5]

Таблица 4

Распределение школьников по удовлетворенности формой своего тела (% [95%ДИ])

Table 4

Distribution of schoolchildren's satisfaction with their body shape (% [95%CI])

Отношение к форме тела / Attitude towards the shape of body	Девушки / Girls n=319	Юноши / Young men n=104	Всего / Total n=423
Очень недоволен / Very dissatisfied	5,9 [4,3–7,5]	5,9 [3,6–8,2]	5,9 [4,6–7,2]
Недоволен / Dissatisfied	27,7 [24,7–30,6]	27,5 [23,1–33,7]	27,6 [25,1–29,7]
Доволен / Happy	30,0 [26,9–33,1]	33,3 [26,7–39,9]	31,0 [28,4–33,6]
Нейтральное отношение / Neutral attitude	36,4 [33,2–39,6]	33,3 [26,7–39,9]	35,5 [32,9–38,1]

Таблица 5

Распределение школьников по вариантам коррекции массы тела (% [95%ДИ])

Table 5

Distribution of schoolchildren by options for body weight correction (% [95%CI])

Проведение коррекции / Carrying out correction	Девушки / Girls n=319	Юноши / Young men n=104	Всего / Total n=423	Примечание/ Note
Нет, вес нормальный / No, normal weight	43,2 [39,9–46,5]	60,8 [56,2–65,4]	48,7 [45,9–51,5]	P=0,003; $\chi^2=8,6$
Нет, но хочу снизить вес / No, but I want to lose weight	42,3 [39,0–45,6]	35,3 [30,6–40,0]	40,1 [37,4–42,8]	
Да, применяю / Yes, I do	14,5 [12,1–16,9]	3,9 [2,0–5,8]	11,2 [9,5–12,9]	P=0,005; $\chi^2=7,9$

предпринимающих меры коррекции веса, ниже рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения [11, 13, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ нутритивного статуса школьников мегаполиса выявил, что значительная часть учащихся имеет отклонения, обусловленные как избыточной массой тела, так и недостаточностью питания. В большей степени отклонения характерны для юношей, чем для девушек. Самооценка физического развития школьниками существенно отличается от объективной характеристики, проведенной нами. Девушки чаще, чем юноши считают свое тело слишком упитанным, хотя избыточную массу имеет лишь каждая десятая участница исследования. Поведение, направленное на коррекцию веса, в большей степени характерно для лиц женского пола, чем для ровесников мужского пола. Следует отметить, что общая доля школьников, контролирующих массу тела с помощью диеты и/или физической нагрузки, ниже, чем рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения уровень. Проведенное нами исследование является пилотным и создает предпосылки для углубленного изучения нарушений пищевого поведения.

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 законных представителей 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 legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., Abu-Rmeileh N.M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–2642.
2. Global Nutrition Monitoring Framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. Geneva: WHO; 2018.
3. Никитюк Д.Б., Попов В.И., Скоблина Н.А. и др. Нормативы для оценки физического развития детей и подростков Российской Федерации. Ч. 2. М.: Научная книга; 2023.
4. Поливанова Т.В., Манчук В.Т., Грицинская В.Л., Кадричева С.Г. Роль социально-экономического статуса семьи в формировании физического здоровья школьников. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2010;3:51–53.
5. Хохрина А.А., Иванов Д.В. Особенности восприятия себя в юношеском возрасте у студентов с нарушениями пищевого поведения. *Бюллетень науки и практики*. 2021;7(9):504–510. DOI: 10.33619/2414-2948/70/48.
6. Мухутдинова Г.М., Гомзина Е.Г., Имамов А.А. Влияние селенового статуса на организм человека (литературный обзор). *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(4):126–135.
7. Маталыгина О.А. Питание — кишечная микробиота — сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(1):271–276.
8. Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А., Макарова Н.В., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Обеспеченность эссенциальными биоэлементами организма взрослого населения г. Санкт-Петербурга. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(3):105–115. DOI: 10.56871/UTJ.2024.12.51.011.
9. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Захаров Д.В., Соусова Я.В. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома. *Педиатр*. 2021;12(4):5–13. DOI: 10.17816/PED1245-13.
10. Ерохина Е.А., Филиппова Е.В. Образ тела и отношение к своему телу у подростков: семейные и социокультурные факторы влияния (по материалам зарубежных исследований). *Современная зарубежная психология*. 2019;8(4):57–68. DOI: 10.17759/jmfp.2019080406.
11. Лисовский О.В., Завьялова А.Н., Лисица И.А., Струков Е.Л., Фокин А.А. Анализ пищевого поведения и физической активности первокурсников медицинского университета. *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(4):72–77. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.71.32.008.
12. Лисовский О.В., Панкратова П.А., Лисица И.А., Красноруцкая Д.А., Близнякова Д.С. Влияние образовательной среды на пищевое поведение студентов медицинского вуза. *University Therapeutic Journal*. 2022;4 (S):74–75.
13. Скриган Г.В., Новик Е.А., Лащевская К.В. Пищевое поведение и самооценка современных детей и подростков Беларуси. *Актуальные вопросы антропологии*. 2021;16:356–369.
14. WHO AnthroPlus software. Доступно по: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools> (дата обращения: 20.02.2025).
15. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO. 2008.
16. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора ВОЗ. *ЗНИСО*. 2018;2(299):16–19.
17. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Тенденции региональных показателей физического развития школьников Санкт-Петербурга. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019;1(70):17–21.
18. Иванов Д.О., Лисовский О.В., Грицинская В.Л., Моисеева К.Е., Лисица И.А. Самооценка состояния здоровья и пищевой статус студенток медицинского университета. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024;1(90):90–95. DOI: 10.47843/2074-9120_2024_1_90.
19. Грицинская В.Л., Новикова В.П. К вопросу об эпидемиологии дефицита массы тела у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;215(7):125–135. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-215-7-125-135.
20. Орел В.И., Серeda В.М., Ким А.В. и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга. *Педиатр*. 2017;8(1):112–119. DOI: 10.17816/PED81112-119.
21. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(S3):A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
22. Иванов Д.В., Хохрина А.А. Образ тела у подростков с нарушениями пищевого поведения. *Вестник университета*. 2019;6:198–204. DOI: 10.26425/1816-4277-2019-6-198-204.

23. Богданова В.В. Исследование социально-психологической профилактики пищевых аддикций у старших подростков в условиях образовательных организаций. Научный вестник Гуманитарно-социального института. 2024;18:1.

REFERENCES

- Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., Abu-Rmeileh N.M. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–2642.
- Global Nutrition Monitoring Framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025. Geneva: WHO; 2018.
- Nikityuk D.B., Popov V.I., Skoblina N.A. et al. Standards for assessing the physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Part 2. Moscow: Nauchnayakniga; 2023. (In Russian). EDN: SWBDWI.
- Polivanova T. V., Manchuk V. T., Gritsinskaya V. L., Kadricheva S. G. The role of the socioeconomic status of the family in the formation of the physical health of schoolchildren. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2010;3:51–53 (in Russian).
- Hohrina A.A., Ivanov D.V. Peculiarities of self-perception in adolescence among students with eating disorders. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021; 7(9): 504-510. (In Russian). DOI: 10.33619/2414-2948/70/48.
- Muhutdinova G.M., Gomzina E.G., Imamov A.A. The effect of selenium status on the human body (literary review). *Medicine and Health Care Organization*. 2022;7(4):126–135. (In Russian).
- Matalygina O.A. Nutrition — intestinal microbiota — cardiovascular diseases. A new dimension. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):271–276. (In Russian).
- Shantyr' I.I., Yakovleva M.V., Vlasenko M.A., Markarova N.V., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Provision of essential bioelements in the adult population of St. Petersburg. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):105–115. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2024.12.51.011.
- Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Zaharov D.V., Sousova Ya.V. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in St. Petersburg: assessment of the risks of developing metabolic syndrome. *Pediatr*. 2021;12(4):5–13. (In Russian). DOI: 10.17816/PED1245-13.
- Erohina E.A., Filippova E.V. Body image and attitude towards one's body in adolescence: family and sociocultural factors (based on international research). *Sovremennaya zarubezhnaya psihologiya*. 2019;8(4):57–68. (In Russian). DOI: 10.17759/jmfp.2019080406/
- Lisovskii O.V., Zav'yalova A.N., Lisitsa I.A., Strukov E.L., Fokin A.A. Analysis of eating behavior and physical activity of first-year medical university students. *Children's medicine of the North-West*. 2023; 11(4): 72–77. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2023.71.32.008.
- Lisovskii O.V., Pankratova P.A., Lisitsa I.A., Krasnoruckaya D.A., Bliznyakova D.S. The influence of the educational environment on the eating behavior of medical university students. *University Therapeutic Journal*. 2022; 4 (S): 74-75. (In Russian)
- Skrigan G.V., Novik E.A., Lashchevskaya K.V. Eating behavior and self-esteem of modern children and adolescents in Belarus. *Aktual'nye voprosy antropologii*. 2021;16:356–369. (In Russian).
- WHO AnthroPlus software. Available at: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools> (accessed: 20.02.2025).
- World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO. 2008.
- Gricinskaya V.L. Assessment of the physical development of school-age boys in St. Petersburg using the WHO anthropometric calculator. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2018; 2 (299):16–9. (In Russian).
- Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Trends in regional indicators of physical development of St. Petersburg schoolchildren. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2019;1 (70):17–21 (In Russian).
- Ivanov D.O., Lisovskii O.V., Gricinskaya V.L., Moiseeva K.E., Lisica I.A. Self-assessment of health and nutritional status of female medical university students. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2024; 1(90): 90–95. (In Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2024_1_90.
- Gricinskaya V.L., Novikova V.P. On the epidemiology of underweight in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; 215(7): 125–135. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-125-135.
- Orel V.I., Sereda V.M., Kim A.V., i dr. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatr*. 2017; 8(1): 112–119. (In Russian). DOI: 10.17816/PED81112-119.
- Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104;S3: A366. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.866.
- Ivanov D.V., Khokhrina, A.A. Body image in adolescents with eating disorders. *Vestnik universiteta*. 2019; 6: 198-204. (In Russian). DOI:10.26425/1816-4277-2019-6-198-204.
- Bogdanova V.V. Study of socio-psychological prevention of food addictions in older adolescents in educational organizations. *Nauchnyj vestnik Gumanitarно-social'nogo instituta*.2024;18:1 (In Russian).

УДК 578.834.1+616-036.21-006-085+612.017.1+615.371+614.47
DOI: 10.56871/UTJ.2025.70.12.002

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ COVID-19

© Андрей Михайлович Сарана^{1, 2}, Сергей Григорьевич Щербак^{1, 3},
Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 3}, Александр Сергеевич Голота³,
Сергей Владимирович Кадин⁴, Татьяна Аскарровна Камилова³

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

² Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191011, г. Санкт-Петербург,
Малая Садовая ул., д. 1

³ Городская больница № 40 Курортного района. 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б

⁴ ООО «Мой медицинский центр». 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, д. 8, лит. А

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963> SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Кадин С.В., Камилова Т.А. Влияние сопутствующих онкологических заболеваний на течение и летальность COVID-19. University Therapeutic Journal. 2025;(7)1:14–25. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.70.12.002>

Поступила: 18.10.2024

Одобрена: 21.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. В период пандемии COVID-19 высокая заболеваемость оказала влияние на лечение пациентов с различными хроническими заболеваниями, такими как онкологические и другие сопутствующие заболевания, в первую очередь на пожилых людей. Во время пандемии онкологические больные сталкиваются с большими проблемами вследствие того, что в этой категории выше риск прогрессирования и тяжелого течения инфекции и, в конечном итоге, летальности. Не все типы солидного рака и онкогематологических заболеваний одинаково влияют на прогноз у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Полученные данные противоречивы, механизмы разнонаправленных взаимодействий практически не изучены. С одной стороны, COVID-19 отрицательно влияет на онкологических больных, так как иммунитет ослабляется, с другой — иммуносупрессивное состояние, присущее онкологическим заболеваниям, исключает цитокиновый шторм, который предопределяет полиорганную недостаточность и летальность пациентов с COVID-19. Большинство специалистов констатировали, что фактором прогрессирования COVID-19 до тяжелых форм и летального исхода является не столько сам злокачественный процесс, сколько противоопухолевая цитотоксическая химиотерапия в течение нескольких последних месяцев перед заражением коронавирусом SARS-CoV-2, которая ухудшает соматический статус пациентов, повышает восприимчивость и подавляет сопротивляемость инфекциям. Полная вакцинация против SARS-CoV-2 значительно снижает риски и увеличивает выживаемость онкологических пациентов с COVID-19, однако летальность остается высокой. Эта группа пациентов должна всегда быть в приоритете всех видов профилактической защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания, рак, иммунитет, противоопухолевая терапия, цитотоксическая химиотерапия, вакцинация против SARS-CoV-2

INFLUENCE OF CONCOMITANT ONCOLOGICAL DISEASES ON THE SEVERITY AND MORTALITY OF COVID-19

© *Andrey M. Sarana*^{1, 2}, *Sergey G. Shcherbak*^{1, 3}, *Dmitry A. Vologzhanin*^{1, 3}, *Aleksandr S. Golota*³, *Sergey V. Kadin*⁴, *Tatyana A. Kamilova*³

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

² Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. 1 Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg 191011 Russian Federation

³ City Hospital No. 40 of the Kurortny District. 9 Borisov str., Saint Petersburg Sestroretsk 191024 Russian Federation

⁴ LLC “My medical center”. 8, lit. A Malaya Konyushennaya str., Saint Petersburg 191186 Russian Federation

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963> SPIN: 7234-7870

For citation: Sarana AM, Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kadin SV, Kamilova TA. Influence of concomitant oncological diseases on the severity and mortality of COVID-19. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):14–25. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.70.12.002>

Received: 18.10.2024

Revised: 21.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The COVID-19 pandemic has affected the entire global healthcare system. The rising incidence of COVID-19 and the shortage of medical resources and healthcare workers in hospitals have impacted the treatment of people with various chronic diseases such as cancer and other comorbidities, especially the elderly. During the COVID-19 pandemic, cancer patients face greater challenges as they have a higher risk of progression and severe infection and, ultimately, mortality. Not all types of solid cancer and hematological malignancies have the same impact on the prognosis of patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus. The available data are extremely contradictory; the mechanisms of multidirectional interactions are practically not studied. On the one hand, COVID-19 negatively affects cancer patients because they have a weakened immune system, and on the other hand, the immunosuppressive state inherent in cancer excludes the cytokine storm, which predetermines multiple organ failure and mortality in patients with COVID-19. Most experts have stated that the factor in the progression of COVID-19 to severe forms and death is not so much the malignant process itself, but antitumor cytotoxic chemotherapy during the last few months before infection with the SARS-CoV-2 coronavirus, which worsens the somatic status of patients, increases susceptibility and suppresses resistance to infections. Full vaccination against SARS-CoV-2 significantly reduces the risks and increases the survival rate of cancer patients with COVID-19, but mortality remains high. Therefore, this group of patients should always be the priority for all types of preventive protection.

KEYWORDS: COVID-19, coronavirus SARS-CoV-2, oncological diseases, concomitant diseases, cancer, immunity, antitumor therapy, cytotoxic chemotherapy, vaccination against SARS-CoV-2

ВВЕДЕНИЕ

Как показывают оценки избыточной летальности, в результате пандемии COVID-19 в мире скончалось 18,2 миллионов человек [1]. Вирус вызывает различные степени заболевания у разных групп пациентов, однако ясной картины факторов, влияющих на тяжесть COVID-19, клинические исследования не дают. Тяжесть заболевания определяется состоянием пациентов, и многие исследова-

ния подчеркивают влияние коморбидности на прогрессирование болезни и летальность [2].

Пациенты с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями, особенно пожилого возраста, имеют более высокий риск тяжелых осложнений и летальности. Рак является одним из самых распространенных заболеваний и наиболее частой коморбидностью, связанной с тяжелым течением COVID-19 [3]. Данные показывают, что летальность от COVID-19 часто связана с раком и его лечением. В многофакторных моделях злокачественные опухоли

рассматриваются как прогностические факторы риска смерти среди пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наряду с другими факторами (возраст, пол, отсутствие вакцинации, деменция и сердечная недостаточность) [4].

В начале пандемии исследование большой китайской когорты показало, что пациенты с уже существующими заболеваниями имели более высокий риск смерти, причем 5,6% случаев смерти приходилось на онкологию [5]. Среди первичных опухолей у пациентов с COVID-19 наиболее распространенным был рак легких, за ним следовали рак мочевого пузыря, колоректальный и гематологические опухоли. У 4,8% пациентов было диагностировано более одной опухоли [6].

ВЛИЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19

Восприимчивость к инфекции. Иммуносупрессивное состояние, вызванное злокачественными новообразованиями и противораковыми методами лечения, определяет то, что пациенты с онкологическими заболеваниями более восприимчивы к инфекциям. Это повышает риск заражения COVID-19. По данным Национального клинического центра респираторных болезней, распространенность онкологии среди пациентов с COVID-19 составляет 1%, что выше, чем в целом в Китае [7]. Наиболее часто встречается рак легких.

25% пациентов с онкологией перенесли химиотерапию или операцию в месяц перед диагнозом COVID-19, другие находились в ремиссии после первичной резекции. Исследование показало, что у пациентов с раком риск тяжелого течения COVID-19 выше. Подобные результаты наблюдались при определении тяжелых осложнений. Пациенты, перенесшие химиотерапию или операцию в предыдущем месяце, имели больший риск клинически тяжелых событий после учета других факторов, таких как возраст и сопутствующие заболевания.

Больные раком легких не отличались по риску тяжелых осложнений от пациентов с другими типами рака. Состояние онкологических пациентов ухудшалось быстрее, чем у пациентов без рака, что указывает на необходимость жестких мер защиты для пациентов с раком и их более интенсивного наблюдения при инфицировании SARS-CoV-2, особенно у пожилых людей и тех, кто имеет сопутствующие заболевания [7].

Рак легких. Вероятность возникновения (OR) тяжелой формы COVID-19 у пациентов с раком легких составила 2,24 [8]. Частота рака легких была выше в когорте с COVID-19, чем в когорте сопоставимых по демографическим показателям здоровых людей [9]. У пациентов с COVID-19 и раком легких наблюдались значительно более высокие частоты сопутствующих заболеваний легких: астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), чем у пациентов с COVID-19 без рака легких [8]. Рак легких является потенциальным фактором риска, особенно у пожилых [10]. Американские исследователи показывают, что общий уровень внутрибольничной летальности среди 12 895 госпитализированных пациентов с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями старше 45 лет, представленных в 9 исследованиях, составил 14%. Среди основных заболеваний значительное влияние на течение COVID-19 оказывают злокачественные новообразования грудной клетки. Летальность пациентов со злокачественными новообразованиями грудной клетки составила 27% [2].

J. Rogado и соавт. [10] ретроспективно проанализировали 1878 медицинских карт госпитализированных пациентов с COVID-19 и показали значительное увеличение летальности у больных раком легких с COVID-19 по сравнению со всеми пациентами с COVID-19. В этой группе пациентов наблюдается повышенная частота тяжелых инфекционных симптомов и летальности. 52% пациентов с раком легких умерли по сравнению с 10% пациентов без рака. Наиболее частым гистологическим диагнозом был немелкоклеточный рак легкого. Комбинированное лечение гидроксичлорохином и азитромицином улучшает исход COVID-19 у пациентов с раком легких, уменьшая количество случаев смерти пациентов, получавших это лечение, до 17% [10].

Крупнейшее исследование типа «случай–контроль» проведено для сравнения доли пациентов с раком легких в когорте COVID-19 с контрольной когортой здоровых лиц, сопоставимой по возрасту и полу. Доля больных раком легких была значительно выше в когорте пациентов с COVID-19, чем в контрольной когорте. Среди пациентов когорты с COVID-19 у больных раком легких чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19, которое характеризуется респираторным дистресс-синдромом, в сравнении с пациентами без рака легких. Более тяжелое клиническое течение требовало таких вариантов лече-

ния, как кислородная терапия. Летальность у больных раком легких с COVID-19 также превышает летальность пациентов без рака легких [8].

Хотя новые методы лечения COVID-19 и вакцины против коронавируса SARS-CoV-2 значительно снизили заболеваемость и летальность, пациенты с торакальным раком остаются крайне уязвимыми [11]. В этой группе отмечен один из самых высоких показателей осложнений и смерти пациентов с раком и COVID-19. На ранней стадии пандемии специализированные международные регистры CCC19 (COVID-19 and Cancer Consortium Registry) и TERA-VOLT (Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration) по исследованию воздействия COVID-19 на пациентов с раком и пациентов со злокачественными новообразованиями грудной клетки, соответственно, предоставили данные о прогностических факторах, связанных с тяжестью течения COVID-19 и летальностью [12]. Для изучения влияния новых видов противораковой терапии на клинический исход COVID-19 у пациентов с торакальным раком А.А. Kulkarni и соавт. [13] использовали данные Консорциума по COVID-19 и раку (CCC19) о 927 пациентах с торакальным раком и COVID-19. Многофакторный анализ установил, что применение цитотоксической химиотерапии в течение последних трех месяцев до постановки диагноза COVID-19 было единственным методом лечения, достоверно связанным с тяжестью течения, но не влияло на 30-дневную летальность. С более высокой степенью тяжести COVID-19 связаны также общесоматический статус ≥ 2 (OR 4,9) по шкале ECOG (пятибалльная шкала оценки общего состояния онкологического больного 0–4 Eastern Cooperative Oncology Group) и активный и прогрессирующий статус рака (OR 4,5). Авторы наблюдали высокую общую летальность среди пациентов с торакальным раком и COVID-19 на уровне 30%, сопоставимую с летальностью в других больших когортах пациентов с торакальным раком и COVID-19 [12, 14]. Результаты исследования А.А. Kulkarni и соавт. [13] согласуются с данными других исследований, в которых только недавнее применение химиотерапии, используемой отдельно или в комбинации с любым другим методом лечения, а также иммунотерапии и таргетной терапии значимо связано с повышенной тяжестью COVID-19, но не оказало заметного влияния на 30-дневную летальность COVID-19 [12, 15]. В этом

контексте следует отметить, что у 80% пациентов COVID-19 диагностирован до января 2021 года, что отражает непропорционально большее влияние вируса SARS-CoV-2 на ранней стадии пандемии, а также роль последующего открытия новых методов лечения этой инфекции [13]. Об этом же свидетельствует американское исследование, опубликованное в 2020 году, показывающее, что частота рака у пациентов с COVID-19 — 5,4%, у умерших — 7,7%, у выживших — 5,2% [16]. Таким образом, соматический статус и статус рака были наиболее сильными предикторами тяжелого течения COVID-19 и 30-дневной летальности от всех причин.

Онкогематологические заболевания. Распределение случаев по типу первичной опухоли показало более высокую частоту гематологических опухолей среди онкологических пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 по сравнению с неинфицированной группой, где чаще встречался рак легких [6].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями сохраняется повышенный риск тяжелого течения COVID-19, несмотря на вакцинацию и ревакцинацию [17–19]. Цитотоксическая химиотерапия и иммунодепрессанты, которые используются при лечении лимфом, лейкозов и миелоидных злокачественных заболеваний, также связаны с повышенной частотой тяжелого течения COVID-19. Как показал метаанализ исследований, посвященных злокачественным новообразованиям, все типы онкогематологических заболеваний и солидного рака связаны с повышенным риском прорывной инфекции COVID-19. У вакцинированных пациентов с иммунодефицитом был значительно более высокий риск тяжелых исходов в сравнении с иммунокомпетентным контролем [20]. Наиболее высокая доля тяжелой прорывной инфекции COVID-19 наблюдалась у пациентов с миелодиспластическим синдромом [21].

В исследовании S.T. Aland и соавт. [22] типа «случай–контроль», включавшем 6122 вакцинированных против COVID-19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией SARS-CoV-2, у 1301 пациента (21,3%) развилась тяжелая форма COVID-19. С повышенным риском развития тяжелой формы COVID-19 связаны дополнительные коморбидности, противоопухолевое лечение и возраст. Сопутствующие заболевания (OR 1,35) и лечение противоопухолевыми или иммуносупрессивными препаратами (OR 2,3)

ассоциированы с более высоким риском развития тяжелых форм COVID-19, тогда как ревакцинация играет защитную роль (OR 0,7). Тяжелая форма наблюдалась у 8% пациентов, принимавших противовирусные препараты, и у 25% без такого лечения. Пероральные противовирусные препараты стали широко применяться с марта 2022 года, в связи с чем в этот период прогрессирование до тяжелой формы COVID-19 наблюдалось только у 4% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Распространенность тяжелой формы COVID-19 среди пациентов с SARS-CoV-2 остается высокой у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, несмотря на вакцинацию, и связана с комбинацией факторов, ассоциированных и не ассоциированных со злокачественным процессом [22].

Кардиологические осложнения COVID-19, связанные с раком. Противоопухолевая терапия может быть рискованной и привести пациентов с вирусной инфекцией к большей склонности к кардиотоксичным побочным эффектам. A. Gupta и соавт. [3] описали возможный сценарий развития сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 у выживших после рака как синергический провоспалительный, проапоптотический и прооксидантный эффект повреждения миокарда противораковой терапией, который делает пациентов более уязвимыми к SARS-CoV-2. В таких ситуациях противораковые терапевтические средства могут привести к кардиомиопатии и другим тяжелым осложнениям [23]. Например, комбинированная терапия с использованием специфических противоопухолевых средств и ингибиторов иммунных контрольных точек, увеличивает распространенность миокардита у онкологических больных по сравнению с монотерапией ниволумабом с 0,06 до 0,27% ($p < 0,001$) [3].

Противораковые препараты на основе платины, гормональная терапия тамоксифеном, анти-VEGF терапия, иммуномодуляторы, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы протеасом увеличивают риск у онкологических больных из-за усиленной коагуляции и ингибирования фибринолиза во время заражения SARS-CoV-2. Гиперактивация цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток как вторичное воспалительное состояние у пациентов с COVID-19 может вызвать развитие миокардита и венозной тромбозной боли и привести к смерти, связанной с COVID-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Противораковая терапия

может усугубить повреждения, вызванные внутрисосудистым свертыванием крови у пациентов с COVID-19, тогда рекомендуют низкомолекулярные гепарины для лечения пациентов в критическом состоянии наряду с тромбопрофилактикой [24].

У пациентов с вирусной инфекцией противораковая терапия повышает риск развития аритмии, вызванной удлинением интервала $Q-T$. Помимо нарушений сердечного ритма, у онкологических больных с COVID-19 может развиваться перикардит, тампонада перикарда [25]. Некоторые виды рака и противораковые препараты вызывают миоперикардит у пациентов с активным раком или получающих противораковое лечение, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, который может проявляться тампонадой перикарда [26].

Саркома мягких тканей. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, в которую по классификации Всемирной организации здравоохранения входят более 80 подтипов [27]. В настоящее время имеются ограниченные данные о влиянии COVID-19 на пациентов с СМТ, а также о влиянии вакцин против SARS-CoV-2 и недавней химиотерапии на заболеваемость и летальность от COVID-19 в этой популяции. Основой лечения пациентов с СМТ является мультимодальное использование хирургической, лучевой и химиотерапии. Системная химиотерапия, применяемая в лечении локализованного и распространенного СМТ, связана с нейтропенией и повышенным риском инфекции [28], повышенной заболеваемостью и летальностью COVID-19 и сниженной иммуногенностью вакцин против вируса SARS-CoV-2 [29].

Для изучения воздействия COVID-19 на пациентов с СМТ В. Vincenzi и соавт. [30] выполнили субанализ европейского реестра OnCovid (NCT04393974). В исследование были включены 97 пациентов с СМТ. Наиболее частыми первичными очагами опухолей были брюшная полость и гинекологический тракт. Средний возраст на момент постановки диагноза COVID-19 составил 56 лет, при этом 67% были в возрасте менее 65 лет. Цитотоксическую химиотерапию в течение 4 недель до заболевания COVID-19 получали 37% пациентов. Вакцинированные пациенты продемонстрировали уменьшение заболеваемости COVID-19 и летальности по сравнению с невакцинированными пациентами. Пациенты с COVID-19, получавшие химиотерапию в течение 4 недель инфекции, имели сопоста-

вимые показатели летальности, госпитализации, частоты осложнений и потребности в кислородной терапии по сравнению с теми, кто не получал противораковую терапию. Так, недавнее воздействие химиотерапии не влияет на заболеваемость и летальность от COVID-19, а вакцинация против SARS-CoV-2 обеспечивает защиту от неблагоприятных исходов COVID-19 в этой популяции пациентов. Данная когорта больных СМТ не характеризуется повышенной уязвимостью к COVID-19.

Летальность и все показатели тяжести COVID-19 продемонстрировали тенденцию к улучшению на всех этапах пандемии. Показано существенное уменьшение 28-дневной летальности, частоты госпитализации, осложнений и потребности в кислородной терапии в последовательных фазах пандемии, а также улучшение исходов COVID-19 у полностью вакцинированных пациентов. Эти результаты напоминают отчеты по другим подтипам рака об общем улучшении, наблюдаемом у всей онкологической популяции [31], и подтверждают эффективность вакцин против SARS-CoV-2 даже у пациентов с СМТ [32]. Исследование не выявило значимых взаимодействий между недавней химиотерапией и заболеваемостью и летальностью от COVID-19 в исследуемой популяции. Противораковую терапию можно безопасно назначать пациентам с СМТ [30]. Аналогичный анализ когорты пациентов с саркомой из реестра CCC-19, выполненный M.J. Wagner и соавт. [33], выдал низкую 30-дневную летальность на уровне 8%, однако авторы описали пик летальности среди пациентов с саркомой костей и выделили пожилой возраст, плохой соматический статус, недавнюю противоопухолевую терапию и наличие метастазов в легких в качестве предикторов повышенной тяжести COVID-19. Улучшение всех исходов COVID-19 с течением времени, эффективная вакцинация и отсутствие значимого влияния недавней химиотерапии на заболеваемость и летальность поддерживают безопасное возобновление непрерывного онкологического лечения пациентов с СМТ. Уровень 28-дневной летальности в 12,5%, зарегистрированный в фазе Omicron, указывает на необходимость продолжать продвижение кампании по иммунизации пациентов с СМТ [30].

Другие виды рака. Во многих странах неэкстренные хирургические процедуры для некоторых пациентов с раком, например, с раком молочной железы (РМЖ), были замене-

ны альтернативными неoadъювантными системными методами лечения. В исследовании E. Di Lena и соавт. [34] пациентки с наиболее распространенным, но наименее агрессивным подтипом РМЖ ER+ (экспрессирующим рецептор эстрогена) получили курс лечения неoadъювантными ингибиторами ароматазы, снижающими уровень эстрогенов в организме. При применении ингибиторов ароматазы рост опухолевых клеток замедляется или останавливается. При множественном регрессионном анализе использование неoadъювантной эндокринной терапии ассоциировалось со значительно сниженным (OR 0,16) риском роста опухоли. Это подтверждает гипотезу о том, что неoadъювантная эндокринная терапия оказывает защитный эффект у пациентов, останавливая прогрессирование опухоли. Во время пандемии необходимо было выяснить, сохраняется ли этот эффект у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 пациенток с РМЖ, который в настоящее время является причиной самого большого числа смертей среди женщин [35].

Неoadъювантная химиотерапия является важнейшим компонентом комплексного лечения локально распространенного РМЖ, индивидуализированным в зависимости от ответа. Однако большое количество пациенток, получавших это лечение, заразились коронавирусом SARS-CoV-2. Отсутствуют международные стандарты лечения пациентов с РМЖ и рекомендации по неoadъювантной химиотерапии во время пандемии. T. Ma и соавт. [36] провели специальное исследование по сравнению результатов неoadъювантной химиотерапии у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (n=119) и неинфицированных (n=236) пациенток с РМЖ. Группы не отличались по статусу вакцинации против SARS-CoV-2. Между инфицированными и неинфицированными группами больных РМЖ не выявлено значимых различий в показателях полного патологического ответа, определяемого как отсутствие инфильтрирующих опухолевых клеток в первичных очагах молочной железы и подмышечных лимфатических узлах. После полного курса неoadъювантной химиотерапии функциональная оценка терапии РМЖ (p < 0,001) была ниже, чем в неинфицированной. При своевременном лечении SARS-CoV-2 не влияет на эффективность неoadъювантной химиотерапии. Но SARS-CoV-2 значительно ухудшает физическое, эмоциональное и функциональное состояние пациентов, получающих неoadъювантную

химиотерапию. Именно поэтому, помимо оценки эффективности лечения, если неоадьювантная химиотерапия проводится во время пандемии, необходимо выявлять и контролировать психологические проблемы пациентов для улучшения качества жизни [36].

Е. Kocsmár и соавт. [6] изучали связь инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений с раком и роль COVID-19 в смерти онкологических пациентов в большой серии аутопсий. В ретроспективном исследовании типа «случай–контроль» они анализировали летальность двух распространенных типов злокачественных солидных опухолей, колоректального рака (КРР) и РМЖ с использованием анонимных медицинских данных 100 пациентов, у которых одновременно были рак и инфекция SARS-CoV-2. Течение COVID-19 было менее тяжелым у онкологических больных, включая значительно более низкую частоту вирусной и бактериальной пневмонии, которая чаще возникала как сопутствующее заболевание или как SARS-CoV-2-позитивность без вирусного заболевания. Положительный результат теста на SARS-CoV-2 чаще наблюдался в неметастатических, чем метастатических случаях рака, а также в определенных типах опухолей. COVID-19 чаще оказывался фатальным у пациентов, проходивших активную противораковую терапию. Авторы установили, что злокачественная опухоль и/или противоопухолевое лечение является более важным фактором летальности, чем вирусное заболевание. Течение COVID-19 у онкологических больных было более мягким и сбалансированным, что связано, вероятно, с относительно подавленным иммунитетом, исключая развитие цитокинового шторма [6]. Противоречивая связь между раком и COVID-19 может быть объяснена изменениями иммунометаболических путей, которые пересекаются у пациентов с инфекционными и неопластическими заболеваниями, присутствующими одновременно. Например, активация макрофагов играет ключевую роль в прогрессировании обоих заболеваний. Однако цитокиновый шторм, наблюдаемый при COVID-19, вызывают макрофаги фенотипа M1, в то время как за противоопухолевый иммунный ответ отвечает макрофаги противовоспалительного фенотипа M2 [37].

У пациентов с раком, инфицированных SARS-CoV-2, как вирусная, так и бактериальная пневмония встречались значительно реже по сравнению со случаями без рака, и у большей доли пациентов с раком

была инфекция SARS-CoV-2 без развития COVID-19. COVID-19 чаще играл прямую роль в смерти неонкологических пациентов. Отдаленные метастазы чаще наблюдались у SARS-CoV-2-отрицательных онкологических пациентов. COVID-19 не влияет на летальность онкологических пациентов с периоперационным статусом (OR 0,17). Напротив, у пациентов, проходящих противоопухолевую терапию, COVID-19 участвует в цепочке событий, ведущих к смерти (OR 4,8) [6].

Фундаментальный вывод других опубликованных исследований подтверждает, что летальность, связанная с COVID, в целом выше среди онкологических больных, чем в общей популяции соответствующего возраста [38, 39]. В канадском исследовании S.M. Hosseini-Moghaddam и коллеги наблюдали повышенный риск заражения SARS-CoV-2, госпитализации и смерти у лиц с гематологическими злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией, в то время как у пациентов с солидными опухолями риск заражения SARS-CoV-2 был ниже, но повышен риск госпитализации и смерти, чем у лиц с гематологическими опухолями [38]. Однако в американском исследовании, изучавшем пациентов с диагнозом COVID-19, M. Chavez-MacGregor и соавт. обнаружили, что у онкологических пациентов с недавним лечением рака и COVID-19 был повышенный риск неблагоприятных исходов, а у пациентов без недавнего лечения рака были такие же исходы, как у неонкологических пациентов [40]. Более высокий риск госпитализации и смерти наблюдался у пациентов, недавно прошедших активную противораковую терапию. Недавняя химиотерапия и химиоиммунотерапия связаны с повышенной летальностью пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [6].

Согласно данным, полученным в венгерской популяции по двум типам солидных опухолей, среди инфицированных женщин пациентки с РМЖ имели значительно более низкий риск смерти, чем инфицированная популяция, не страдающая РМЖ. Напротив, летальность пациентов с КРР, инфицированных SARS-CoV-2, значительно выше, чем у инфицированных пациентов без КРР [6]. По сравнению с лицами с локализованным солидным раком пациенты с диссеминированным заболеванием чаще нуждались в искусственной вентиляции легких и имели худшие показатели выживаемости [40]. Кроме того, Е. Kocsmár и соавт. [6] не обнаружили связи между статусом распространения опухоли

и тем, способствовал ли COVID-19 смерти пациента. Таким образом, на основе популяционных данных невозможно сделать общий вывод относительно летальности пациентов с разными типами рака, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

ВАКЦИНАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты, пережившие рак, имели приоритет для вакцинации против COVID-19 из-за ослабления их иммунной системы, связанного с раком и/или его лечением. Национальная служба здравоохранения США собрала данные о пациентах с онкологическими заболеваниями и без них по вопросам инфицирования, симптоматики COVID-19 и вакцинации против COVID-19 [41]. Выжившие после рака с большей вероятностью получили 2 дозы вакцины или более против COVID-19 и с одинаковой вероятностью имели историю COVID-19 по сравнению со взрослыми, не имевшими рак в анамнезе. У переживших рак после заражения с большей вероятностью развивались симптомы от умеренной до тяжелой степени по сравнению со взрослыми без онкологического анамнеза. Данные 2022 года показали, что у перенесших рак чаще наблюдались длительные симптомы COVID-19, чем у лиц без онкологического анамнеза. По сравнению с 2021 годом у выживших после рака в 2022 году был более высокий уровень вакцинации, больше случаев инфекции COVID-19 и меньше случаев со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами после заражения. Наиболее высокий уровень заражения COVID-19 среди выживших после рака был у лиц с раком крови в анамнезе и диагнозом рака более чем за 5 лет до инфекции. У лиц, перенесших рак недавно, наблюдался более низкий уровень инфицирования COVID-19, чем у тех, у кого с момента диагноза рака прошло более 5 лет из-за более строгих мер профилактики и защиты или лучше восстановившегося иммунитета [42].

В другом исследовании, выполненном в США, были получены аналогичные результаты [43]. Несмотря на более успешное завершение вакцинации по сравнению с лицами, не имеющими онкологического анамнеза, в случае заражения выжившие после рака с большей вероятностью испытывали симптомы COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени, и каждый пятый испытывал долгосрочные симптомы COVID. Авторы связывают это с ослабленной иммунной системой

и высокой морбидностью, ассоциированной с анамнезом и лечением рака. В исследовании H. Dagher и соавт. [44] у 60% пациентов с раком, у которых COVID-19 был диагностирован в 2021 году, наблюдались длительные симптомы COVID-19, что значительно превышает распространенность пост-COVID синдрома в выборке выживших после рака в 2022 году. Расхождения связаны с большей доступностью и распространенностью вакцинации в 2022 году. Учитывая сохраняющийся высокий уровень инфекционности и сезонные вспышки COVID-19, рекомендации по вакцинации, особенно для уязвимых групп населения, эффективность профилактики и контроля остается приоритетом общественного здравоохранения [42].

СРАВНЕНИЕ ИСХОДОВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ШТАММАМИ DELTA И OMICRON ВИРУСА SARS-COV-2

Наличие коморбидности, в том числе рака, является предиктором неблагоприятного течения для всех периодов пандемии, включая период распространения штамма Omicron. При этом в период Omicron, когда число случаев смерти снизилось, рак вышел на первое место среди коморбидностей, ассоциированных со смертью. Деменция, заболевания органов дыхания, печени и интерстициальной ткани легких являлись предикторами госпитализаций в стационар, количество которых также снизилось в период Omicron, помимо рака [45].

Хотя значительное улучшение возможностей систем здравоохранения, вакцинация и разработка методов лечения инфекции SARS-CoV-2 позволили постепенно возвращаться к допандемической онкологической помощи [32], показано снижение естественного иммунитета и иммуногенности вакцины против SARS-CoV-2 для пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как больные раком [46, 47]. Распространенность лейкоза и рака была значительно меньше у пациентов, инфицированных вариантами штамма Omicron, по сравнению со штаммом Delta, но своего пагубного влияния на исходы COVID-19 полностью они не утратили [48]. У невакцинированных пациентов, диагностированных во время волны Omicron, были схожие общие показатели 28-дневной летальности и госпитализации из-за COVID-19, как и у пациентов, диагностированных во время более ранних волн Alpha-Delta [32].

Когда в конце 2022 года в Китае разразилась волна заражений штаммом Omicron BA.4/5 вируса SARS-CoV-2, пациенты с множественной миеломой (ММ) особенно страдали от ухудшения состояния и летальности от COVID-19. Чтобы провести глубокий анализ нарушения функции иммунитета, индуцированного вариантами Omicron, выполнено продольное исследование прогностических факторов и динамических гуморальных и клеточных иммунных ответов с участием 218 пациентов с ММ и 73 здоровых людей из контрольной группы без рака. Пожилой возраст, активная ММ, рецидивирующая/рефрактерная ММ (Р/РММ), иммунотерапия и другие сопутствующие заболевания стали факторами риска, связанными с госпитализацией. Тяжелые нарушения гуморального иммунитета в течение 2–4 недель наблюдались у пациентов старшего возраста, получавших иммунотерапию, имеющих Р/РММ и сопутствующие коморбидности, при этом Т-клеточный ответ был относительно сохранным. Антитела против вариантов штамма Omicron достигали эффективных уровней у пациентов с ММ через 8–10 недель, половина из них теряла гуморальную защиту через 14–16 недель. Однако у большинства серонегативных пациентов может развиваться эффективный Т-клеточный ответ. Примечательно, что вакцинированные пациенты демонстрировали слабый гуморальный и клеточный иммунитет только через 2–4 недели, который позднее достигал тех же уровней, что и у пациентов контрольной группы. Эти результаты показывают, что нарушение гуморального иммунитета в острой фазе инфекции является основным фактором, коррелирующим с необходимостью госпитализации. Чтобы предотвратить тяжелую инфекцию, рекомендуется приостановить иммунотерапию на один месяц. Это указывает на необходимость дополнительной ревакцинации через 14–16 недель после заражения для пациентов ММ из группы высокого риска [49].

Значимость различий между отдельными волнами пандемии выявил многофакторный анализ заболеваемости пневмонией онкологических и неонкологических пациентов, показавший, что волны пандемии, в которых доминировал штамм Omicron, несли меньший риск развития пневмонии у онкологических больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, чем более ранние волны, в которых доминировали штаммы SARS-CoV-2 дикого типа, Alpha и Delta. Различия между

волнами пандемии могут быть объяснены вариантами патогенности SARS-CoV-2 и меняющимся иммунологическим статусом населения. В более ранних волнах в патогенезе COVID-19 важную роль играл цитокиновый шторм, вызванные им изменения в легких, часто приводившие к повышенной летальности. Вместе с тем ослабленный иммунитет связан с более высокой летальностью. Хотя у этих больных симптомы COVID-19 более мягкие, общая летальность все равно повышена. Еще одно несоответствие отражено в том, что во второй волне доля случаев рака среди умерших инфицированных пациентов была выше, а риск развития пневмонии ниже. В этом контексте данные E. Kocsmár и соавт. [6] также подтверждают, что COVID-19 с меньшей вероятностью был причиной смерти онкологических больных, поскольку у большей доли онкологических больных была инфекция SARS-CoV-2 без заболевания COVID-19. По мнению авторов, это не противоречит более высоким показателям летальности, связанным с COVID-19 у онкологических больных, так как даже легкое дополнительное заболевание может вывести организм онкологического пациента из равновесия и привести к смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкологическая коморбидность зарегистрирована как фактор высокого риска для пациентов с COVID-19, и им необходимо уделять особое внимание. Предшествующие заболевания являются основной причиной летальности во время госпитализации. Установлено, что онкологические заболевания и их лечение могут ослаблять иммунную систему, снижая ее способность бороться с инфекциями. Масштаб проблемы варьирует в зависимости от типа рака, методов терапии и наличия других состояний.

Пациенты с активным раком и те, кто проходит противоопухолевую терапию, более подвержены ухудшению состояния при COVID-19 [3]. Наибольший риск заражения SARS-CoV-2 и плохой прогноз наблюдаются у следующих категорий: пациенты на активной химиотерапии, получающие протеинкиназные ингибиторы или ингибиторы поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), а также пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга или находящиеся на лечении иммунодепрессантами. В группе риска также находятся пациенты с лейкозом, лимфомой

или миеломой и те, кто проходит лучевую терапию по поводу рака легких [50].

Новые терапевтические стратегии снизили токсичность противораковой терапии, но пациенты с факторами риска, включая онкологические заболевания, должны соблюдать профилактические меры и быть в приоритете для вакцинации.

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 / REFERENCES

- Wang H., Paulson K.R., Pease S.A. et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022;399(10334):1513–1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3.
- Tawde P., Igburuke L., Olanipekun D., Marwaha V., Lambo J. Prognostic factors for mortality in adults hospitalized with COVID-19 infection in the Americas. *Cureus*. 2024;16(2):e55044. DOI: 10.7759/cureus.55044.
- Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med*. 2023;23(2):313–331. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
- Shteinberg M., Sibila O., Stein N. et al. Risk of SARS-CoV-2 infection and disease severity among people with bronchiectasis: analysis of three population registries. *Chest*. 2024;165(1):79–83. DOI: 10.1016/j.chest.2023.08.007.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Kocsmár É., Kocsmár I., Elamin F. et al. Autopsy findings in cancer patients infected with SARS-CoV-2 show a milder presentation of COVID-19 compared to non-cancer patients. *Geroscience*. 2024. DOI: 10.1007/s11357-024-01163-7.
- Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Yang B., Choi H., Lee S.K. et al. Risk of coronavirus disease occurrence, severe presentation, and mortality in patients with lung cancer. *Cancer Res Treat*. 2021;53(3):678–684. DOI: 10.4143/crt.2020.1242.
- Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004125. DOI: 10.1183/13993003.04125-2020.
- Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G. et al. Covid-19 and lung cancer: a greater fatality rate? *Lung Cancer*. 2020;146:19–22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.05.034.
- Bestvina C.M., Whisenant J.G., Torri V. et al. Coronavirus Disease 2019 outcomes, patient vaccination status, and cancer-related delays during the omicron wave: a brief report from the TERAVOLT analysis. *JTO Clin Res reports*. 2022;3(8). DOI: 10.1016/J.JTOCRR.2022.100335.
- Whisenant J.G., Baena J., Cortellini A. et al. A definitive prognostication system for patients with thoracic malignancies diagnosed with Coronavirus Disease 2019: an update from the TERAVOLT registry. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):661–674. DOI: 10.1016/J.JTHO.2021.12.015.
- Kulkarni A.A., Hennessy C., Wilson G. et al. Impact of anti-cancer treatments on outcomes of COVID-19 in patients with thoracic cancers: A CCC19 registry analysis. *Clin Lung Cancer*. 2024;25(5):e229–e237.e7. DOI: 10.1016/j.clc.2024.04.003.
- Provencio M., Mazarico Gallego J.M., Calles A. et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study. *Lung Cancer*. 2021;157:109–115. DOI: 10.1016/J.LUNGCAN.2021.05.014.
- Várnai C., Palles C., Arnold R. et al. Mortality among adults with cancer undergoing chemotherapy or immunotherapy and infected with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220130. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.0130.

16. Yadaw A.S., Li Y.C., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):e516–e525. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
17. Gong I.Y., Vijenthira A., Powis M. et al. Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9(3):386–394. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.6815.
18. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F. et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood*. 2022;140(26):2773–2787. DOI: 10.1182/blood.2022017257.
19. Wang L., Kaelber D.C., Xu R., Berger N.A. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: A clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. *Blood Rev*. 2022;54:100931. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100931.
20. Deng G., Zhou Q., Meng Y. et al. Risk and outcomes of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated immunocompromised patients: a meta-analysis. *MedComm*. 2023;4(3):e307. DOI: 10.1002/mco2.307.
21. Bellusci L., Grubbs G., Srivastava P. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron after vaccination of patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Blood*. 2022;139(18):2842–2846. DOI: 10.1182/blood.2022016087.
22. Anand S.T., Vo A.D., La J., Do N.V., Fillmore N.R. et al. Severe COVID-19 in vaccinated adults with hematologic cancers in the veterans health administration. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e240288. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0288.
23. Lozahic C., Maddock H., Sandhu H. Anti-cancer therapy leads to increased cardiovascular susceptibility to COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:634291. DOI: 10.3389/fcvm.2021.634291.
24. Welt FGP, Shah P.B., Aronow H.D. et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's interventional council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2372–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
25. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
26. Hua A., O'Gallagher K., Sado D., Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2130. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa253.
27. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213.
28. Willmer D., Zöllner S.K., Schaumburg F. et al. Infectious morbidity in pediatric patients receiving neoadjuvant chemotherapy for sarcoma. *Cancers*. 2021;13(9):1990. DOI: 10.3390/cancers13091990.
29. Grivas P., Khaki A., Wise-Draper T. et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021;32(6):787–800. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.024.
30. Vincenzi B., Cortellini A., Mazzocca A. et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccines and recent chemotherapy on COVID-19 morbidity and mortality in patients with soft tissue sarcoma: an analysis from the OnCovid registry. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359231225028. DOI: 10.1177/17588359231225028.
31. Tagliamento M., Gennari A., Lambertini M. et al. Pandemic phase-adjusted analysis of COVID-19 outcomes reveals reduced intrinsic vulnerability and substantial vaccine protection from Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):2800–2814. DOI: 10.1200/JCO.22.01667.
32. Pinato D., Aguilar-Company J., Ferrante D. et al. Outcomes of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):865–875. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00273-X.
33. Wagner M.J., Hennessy C., Beeghly A. et al. Demographics, outcomes, and risk factors for patients with sarcoma and COVID-19: a CCC19-Registry based retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4334. DOI: 10.3390/cancers14174334.
34. Di Lena É., Hopkins B., Wong S.M., Meterissian S. Delays in operative management of early-stage, estrogen receptor-positive breast cancer during the COVID-19 pandemic: A multi-institutional matched historical cohort study. *Surgery*. 2022;171(3):666–672. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.033.
35. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763.
36. Ma T., Ma T., Wang L., Wang H. Neoadjuvant chemotherapy is effective in those infected with SARS-CoV-2: the real-world experience of a large chinese breast cancer center. *J Breast Cancer*. 2024. DOI: 10.4048/jbc.2023.0299.
37. Sica A., Colombo M.P., Trama A. et al. Immunometabolic status of COVID-19 cancer patients. *Physiol Rev*. 2020;100(4):1839–50. DOI: 10.1152/physrev.00018.2020.
38. Hosseini-Moghaddam S.M., Shepherd F.A., Swayze S. et al. SARS-CoV-2 infection, hospitalization, and mortality in adults with and without cancer. *JAMA Netw*

- Open. 2023;6(8):e2331617. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.31617.
39. Abuhelwa Z., Alsughayer A., Abuhelwa A.Y. et al. In-hospital mortality and morbidity in cancer patients with COVID-19: a nationwide analysis from the United States. *Cancers*. 2022;15(1):222. DOI: 10.3390/cancers15010222.
 40. Chavez-MacGregor M., Lei X., Zhao H. et al. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):69–78. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5148.
 41. 2022 National Health Interview Survey (NHIS) Survey Description. Available at: https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHIS/2022/srvydesc-508.pdf (accessed: 12/26/2024).
 42. Yang N.N., Zhao J., Zheng Z., Yabroff K.R., Han X. COVID-19 vaccination, infection, and symptoms among cancer survivors in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2024:djae029. DOI: 10.1093/jnci/djae029.
 43. Waters A.R., Anderson J.S., Mann K. et al. Drivers of COVID-19 vaccine intent among survivors of adolescent and young adult cancer: a mixed method study. *J Cancer Educ*. 2023;38(2):562–570. DOI: 10.1007/s13187-022-02155-x.
 44. Dagher H., Chafitani A.M., Subbiah I.M. et al. Long COVID in cancer patients: preponderance of symptoms in majority of patients over long time period. *Elife*. 2023;12:e81182. DOI: 10.7554/eLife.81182.
 45. Quintana-Lopez J.M., Rodríguez L., Portuondo J., García J., Legarreta M.J., Gascón M., Larrea N., Barrio I. COVID-Health Basque Country Research Group. Relevance of comorbidities for main outcomes during different periods of the COVID-19 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(1):e13240. DOI: 10.1111/irv.13240.
 46. Becerril-Gaitan A., Vaca-Cartagena B.F., Ferrigno A.S. et al. Immunogenicity and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection after Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;160:243–260. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.10.014.
 47. Ligumsky H., Safadi E., Etan T. et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among actively treated cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(2):203–209. DOI: 10.1093/jnci/djab174.
 48. Bezzerri V., Gentili V., Api M. et al. SARS-CoV-2 viral entry and replication is impaired in Cystic Fibrosis airways due to ACE2 downregulation. *Nat Commun*. 2023;14(1):132. DOI: 10.1038/s41467-023-35862-0.
 49. Li Z., He H., Li H. et al. Impaired acute-phase humoral immunity is the major factor predicting unfavorable outcomes in multiple myeloma patients with SARS-CoV-2 Omicron variants outbreak infection. *Int J Cancer*. 2024. DOI: 10.1002/ijc.35063.
 50. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.

УДК 616.37-002-089+616-092
DOI: 10.56871/UTJ.2025.90.48.003

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ

© Николай Юрьевич Коханенко^{1, 2}, Темури Шакроевич Моргошия¹,
Леван Гочаевич Шенгелия¹, Лексо Зурабович Гурицкая^{1, 2},
Алексей Ариевич Кашинцев¹, Юрий Васильевич Радионов^{1, 2},
Сергей Александрович Данилов^{1, 2}, Юрий Вячеславович Гребцов^{1, 2},
Ольга Григорьевна Вавилова^{1, 3}, Анна Валерьевна Глебова^{1, 3},
Елена Викторовна Липская^{1, 3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

² Городская Покровская больница. 199106, г. Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Контактная информация: Юрий Васильевич Радионов — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. E-mail: radionov8604@gmail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-1090>
SPIN: 1532-8871

Для цитирования: Коханенко Н.Ю., Моргошия Т.Ш., Шенгелия Л.Г., Гурицкая Л.З., Кашинцев А.А., Радионов Ю.В., Данилов С.А., Гребцов Ю.В., Вавилова О.Г., Глебова А.В., Липская Е.В. Исторические аспекты хирургии острого панкреатита: от истоков до современности. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):26–35.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.90.48.003>

Поступила: 14.10.2024

Одобрена: 26.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена анализу исторических этапов лечения острого панкреатита. Представлена эволюция взглядов в тактике лечения этого грозного заболевания. Отмечено, что на протяжении последних десятилетий лечение острого панкреатита было противоречивым, варьируя между консервативным подходом, с одной стороны, и агрессивным хирургическим подходом — с другой. За последние десятилетия значительно улучшились знания о естественном течении и патофизиологии острого панкреатита. Проведена аналитическая работа по исследованию различных подходов к лечению острого панкреатита. Показано, что тема хирургии данного заболевания не является исчерпанной, в связи с этим целью данной статьи является исторический анализ научно-практического развития этого направления в медицине с первых опытов и до наших дней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, хирургическое лечение, история вопроса

HISTORICAL ASPECTS OF SURGERY FOR ACUTE PANCREATITIS: FROM ORIGINS TO THE PRESENT

© Nikolay Yu. Kohanenko^{1, 2}, Temuri Sh. Morgoshiya¹, Levan G. Shengelia¹,
Lexo Z. Gurtskaya^{1, 2}, Alexey A. Kashintsev¹, Yuri V. Radionov^{1, 2}, Sergey A. Danilov^{1, 2},
Yuri V. Grebtsov^{1, 2}, Olga G. Vavilova^{1, 3}, Anna V. Glebova^{1, 3}, Elena V. Lipskaya^{1, 3}

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

² City Pokrovskaya Hospital. 85 Bolshoy Prospekt of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199106 Russian Federation

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact informatoin: Yury V. Radionov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after prof. A.A. Rusanov. E-mail: radionov8604@gmail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-1090>
SPIN: 1532-8871

For citation: Kohanenko NYu, Morgoshiya TSh, Shengelia LG, Gurtskaya LZ, Kashintsev AA, Radionov YuV, Danilov SA, Grebtsov YuV, Vavilova OG, Glebova AV, Lipskaya EV. Historical aspects of surgery for acute pancreatitis: from origins to the present. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):26–35. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.90.48.003>

Received: 14.10.2024

Revised: 26.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The article is devoted to the analysis of the historical stages of surgical treatment of acute pancreatitis. The evolution of views in the treatment tactics of this terrible disease is presented. It is noted that over the past decades, the treatment of acute pancreatitis has been controversial, varying between a conservative medical approach, on the one hand, and an aggressive surgical approach, on the other. Over the past decade, knowledge of the natural history and pathophysiology of acute pancreatitis has improved significantly. Analytical work was carried out to study various approaches to the surgical treatment of acute pancreatitis. It is shown that the topic of surgery for acute pancreatitis is not exhausted; in this regard, the purpose of this article is a historical analysis of the scientific and practical development of this area in medicine from the first experiments to the present day.

KEYWORDS: acute pancreatitis, surgical treatment, history of the issue

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое описание острого панкреатита (ОП) было впервые представлено в 1652 г. голландским анатомом Николасом Тульпом, и, несмотря на прошедшие более чем 370 лет, по-прежнему остается много вопросов без ответов. В конце XIX — начале XX века великие хирурги и анатомы, такие как Реджинальд Фитц, Николас Сенн, Юджин Опи и другие, внесли значительный вклад в лечение ОП, что продолжает влиять на наше нынешнее понимание ОП. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние шесть десятилетий, летальность от этого заболевания остается довольно высокой, и наши возможности точно диагностировать осложнения ОП и оценивать его степень тяжести остаются весьма ограниченными.

История медицины знает немало примеров, когда многие методы лечения ОП назначались почти интуитивно, их порой основывали на теориях и мнениях современных тогда научных светил. Однако исследования последующих поколений, в том числе и современные, дают надежду на улучшение результатов лечения ОП [1].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ

Более 130 лет идет дискуссия о тактике и способах лечения ОП. Л. Холлендер в 1982 г. разделил путь его эволюции на три периода:

- 1889–1938 гг. (только хирургическое лечение);
- 1939–1963 гг. (в основном консервативное лечение);

- 1964–1990 гг. (консервативно-хирургическое лечение) [2, 3].

Самые ранние наблюдения о поджелудочной железе (ПЖ), вероятно, были сделаны раввинами в Вавилонском Талмуде, которые называли ее «палец печени». Принято считать, что первые анатомические описания ПЖ были сделаны александрийцами Герофилом, Эрасистратом и Евдемом в III в. до н.э. [4, 5]. Хотя Гален представил скромное анатомическое описание, но ни он, ни Гиппократ, ни Эрасистрат, ни Герофил не смогли выявить какой-либо связи ПЖ с болезнями [1].

К. Гален (130–201 гг. н.э.) [6] знал о проблемах с поджелудочной железой, но этот орган оставался практически неизвестным как очаг болезни до конца XVI в., когда произошел ренессанс в изучении железы, что в значительной степени подтвердилось работами Франциска де ла Босильвиуса (1614–1672) и его ученика Ренье де Граафа (1641–1673) [7]. Этот возобновившийся интерес привел к тому, что поджелудочную железу стали считать причиной многих заболеваний. Первое клиническое описание острого панкреатита было опубликовано в 1652 г. голландским анатомом Николасом Тульпом (1593–1674) [8]. После описания Тульпа Теофиль Бонет (1629–1689) и Дж. Г. Гризель также сообщили при исследовании трупа о случае некроза поджелудочной железы в результате острого панкреатита с летальным исходом.

Джованни Морганьи (рис. 1) сопоставил клинические симптомы ОП с наблюдениями при аутопсии и сыграл важную роль в развитии дисциплины патологической анатомии. В 1761 г. вышел его великий труд *De sedibus*



Рис. 1. Джованни Морганьи (1681–1777)

Fig. 1. Giovanni Morgagni (1681–1777)

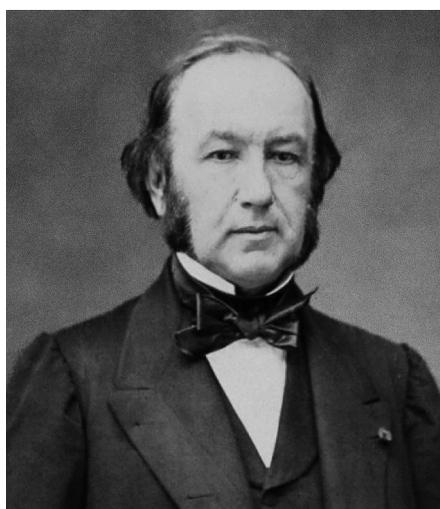


Рис. 2. Клод Бернар (1813–1878)

Fig. 2. Claude Bernard (1813–1878)

et causis morborum per anatomen indagatis, в котором описана клиническая картина острого панкреатита: боли в верхней части живота, рвота и коллапс. Теофиль Бонэ (1629–1689) из Женевы описал аналогичный случай патологии поджелудочной железы, «поврежденной и гнойной» (1679). Карл фон Рокитанский (1804–1878), ведущий патологоанатом Вены (Wiener Allgemeines Krankenhaus) был первым, кто в 1842 г. распознал острый геморрагический панкреонекроз.

В конце XIX и начале XX вв. велись серьезные дебаты о жировом некрозе при остром панкреатите. Клод Бернар впервые продемонстрировал жировой некроз у собак в 1856 г., но не смог объяснить свое открытие (рис. 2) [9].

За ним последовал Джулиус Клоб, ассистент К. Рокитанского, который выявил жировой некроз у людей в 1860 г. В 1882 г. Ф. Бальзер описал процесс жирового некроза более подробно, но считал, что это отдельное явление от воспаления поджелудочной железы. У. Деттнер, который в 1894 г. предположил, что причиной воспаления являются ферменты поджелудочной железы, и Х. Киари (1851–1916), который считал, что это связано с дегенерацией поджелудочной железы (1896).

Реджинальд Фитц (1843–1913) считал, что причиной острого панкреатита была бактериальная инфекция, а Х.Д. Роллстон полагал, что ОП связан с патологией солнечного сплетения. Роберт Лангерганс предположил, что именно фермент поджелудочной железы приводит к некрозу жировой ткани, а Саймон Флекснер в 1897 г. показал, что этим ферментом была липаза. Такое множество воззрений приводило к дискуссиям по этиологии и патогенезу ОП [6]. В 1889 г. Р.Х. Фитц, врач из Бостона, написал первый фундаментальный труд по острому панкреатиту «Острый панкреатит: рассмотрение кровотечения при пан-

креатите, геморрагического, нагноительного и гангренозного панкреатита, а также диссеминированного жирового некроза», в котором он высказал мнение, что немедленное хирургическое вмешательство может быть опасным и неэффективным (рис. 3) [6].

Р. Фитц учился у выдающихся немецких врачей, после чего вернулся в Гарвардскую медицинскую школу, где опубликовал опыт, накопленный им в лечении ОП. Р. Фитц описал три формы острого панкреатита (геморрагический, гнойный и гангренозный) и предположил, что жировой некроз является следствием тяжелого панкреатита. Далее он прокомментировал различные варианты этиологии, такие как камни в желчном пузыре, алкоголь, перфоративная язва желудка и травма. Что примечательно, Фитц также описал абсцесс поджелудочной железы, тромбоз селезеночной вены и вероятную псевдокисту поджелудочной железы как сопутствующие осложнения острого панкреатита. В этой статье Фитц также указал на взаимосвязь между кровоизлиянием в поджелудочную железу и панкреатитом и причинно-следственную связь между диссеминированным жировым некрозом и острым панкреатитом. Своим систематическим анализом различных аспектов острого панкреатита Фитц заложил основу для прижизненной диагностики этого заболевания и значительно облегчил последующие исследования поджелудочной железы на рубеже XX века. Интересно, что Фитц изначально выступал за консервативный подход к лечению пациентов с острым панкреатитом [6].

В то же время Николас Сенн, хирург из Чикаго, выступал за иссечение некротических тканей и хирургическое дренирование у пациентов с некротическим панкреатитом или абсцессами. В 1886 г. Н. Сенн представил обширный отчет о своих хирургических вмешательствах на поджелудочной железе в Американской хирургической ассоциации, а также опубликовал статью, которая называлась «Хирургия поджелудочной железы». Она базировалась на опытах на животных и клинических исследованиях [6, 9] (рис. 4).

Н. Сенн внес значительный вклад в выяснение функции и заболеваний поджелудочной железы. Он использовал опыты на животных и клинические наблюдения не только для изучения механизмов острого панкреатита, но и для рационального понимания обоснованности хирургических методов его лечения. Он хотел привлечь внимание американских

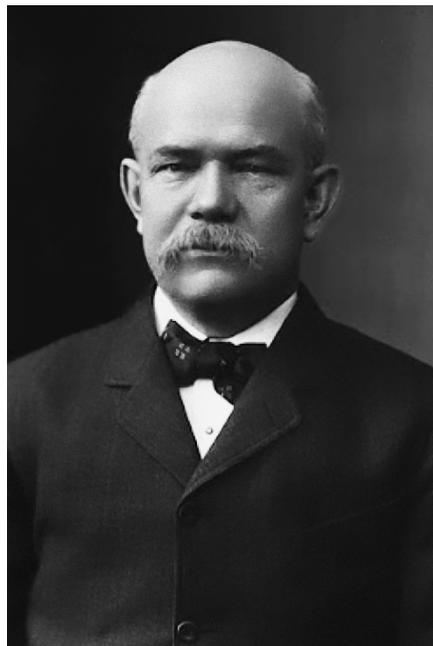


Рис. 3. Реджинальд Фитц (1843–1913)

Fig. 3. Reginald Fitz (1843–1913)



Рис. 4. Николас Сенн (1844–1908)

Fig. 4. Nicholas Senn (1844–1908)

хирургов к осложнениям при оперативном лечении патологии поджелудочной железы.

Вплоть до середины XX в. не было полного понимания того, что острый панкреатит — это полиэтиологичное заболевание, требующее различных подходов к диагностике и лечению. Сейчас считается, что желчные камни являются причиной острого панкреатита



Рис. 5. Юджин Л. Опи (1873–1972)

Fig. 5. Eugene L. Opie (1873–1972)

в 30–35% случаев, а алкоголь примерно в 55–60% случаев ОП. Травматический панкреатит встречается с частотой 2–4%. В дополнение к этим трем преобладающим факторам существует широкий спектр ишемических, алиментарных, метаболических, аутоиммунных, паразитарных, генетических и других факторов. Небольшая подгруппа острых панкреатитов также возникает после манипуляций на большом дуоденальном сосочке во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [10]. Несмотря на накопленные знания, этиологический фактор примерно в 10% случаев острого панкреатита остается невыясненным, и это классифицируется как острый идиопатический панкреатит [11, 12]. В 1901 г. Юджин Л. Опи (1873–1971), патолог из больницы им. Джонса Хопкинса, предложил «гипотезу общего канала» основываясь на своих наблюдениях при вскрытии скончавшихся больных от острого геморрагического панкреатита (рис. 5) [13–15].

Юджин Л. Опи пришел к выводу, что камни в желчном пузыре, холедохолитиаз, непроходимость желчных протоков и ОП связаны между собой. Он предложил теорию «общего канала», основанную на гипотезе, что при рефлюксе желчи в панкреатический проток происходит активация ферментов ПЖ, что приводит к острому панкреатиту. Эта теория (1901) остается неизменной более ста лет.

В конце XIX века при ферментативном перитоните часто применяли лапаротомию как для постановки диагноза острого панкреатита, так и для дренирования брюшной полости, иногда абсцессов поджелудочной железы, удаления некротизированных тканей [11, 16, 17]. Сторонники раннего хирургического вмешательства, в том числе Николас Сенн, Вернер Кёрте и Беркли Мойнихан, хотя в то же время были не меньшими авторитетами, чем Реджинальд Фитц и Йоханн Микулич-Радецкий, выступали за консервативное лечение ОП [9]. Были предприняты попытки проведения различных операций лапаротомным доступом, таких как холецистостомия, дренирование абсцесса, скоплений жидкости, но показатель операционной смертности в первые три десятилетия XX века оставался высоким: около 60% [6]. Стремление к раннему хирургическому вмешательству было опровергнуто после того, как Герхардт Катч (1887–1961) сообщил, что во время Первой мировой войны и после нее число пациентов с острым панкреатитом сократилось, и он приписал это распространенному в то время голоданию. Консервативное лечение стало общепризнанным после того, как Джозеф Пакстон и Жюль Эмиль Пеан сообщили, что в исследовании более чем 300 пациентов, получавших хирургическое лечение, уровень смертности составил почти 45% [18] по сравнению с 23% больных, получавших консервативное лечение.

Начиная с 1950-х годов тенденция вновь обратилась к оперативному лечению пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Как в Европе, так и в Соединенных Штатах резекция поджелудочной железы обычно проводилась на ранних стадиях лечения больных тяжелым острым панкреатитом для удаления некротического субстрата, несмотря на смертность от 60 до 70% после такого лечения [19, 20]. Действительно, в 1963 г. Джордж Уоттс, хирург из Бирмингема, успешно вылечил пациента с молниеносным панкреатитом с помощью тотальной панкреатэктомии [6, 21]. Хотя эта операция первоначально получила поддержку, но огромный уровень смертности при ней стал очевидным и уступил место более осторожным подходам в конце 1980-х годов [22]. Основными факторами, побудившими вернуться к консервативному лечению пациентов с тяжелым острым панкреатитом, были улучшение понимания некроза поджелудочной железы и фазовости течения заболевания, распознавание некроза с помощью компьютерной томографии и осознание

того, что при отсутствии вторичной инфекции большинство пациентов с панкреонекрозом не нуждались в операции и их состояние улучшалось при консервативном лечении [23–25]. Эти важные клинические факты были основаны на работах Ханса Бегера и его коллег из Ульма (Германия) и на вкладках Джона Говарда и Эдварда Брэдли из Соединенных Штатов Америки [6]. Лечение панкреонекроза эволюционировало с признанием неотграниченного («свежего») панкреонекроза, и в настоящее время отсроченная некрэктомия при инфицированном панкреонекрозе является скорее правилом, чем исключением [26]. За последние десятилетия широко утвердились минимально инвазивные лапароскопические, эндоскопические и чрескожные подходы к лечению панкреонекроза, но открытая хирургия продолжает играть важную роль у пациентов с тяжелым течением заболевания и распространенным гнойно-некротическим парапанкреатитом [27, 28].

Эндоскопическое ультразвуковое лечение (дренирование) жидкостных скоплений при ОП также получает все более широкое признание [29, 30]. Ранняя лапароскопическая холецистэктомия с дренированием желчных протоков также получила признание в качестве стандарта лечения пациентов с острым билиарным (желчнокаменным) панкреатитом [31, 32].

В СССР в 70–80 гг. XX столетия получила признание консервативно-хирургическая тактика лечения, которая должна была связать хирургию и консервативное лечение. Эта программа разрешала хирургические вмешательства в ранние сроки при остром билиарном панкреатите, а при другой этиологии — обычно не раньше третьих суток, да и то в тех случаях, когда терапия не была эффективна при тяжелом течении заболевания. Такая тактика имела немало сторонников, среди них были Ю. Нестеренко, В. Лаптев, А. Пугачев, В. Земсков и многие другие [33]. Эта программа была также зафиксирована в решениях Всесоюзной конференции «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы» (Киев, 1988). Только консервативное лечение, однако, не дало значимого понижения летального исхода при тяжелом остром панкреатите, из-за чего многие исследователи считали тему его лечения, как и раньше, нерешенной проблемой [33].

В 1968–1980 гг. происходило внедрение лапароскопии и эндоскопии как методов неотложной диагностики и лечения острого панкреатита.

Это начиналось в клиниках Ю.Е. Березова, В.М. Буянова, В.С. Маята, Ю.А. Нестеренко, Ю.М. Панцырева, И.Д. Прудкова, В.С. Савельева, В.А. Козлова, В.И. Юхтина и др. [34].

1-й этап (1968–1969 гг.) — внедрение неотложной лапароскопии как метода диагностики и дифференциальной диагностики острых хирургических и гинекологических заболеваний, причин перитонита и определения рациональной тактики лечения больных. Первые сообщения о применении неотложной лапароскопии при острых хирургических заболеваниях были представлены Л.И. Гороховым (1968), И.И. Зарицким (1968), Г.П. Мочаловым (1968), В.Н. Сотниковым (1969). В диссертационных работах авторы анализировали возможность и первый опыт применения лапароскопии при остром панкреатите.

2-й этап (1970–1979 гг.) — внедрение лапароскопических вмешательств с лечебными целями при ясном диагнозе острого панкреатита. В первую очередь, следует отметить лапароскопическое дренирование брюшной полости одним или несколькими дренажами с последующей инфузией и перфузией брюшной полости различными лекарственными средствами, выполненное В.С. Савельевым и А.С. Балалыкиным в 1970 г. и нашедшее свое отражение в диссертационных работах А.И. Горишняка (1973), А.И. Рабинкова (1982) и П.Э. Ванцяна (1983) [34].

В 1970–1978 гг. в клиниках Ю.Е. Березова, В.С. Савельева, В.И. Юхтина лапароскопия и дренирование брюшной полости широко использовались при остром панкреатите, опыт применения которых был доложен на V Всероссийском съезде хирургов (Свердловск, 1978) и Всероссийской конференции хирургов по неотложной хирургии (Саратов, 1978). Арсенал лапароскопических вмешательств при остром панкреатите с использованием в то время несовершенной эндоскопической техники и инструментов расширился за счет внедрения дренирования круглой связки печени, эндоскопии сальниковой сумки и ее дренирования.

3-й этап (с 1980-х гг. XX вв. по настоящее время) — А.С. Балалыкин (рис. 6) внедрил в практику выполнение лапароскопической холецистэктомии, которая была разработана И.Д. Прудковым (рис. 7), для лечения механической желтухи и острого холецистита [34].

Внедрение этих лапароскопических операций означало создание части нового патогенетического направления в лечении



Рис. 6. А.С. Балалыкин (род. в 1940)

Fig. 6. A.S. Balalykin (born in 1940)

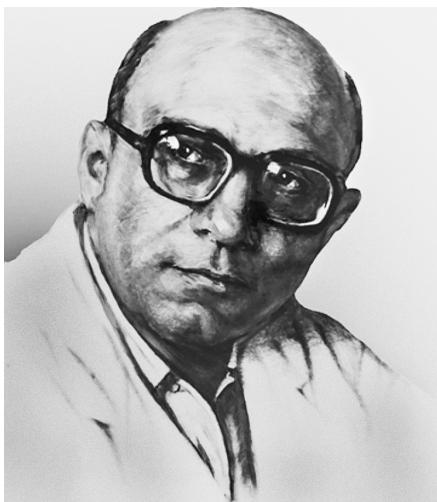


Рис. 7. И.Д. Прудков (1929–1984)

Fig. 7. I.D. Prudkov (1929–1984)

острого панкреатита и панкреонекроза, направленного на нейтрализацию и выведение из брюшной полости ферментов и токсинов, декомпрессию желчной и панкреатической систем — «закрытого» метода лечения панкреонекроза [35].

Эндоскопическая хирургия острого панкреатита в течение 40 лет прошла путь от опосредованного патогенетического лечения (дренирование и лаваж брюшной полости, декомпрессивные холецистостомы и эндоскопической папиллосфинктеротомии с назопанкреатическим дренажем) до непосред-

ственных лапароскопических вмешательств (абдоминализация, некрэктомия, дренирование и лаваж забрюшинного пространства) на поджелудочной железе [35].

Эндоскопическая хирургия острого панкреатита и панкреонекроза в настоящее время представляется перспективным направлением, способным значительно улучшить результаты лечения этого тяжелейшего заболевания [36].

Для борьбы с местными осложнениями во всех фазах острого панкреатита в настоящее время предпочтение отдается современным чрескожным хирургическим методам [37]. Открытые методы используются лишь тогда, когда эти осложнения нельзя устранить минимально инвазивными хирургическими способами. Такие операции должны быть обоснованы [38]. У тяжелых пациентов открытые операции сопровождаются высоким риском осложнений и летальности и их выполняют только при гнойных осложнениях ОП [39]. При стерильном панкреонекрозе никакие операции не выполняют [40].

В настоящее время метод лечения ОП выбирают с учетом фазы заболевания, расположения очага, его отграничения от окружающих тканей, наличия сопутствующих патологий и/или осложнений. Преимущество отдается этапному хирургическому лечению с первоначальным использованием, если это возможно, минимально инвазивных методик (чрескожных и эндоскопических) [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем за 370-летнюю историю, начиная с Николаса Тульпа, который впервые представил клиническое описание острого панкреатита, наши знания о сложной анатомии и физиологии поджелудочной железы и ее различных заболеваниях значительно выросли. Тем не менее остается много вопросов, на которые нет ответов и сегодня, особенно в области прогнозирования тяжести заболевания и хирургического лечения острого панкреатита. Методы лечения ОП совершенствуются и на современном этапе, несмотря на богатую историю развития. Но при этом острый панкреатит остается одной из самых тяжелых патологий, которая и на сегодняшний день приводит к высокой летальности. Стремительное развитие научных технологий в области молекулярной и геномной медицины в сочетании с достижениями последующих поколений ученых дают надежду на то,

что когда-нибудь будет разработана более эффективная тактика лечения острого панкреатита.

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

- Pannala R., Kidd M., Modlin I.M. Acute Pancreatitis Pancreas. 2009;38(4):355–366.
- Толстой А.Д., Панов В.П., Захарова Е.В. Шок при остром панкреатите. СПб.: Скиф; 2014.
- Баиров Г.А. Срочная хирургия детей. СПб.: Питер Пресс; 1997.
- Bradley III E.L., Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. Am J Surg. 1991;161:19.
- Bradley III E.L. Indications for Surgery in Necrotizing Pancreatitis — A Millennial Review. Journal of the Pancreas. 2000.
- Munteanu M., Pircoveanu M., Munteanu A.C., Munteanu M.C., Saftoiu A., Gugila I. Surgical management of acute pancreatitis. One hundred years of evolution. Chirurgia (Bucur). 2006;101(3):229–235.
- Kidd M., Modlin I.M. The luminati of Leiden: from Bon-tius to Boerhaave. World J Surg. 1999;23(12):1307–1314.
- Wang K., Gou S. History of surgical intervention in the treatment of severe acute pancreatitis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2015;53(9):646–8.
- Howard J.M., Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002.
- Acosta J.M., Rossi R., Galli O.M.R., Pellegrini C.A., Skinner D.B. Early surgery for acute gallstone pancreatitis. Surgery. 1978;83:367.
- Alzerwi N. Surgical management of acute pancreatitis: Historical perspectives, challenges, and current management approaches. World J Gastrointest Surg. 2023;15(3):307–322.
- Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;89(2):105–113. DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113.
- Opie E.L. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. Am J Med Sci. 1901;121:27–43.
- Opie E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp. 1901;12:182–188.
- Opie E.L. Diseases of the Pancreas: Its Cause and Nature. Philadelphia. London: JB Lippincott Company; 1903.
- Beger H.G., Krautzberger W., Bittner R., Block S., Buchler M. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. World J. Surg. 1985;9:972.
- Wilson C., Heads A., Shenkin A., Imrie C.W. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. Br J Surg. 1989;76:177.
- Paxton J.R., Payne J.H. Acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet. 1948;86:69–75.
- Ranson J.H., Rifkind K.M., Turner J.W. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet. 1976;14:209.
- Ranson J.H.C. Pancreatitis — Diagnostic. In: The exocrine pancreas: biology, pathobiology and diseases, subredactialui GO V.L.W. Raven Press. New York; 1986:503–511.
- Stefanini P., Ermini M., Carboni M. Diagnosis and management of acute pancreatitis. Am J Surg. 1965;110:866.
- Cohen R., Priestley J.T., Gross J.B. Abdominal surgery in the presence of acute pancreatitis. Mayo Clin. Proc. 1969;44:309.
- Balthazar E.J. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am. 1989;27:19.
- Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H., Johnson W.C., Spehcer S.J., Wetzner S.M. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. Gastroenterology. 1987;93:13–15.
- Ranson J.H.C., Balthazar E., Caccavale R., Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. Ann. Surg. 1985;201:656.
- Glenn F., Frey C. Reevaluation of the treatment of pancreatitis associated with biliary tract disease. Ann Surg. 1964;160:723.

27. Papachristou G.I., Takahashi N., Chahal P. et al. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg.* 2007;245(6):943–951.
28. Uhl W., Warshaw A., Imrie C., Bassi C., McKay C.J., Lankisch P.G. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2:565.
29. Malko V.A. Treatment of pancreatitis in a historical aspect. *Nova Info.* 2021;126:87–88.
30. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *British Society of Gastroenterology, Gut.* 1998;42:S1.
31. Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Кривой В.В. и др. Современные эндоскопические методы лечения острого и хронического панкреатита. *Крымский терапевтический журнал.* 2024;4:14–20.
32. Werner J., Feuerbach S., Uhl W., Buchler M.W. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 2005;54:426.
33. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бруневич С.З., Орлов Б.Б. Деструктивный панкреатит, доказательные методы диагностики и лечения. М.; 2010.
34. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
35. Грекова Н.М., Шишменцев Н.Б., Наймушина Ю.В., Бухвалов А.Г. Острый панкреатит: современные концепции хирургического лечения. *Новости хирургии.* 2020;2:197–206.
36. Малько В.А. Лечение панкреатита в историческом аспекте. *Nova Info.* 2021;126:87–88.
37. Чавга А.И., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Белоголов Н.И., Хасанова А.Ш., Жданова М.О. Современные подходы к оперативному лечению острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):43–50.
38. Адилов М.М., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н. Современные аспекты хирургического лечения панкреонекроза. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;2:184.
39. Топузов Э.Э., Балашов В.К., Цатинян Б.Г., Галеев Ш.И., Абдуллаев Я.П. Хирургическое лечение острого панкреатита: возможности малоинвазивных методик. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2016;4(15):147–151.
40. Сигал З.М., Бабушкин Ф.Г. Оментопексия при хирургическом лечении асептического панкреатита. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016;2:85–89.
41. Кормасов Е.А., Иванов С.А., Кенарская М.В., Анорьев Н.И. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021; 6:10–18.

REFERENCES

1. Pannala R., Kidd M., Modlin I.M. Acute Pancreatitis *Pancreas.* 2009;38(4):355–366.
2. Tolstoy A.D., Panov V.P., Zakharova E.V. Shock in acute pancreatitis. Saint Petersburg: Skif; 2014. (In Russian).
3. Bairov G.A. Emergency surgery for children. Saint Petersburg: Piter Press; 1997. (In Russian).
4. Bradley III E.L., Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1991;161:19.
5. Bradley III E.L. Indications for Surgery in Necrotizing Pancreatitis — A Millennial Review. *Journal of the Pancreas.* 2000.
6. Munteanu M., Pircoveanu M., Munteanu A.C., Munteanu M.C., Saftoiu A., Gugila I. Surgical management of acute pancreatitis. One hundred years of evolution. *Chirurgia (Bucur).* 2006;101(3):229–235.
7. Kidd M., Modlin I.M. The luminati of Leiden: from Bontius to Boerhaave. *World J Surg.* 1999;23(12):1307–1314.
8. Wang K., Gou S. History of surgical intervention in the treatment of severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015;53(9):646–8.
9. Howard J.M., Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002.
10. Acosta J.M., Rossi R., Galli O.M.R., Pellegrini C.A., Skinner D.B. Early surgery for acute gallstone pancreatitis. *Surgery.* 1978;83:367.
11. Alzerwi N. Surgical management of acute pancreatitis: Historical perspectives, challenges, and current management approaches. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(3):307–322.
12. Hat'kov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R. i dr. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskij arhiv.* 2017;89(2):105–113. (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh2017892105-113.
13. Opie E.L. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Am J Med Sci.* 1901;121:27–43.
14. Opie E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1901;12:182–188.
15. Opie E.L. Diseases of the Pancreas: Its Cause and Nature. Philadelphia. London: JB Lippincott Company; 1903.
16. Beger H.G., Krautzberger W., Bittner R., Block S., Buchler M. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* 1985;9:972.
17. Wilson C., Heads A., Shenkin A., Imrie C.W. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76:177.
18. Paxton J.R., Payne J.H. Acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1948;86:69–75.

19. Ranson J.H., Rifkind K.M., Turner J.W. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;14:209.
20. Ranson J.H.C. Pancreatitis — Diagnostic. In: *The exocrine pancreas: biology, pathobiology and diseases, subredactialui GO V.L.W.* Raven Press. New York; 1986:503–511.
21. Stefanini P., Ermini M., Carboni M. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1965;110:866.
22. Cohen R., Priestley J.T., Gross J.B. Abdominal surgery in the presence of acute pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 1969;44:309.
23. Balthazar E.J. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am.* 1989;27:19.
24. Gerzof S.G., Banks P.A., Robbins A.H., Johnson W.C., Spechcer S.J., Wetzner S.M. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology.* 1987;93:13–15.
25. Ranson J.H.C., Balthazar E., Caccavale R., Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1985;201:656.
26. Glenn F., Frey C. Reevaluation of the treatment of pancreatitis associated with biliary tract disease. *Ann Surg.* 1964;160:723.
27. Papachristou G.I., Takahashi N., Chahal P. et al. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg.* 2007;245(6):943–951.
28. Uhl W., Warshaw A., Imrie C., Bassi C., McKay C.J., Lankisch P.G. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2:565.
29. Malko V.A. Treatment of pancreatitis in a historical aspect. *Nova Info.* 2021;126:87–88.
30. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *British Society of Gastroenterology, Gut.* 1998;42:S1.
31. Klyaritskaya I.L., Moshko Yu.A., Krivoy V.V. i dr. Modern endoscopic methods of treatment of acute and chronic pancreatitis. *Krimskiyi terapevtycheskiy zhurnal* 2022;4:14–20. (In Russian).
32. Werner J., Feuerbach S., Uhl W., Buchler M.W. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 2005;54:426.
33. Gelfand B.R., Filimonov M.I., Brunevich S.Z., Orlov B.B. Destructive pancreatitis, evidence-based methods of diagnosis and treatment. Moscow; 2010. (In Russian).
34. Balalykin A.S. Endoscopic abdominal surgery. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
35. Grekova N.M., Shishmentsev N.B., Naimushina Yu.V., Bukhvalov A.G. Acute pancreatitis: modern concepts of surgical treatment. *Novosty hyurgii.* 2020;2:197–206. (In Russian).
36. Malko V.A. Treatment of pancreatitis in a historical aspect. *Nova Info.* 2021;126:87–88. (In Russian).
37. Chavga A.I., Midlenko O.V., Midlenko V.I., Belonogov N.I., Khasanova A.Sh., Zhdanova M.O. Modern approaches to surgical treatment of acute pancreatitis (literature review). *Vestnik medicinskogo instituta “REAVIZ”. Rehabilitacia, Vrach I zdorov’e.* 2023;13(5):43–50. (In Russian).
38. Adilov M.M., Zdzitovetsky D.E., Borisov R.N. Modern aspects of surgical treatment of pancreatic necrosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanya.* 2021;2:184. (In Russian).
39. Topuzov E.E., Balashov V.K., Tsatinyan B.G., Galeev Sh.I., AbdullaevYa.P. Surgical treatment of acute pancreatitis: possibilities of minimally invasive techniques. *Vestnik Soveta molodyh uchenyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti.* 2016;4(15):147–151. (In Russian).
40. Sigal Z.M., Babushkin F.G. Omentopexy in the surgical treatment of aseptic pancreatitis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik “Chelovek I ego zdorov’e”.* 2016;2:85–89. (In Russian).
41. Korymasov E.A., Ivanov S.A., Kenarskaya M.V., Anor’ev N.I. The choice of surgical access in the treatment of purulent complications of pancreatic necrosis. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2021;6:10–18. (In Russian).

УДК 616.1-091.8+615.065+577.24+616-002+616.127

DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.77.004

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

© Егор Сергеевич Процак¹, Юрий Юрьевич Борщев¹, Михаил Михайлович Галагудза^{1, 2}

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

² Лаборатория радио- и оптоэлектронных приборов ранней диагностики патологий живых систем, Институт аналитического приборостроения Российской академии наук. 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31–33, лит. А

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944> SPIN: 2485-4176

Для цитирования: Процак Е.С., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Влияние фактора некроза опухолей α на сердечно-сосудистую систему: механизмы действия и терапевтические подходы. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):36–48. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.77.004>

Поступила: 02.09.2024

Одобрена: 21.10.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации. Важную роль в патогенезе ССЗ играет хроническое воспаление низкой степени активности. В обзоре рассматривается роль фактора некроза опухолей α (ФНО α) в развитии воспалительного процесса и течения ССЗ. ФНО α , являясь ключевым медиатором воспаления, активно участвует в патогенезе различных ССЗ, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность. Представлены данные о механизмах действия ФНО α , а также об эффективности анти-ФНО α препаратов в клинической и экспериментальной кардиологии. Отдельно рассмотрена возможность использования управляемого изменения кишечной микробиоты как метода воздействия на уровень ФНО α . Систематизированы данные по влиянию ФНО α на миокард в условиях хронического воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФНО α , цитокины, воспаление, микробиота, миокард, сердце

INFLUENCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR α ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTIC APPROACHES

© Egor S. Protsak¹, Yuri Yu. Borshchev¹, Mikhail M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

² Institute for Analytical Instrumentation, Russian Academy of Sciences. 31–33, lit. A Ivan Chernykh str., Saint Petersburg 198095 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Galagudza — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Experimental Medicine. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944> SPIN: 2485-4176

For citation: Protsak ES, Borshchev YuYu, Galagudza MM. Influence of tumor necrosis factor α on the cardiovascular system: mechanisms of action and therapeutic approaches. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):36–48. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.77.004>

Received: 02.09.2024

Revised: 21.10.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Cardiovascular diseases (CVDs) rank first in terms of mortality and disability rates. Chronic low-grade inflammation plays a crucial role in the pathogenesis of CVDs. This article examines the role of tumor necrosis factor α (TNF α) in the development of inflammatory

processes and its impact on the progression of cardiovascular diseases. TNF α , as a key mediator of inflammation, is actively involved in the pathogenesis of various cardiovascular conditions, including atherosclerosis, hypertension, and heart failure. The article discusses the mechanisms of TNF α action and the effectiveness of anti-TNF α therapies in clinical and experimental cardiology. Additionally, the potential of modulating gut microbiota as a means to influence TNF α levels is explored. The aim of this review article is to systematize the current data on the impact of TNF α on the myocardium under conditions of chronic inflammation.

KEYWORDS: TNF α , cytokines, inflammation, microbiota, myocardium, heart

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Одним из факторов возникновения, прогрессии и исходов ССЗ является хроническое воспаление низкой степени активности. Возникновению системного воспаления способствует множество различных заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Учитывая, что эти заболевания формируют метаболический синдром, в последние годы сформировалась концепция так называемого метавоспаления как важнейшего фактора риска развития ССЗ [1, 2]. Существенное значение для развития системного хронического воспаления имеют эндогенные факторы, в первую очередь возраст и генотип. Кроме того, во многих случаях не исключается и инфекционная этиология хронического низкоинтенсивного воспаления. Сочетание этих этиологических факторов в различных комбинациях приводит к количественным и качественным изменениям цитокинового профиля тканей и крови. В дальнейшем именно цитокинам принадлежит ведущая роль в развитии вазомоторной, барьерной и адгезионной форм дисфункции эндотелия, представляющих собой начальные звенья патогенеза атеросклероза. Фактор некроза опухолей α (ФНО α) — ключевой провоспалительный цитокин, оказывающий на клетки миокарда как прямое, так и опосредованное за счет высвобождения других медиаторов воспаления и изменения активности иммунных клеток негативное воздействие. В условиях хронического воспаления изменение уровня ФНО α является важной потенциальной мишенью для терапевтического воздействия.

Цель данной обзорной статьи — систематизация информации по воздействию ФНО α на миокард в условиях хронического воспаления. Обзор был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA ([statement.org\). Поиск исследований осуществлялся в 2023–2024 гг. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLIBRARY без ограничения периода публикации. При поиске были использованы следующие ключевые слова: фактор некроза опухолей альфа, воспаление, миокард, сердце, кардиопротекция, инфаркт миокарда, ишемия. Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для обзора.](http://www.prisma-</p></div><div data-bbox=)

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФНО α И ЕГО РОЛЬ В КЛЕТОЧНОМ И СИСТЕМНОМ СИГНАЛИНГЕ

Более 100 лет назад Вильям Коли использовал препарат, содержащий бактериальный экстракт для лечения пациентов с опухолями. На фоне введения препарата наблюдалась регрессия опухолевых образований, однако у пациентов наблюдалась сильная воспалительная реакция [3].

Позже, в 1975 г., ФНО α был впервые выявлен при изучении геморрагического некроза. Было обнаружено, что в сыворотке животных, получавших бактериальные эндотоксины, содержится фактор, вызывающий некроз опухолей [4]. В начале 1980-х гг. несколько исследовательских групп описали, что вещество, названное кахексином, играет роль в развитии истощения у больных хроническими заболеваниями [5, 6]. В дальнейшем было подтверждено, что кахексин и фактор некроза опухолей — одна и та же молекула [7, 8]. К настоящему времени за ФНО α признается роль одного из центральных медиаторов в иммунной системе.

ФНО α — классический провоспалительный цитокин, обеспечивающий сигналинг между клетками иммунной системы [9]. ФНО α принимает участие в регуляции функции иммунной системы [10], может вызывать геморрагический некроз посредством избирательного разрушения сосудов опухоли

и выработки специфического Т-клеточного иммунитета, оказывая противоопухолевый эффект [11], вызывает высвобождение других цитокинов, потенцируя воспалительный ответ [12].

Семейство ФНО насчитывает 18 цитокинов [13]. Примеры членов семейства ФНО, связанных с развитием и определяющих активность аутоиммунных заболеваний, включают ФНО α , ФНО β , лимфотаксин-бета, ФНО α -связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL) [14, 15]. Основная характеристика членов суперсемейства ФНО — цитоплазматический домен смерти, активирующий апоптоз. Гомология между цитоплазматическими доменами внутри семейства отсутствует [15, 16].

ФНО α вырабатывается в основном моноцитами / макрофагами. При этом ряд других типов клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, натуральные киллеры, нейтрофилы, фибробласты и остеокласты, также могут секретировать ФНО α , но в меньших количествах [17].

Ген ФНО α (*TNF*) расположен в хромосоме 6. Он состоит из четырех экзонов и кодирует трансмембранный белок массой 26 кДа, содержащий 233 аминокислоты (мФНО) [18], который экспрессируется на поверхности клетки, где он либо продолжает находиться, либо ферментативно расщепляется с образованием растворимой формы ФНО массой 17 кДа, содержащей 157 аминокислот (рФНО). Затем рФНО высвобождается и становится доступным для определения в плазме крови [19]. мФНО и рФНО реализуют функции, опосредованные одним из двух рецепторов: рецептором ФНО1 (ФНО α 1), экспрессируемым во всех тканях человека, и рецептором ФНО2 (ФНО α 2), экспрессируемым в основном в иммунных клетках, нейронах и эндотелиальных клетках [20, 21]. мФНО функционирует как лиганд, передающий межклеточные взаимодействия, и при связывании с ФНО α 2 (его основной биологической целью) [22] способен вызывать более сильную реакцию, чем рФНО. мФНО также функционирует как рецептор, инициируя каскад клеточных сигналов посредством передачи сигналов внутрь клетки, на которой он экспрессирован [23].

ФНО α 1 и -2 схожи по своим внеклеточным структурам в местах связывания мФНО и рФНО, но имеют различные внутриклеточные структуры, которые связываются с рядом адаптерных белков [24].

Цитоплазматический хвост ФНО α 1 содержит домен смерти (ДС), который при активации рецептора через ряд биохимических реакций запускает апоптоз [25]. ФНО α 2 не имеет внутриклеточного ДС и вместо этого рекрутирует белки ФНО α -ассоциированного фактора 1 и 2 [26].

ЭФФЕКТЫ ФНО α НА МИОКАРД И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Активация ФНО α 1 и -2 может приводить к активации ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- κ B), что способствует выживанию клетки. ФНО α 1 способен вызывать реакцию гибели клеток в зависимости от преобладающих физиологических обстоятельств; однако регуляция ФНО α 1 и -2 зависит от клеточной среды и до конца не изучена [27].

ФНО α оказывает отрицательное инотропное действие на кардиомиоциты, снижая цитозольный уровень Ca²⁺ [28], индуцирует синтез других провоспалительных медиаторов (индуцируемой NO-синтазы, активных форм кислорода), вызывает апоптоз и изменение внеклеточного матрикса, а также способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию [29]. Высокие уровни ФНО α усиливают синтез белка и гипертрофию кардиомиоцитов за счет выработки активных форм кислорода, что еще больше снижает сократимость сердца [30].

Под действием ФНО α нарушается функция симпатической нервной системы, что приводит к дисфункции β -адренорецепторов и ускорению ремоделирования сердца [31]. В ответ на блокаду рецепторов увеличивается выработка катехоламинов, что вызывает положительную обратную связь с увеличением уровней ФНО α в плазме и формированием порочного круга [32]. Влияние ФНО α на симпатическую систему, блокаду адренорецепторов и отрицательный инотропный эффект описаны в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [33, 34].

РОЛЬ ФНО α В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Патогенез ССЗ включает как хроническое низкоинтенсивное воспаление, так и острое воспаление, происходящее в условиях острого коронарного синдрома. Хроническое воспаление может возникать как ответ на незавершенный процесс редукции острого воспаления у людей с факторами риска ССЗ, такими как метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет [35]. Признано, что

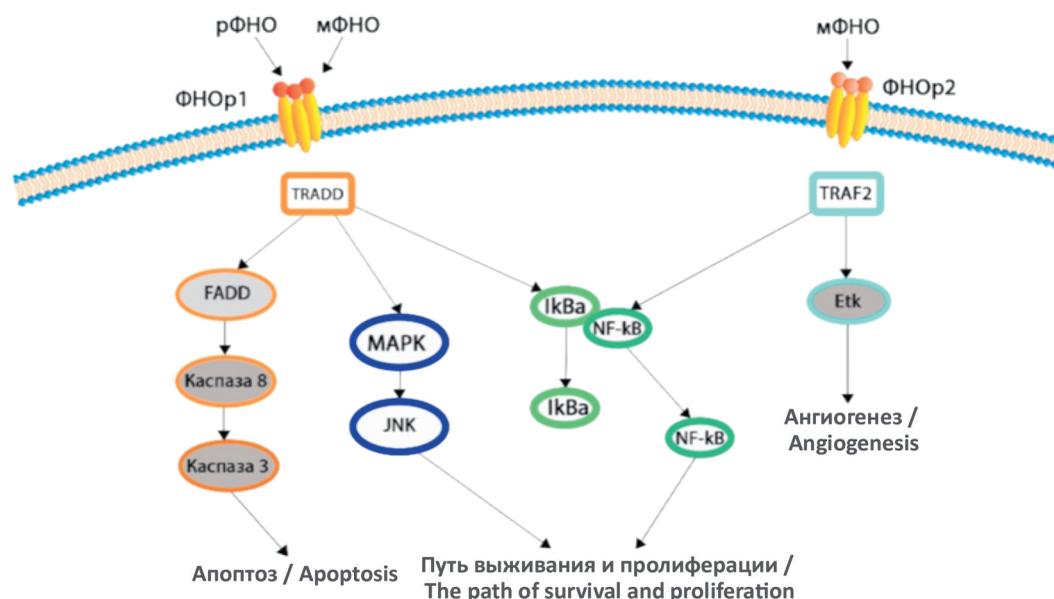


Рис. 1. Схема сигналинга ФНОα: рФНО — растворимая форма ФНОα; мФНО — связанная с мембраной форма ФНОα; ФНОр1 — рецептор ФНО 1-го типа; ФНОр2 — рецептор ФНО 2-го типа; Etk — эндотелиальная / эпителиальная тирозинкиназа; FADD — белок, ассоциированный с Fas и содержащий домен смерти; IκBα — ингибитор ядерного фактора каппа-бета; JNK — стрессактивируемые протеинкиназы; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF-κB — ядерный фактор каппа В; TRADD — ассоциированный с ФНОр1 домен смерти; TRAF2 — ФНОр ассоциированный фактор 2

Fig. 1. TNFα signaling scheme: rFNO — soluble form of TNFα; mFNO — membrane-bound form of TNFα; FNOOr1 — TNF receptor type 1; FNOOr2 — TNF receptor type 2; Etk — endothelial / epithelial tyrosine kinase; FADD — protein associated with Fas and containing a death domain; IκBα — inhibitor of the nuclear factor kappa beta; JNK — stress-activated protein kinases; MAPK - mitogen-activated protein kinase; NF-κB — nuclear factor kappa B; TRADD — FNR1-associated death domain; TRAF2 — FNR-associated factor 2

системное воспаление коррелирует с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и играет роль в развитии, прогрессировании и осложнениях этого синдрома [36]. Маркеры воспаления считаются прогностическим фактором неблагоприятных исходов, независимым от обычных показателей ухудшения ХСН, — фракции выброса левого желудочка или функционального класса NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) [37]. В рамках развития инфаркта миокарда уровень системного воспаления определяет устойчивость клеток миокарда к ишемии, активность реперфузионного повреждения, а на более поздних сроках вносит вклад в ремоделирование миокарда и развитие ХСН [38, 39].

Механизм ишемически-реперфузионного повреждения включает повреждение и гибель клеток во время фазы ишемии, а также последующий воспалительный каскад, опосредованный реакцией иммунной системы на некроз миокарда. В рамках острого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда сни-

жение ФНОα может оказывать кардиопротективное влияние не только за счет уменьшения провоспалительной активности и активации иммунных клеток (например, уменьшая миграцию нейтрофилов к месту воспаления [40]), но и за счет влияния на коморбидный фон. Например, гипергликемия усугубляет ишемически-реперфузионное повреждение, вызывая хронический окислительный стресс и воспаление [41]. В свою очередь, снижение ФНОα уменьшает инсулинорезистентность периферических тканей, тем самым уменьшая гипергликемию. После клеточного повреждения высвобождаются молекулярные паттерны, связанные с повреждением, которые активируют клетки врожденного иммунитета через рецепторы распознавания образов и продуцируют различные провоспалительные цитокины и хемокины, что приводит к воспалению [42, 43].

Параллельно с воспалением начинается процесс его разрешения, заключающийся в элиминации фактора, индуцировавшего воспаление, ограничение вторичного повреждения, опосредованного самим воспалением,

и возврат организма к начальному состоянию [44]. Данный процесс активный и опосредован высвобождением медиаторов, поддерживающих разрешение воспаления (резольвины, протектины, марезины) и ограничение активности воспалительных клеток [45–47]. Данные молекулы уменьшают инфильтрацию нейтрофилами, провоспалительную активность цитокинов (ФНО α , ИЛ-6 и др.), активируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10), а также стимулируют фагоцитарную активность макрофагов.

Решающим фактором для начала репарации после повреждения, вызванного инфарктом миокарда, является удаление нейтрофилов, подвергшихся апоптозу, макрофагами посредством эффероцитоза [48]. Например, аннексин А1 и лактоферрин, выделяемые нейтрофилами, подвергшимися апоптозу, ограничивают миграцию новых нейтрофилов в очаг инфаркта, ограничивая вторичное повреждение [49]. Другой медиатор, связанный с разрешением воспаления, — резольвин D1 — усиливает сигнал к фагоцитозу от макрофагов, подвергшихся апоптозу, что приводит к уменьшению воспаления в рамках развития атеросклероза [50]. Макрофаг, поглощающий нейтрофилы, подвергшиеся апоптозу, переходит в иммунологически нейтральный фенотип. При отсутствии соответствующего клиренса апоптозных клеток, в рамках нарушения синтеза факторов разрешения воспаления, происходит переход воспаления в хроническую форму [51]. Подобный эффект возникает при старении. Взаимодействие процесса инициирования и разрешения воспаления нарушается [52, 53]. В перспективе изолированное воздействие на сигнальные пути, ведущие к разрешению воспаления, может позволить осуществлять профилактику атеросклероза, острого коронарного синдрома и ишемической кардиомиопатии, а также ХСН.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИ-ФНО α ПРЕПАРАТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время одобрено пять препаратов, блокирующих ФНО α : инфликсимаб (Ремикад), адалимумаб (Хумира), голимумаб (Симпони), цертолизумаба пегол (Цимзия) и этанерцепт (Энбрел).

Инфликсимаб — химерное моноклональное антитело, разработанное Вильчеком и Ли [54], состоящее из вариабельных областей мышиной анти-ФНО α гибридомы А2 и константной области человеческого IgG1.

Он связывает как трансмембранный, так и растворимый ФНО α , препятствуя связыванию с их рецепторами и нейтрализуя их биологические эффекты [55]. Инфликсимаб был впервые одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) в 1998 г. для лечения пациентов с болезнью Крона [56]. Впоследствии он получил одобрение для лечения пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазическим артритом и псориазом [57]. Введение инфликсимаба связано с проявлением тяжелых побочных эффектов, таких как пневмония, гепатотоксичность, лимфома и реактивация туберкулеза [58].

Этанерцепт — это рекомбинантный Fc-гибридный белок, который включает два человеческих ФНО α , конъюгированных с доменами CH2 и CH3 Fc-области человеческого IgG1, имитирующих активность ФНО α [59]. Этанерцепт был одобрен FDA для лечения пациентов с ревматоидным артритом в 1998 г. [60]. В дальнейшем препарат был одобрен для лечения ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза. Этанерцепт менее иммуногенен, чем инфликсимаб; однако его комплексы нестабильны из-за отсутствия шарнирной области в Fc-регионе и, как следствие, снижения возможности изменения конформации, в результате чего активность этанерцепта слабее других блокаторов [61]. Кроме того, этанерцепт не специфичен для ФНО α . Он может распознавать и связывать другие молекулы семейства ФНО, такие как ФНО β , который является цитокином, участвующим в регуляции иммунных клеток кишечника [62]. Долгосрочное введение этанерцепта может вызывать тяжелые инфекции и сепсис. Использование этанерцепта не рекомендуется пациентам с активными инфекциями [63].

Адалимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело. Менее иммуногенен, чем инфликсимаб, из-за отсутствия мышиных Fab [64]. Наиболее значимые побочные явления включают тромбоцитопению, лейкопению, злокачественные новообразования и реактивацию туберкулеза [65].

Голимумаб — наименее иммуногенный блокатор ФНО [66]. Может связывать как трансмембранную форму ФНО, так и растворимую. Обладает большей аффинностью, чем адалимумаб и инфликсимаб. Голимумаб снижает уровень ИЛ-6, ИЛ-8, амилоида А, амилоида Р и ферритина в сыворотке, а также

ингибирует клеточную экспрессию молекул адгезии, включая E-селектин, молекулу внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и сосудистую клеточную молекулу адгезии 1 (VCAM-1) [67]. В 2009 г. голимумаб получил одобрение FDA для лечения ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита [68]. В 2013 и 2020 гг., соответственно, он был также одобрен для лечения язвенного колита и ювенильного идиопатического артрита.

В 2008 г. цертолизумаба пегол был разрешен FDA для лечения пациентов с болезнью Крона [69]. В дальнейшем был одобрен для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза. Состоит из фрагмента гуманизированного IgG1, конъюгированного с двумя цепями полиэтиленгликоля 20 кДа, которые увеличивают период жизни препарата [70]. Он способен связывать как растворимые, так и трансмембранные формы ФНО α , нейтрализуя связывание с их рецепторами [71]. Цертолизумаба пегол не имеет Fc-области, которая может вызвать опосредованную комплементом цитотоксичность [72].

В настоящее время разрабатываются препараты нового поколения, направленные против ФНО α , отличающиеся по структуре от IgG (такие как фрагментные антитела, малые молекулы, антисмысловые олигонуклеотиды и малые интерферирующие РНК). В 2022 г. озорализумаб, являющийся антителом нового поколения в формате тяжелой цепи с переменным доменом, был впервые за последние 10 лет одобрен в Японии в качестве нового препарата, направленного против ФНО α [73].

БЛОКАДА ФНО α ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Экспериментальные данные показывают, что генетическая инактивация ФНО α уменьшает размер атеросклеротических поражений как у мышей дикого типа с дефицитом ФНО α , содержащихся на атерогенной диете, так и у мышей с дефицитом аполипопротеина E и ФНО α , независимо от типа диеты [74–77]. В эксперименте на кроликах, подвергшихся баллонной ангиопластике, антитела против ФНО α подавили его активность на 60–75% и снизили макрофагальную инфильтрацию, однако не оказали влияния на формирование неоинтимы [78]. В эксперименте на крысах с ожирением подавление ФНО α увеличило чувствительность тканей к инсулину, что, в свою очередь, уменьшало выраженность дисфунк-

ции эндотелия. Нейтрализация ФНО α этанерцептом значительно снижала уровни ФНО α у мышей с дефицитом β_2 -адренорецепторов, что приводило к усилению фосфорилирования остатков тирозина в составе рецептора инсулина и снижению инсулинорезистентности [79].

Однократное введение этанерцепта во время реперфузии после инфаркта миокарда позволило ограничить размер некроза и уменьшить раннюю диастолическую дисфункцию левого желудочка у крыс, подвергшихся 60-минутной коронарной окклюзии [80]. Системное ингибирование ФНО α оказывало кардиопротекторное действие у крыс с непрерывной инфузией ФНО α [81], у мышей с гиперэкспрессией ФНО α в миокарде [82] и на экспериментальных моделях сердечной недостаточности [83, 84]. В эксперименте с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда у крыс, протокатеховая кислота снижала объем некроза и ФНО α . *In vitro* протокатеховая кислота уменьшала уровень апоптоза и экспрессии каспазы-3, что указывает на снижение ФНО α как одного из возможных механизмов действия [85].

Доклинические данные позволяют предположить, что блокада ФНО α окажет кардиопротективное действие у пациентов с ССЗ. Однако рандомизированные клинические исследования (этанерцепт в исследовании RENEWAL [86] и инфликсимаб в исследовании ATTACH [87]) на пациентах с ХСН показали время- и дозозависимое повышение летальности и увеличение количества госпитализаций, связанных с ухудшением ХСН. *In vitro* наблюдалось значительное увеличение цитотоксичности ФНО α (от 1,5 до 1,75 раз) при избытке этанерцепта за счет смещения равновесия между моно-, ди- и тримерами ФНО α в пользу более активных гомотримеров. Увеличение биоактивности ФНО не наблюдалось ни с одним из мономерных рецепторов p55 и p75, что позволяет предположить, что уникальная димерная конфигурация этанерцепта ответственна за увеличение биоактивности ФНО α [88]. Данный эффект предложен в качестве потенциального механизма ухудшения течения ХСН у некоторых пациентов.

Необходимо заметить, что эффективность и длительность иммуносупрессивного действия лекарственных препаратов прямо коррелирует с опасностью возникновения инфекционных заболеваний, среди которых важное место принадлежит туберкулезу [89, 90].

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА УРОВЕНЬ ФНО α

Кишечный барьер, включающий слизь, эпителиальный слой, клетки иммунной системы, является динамичным образованием, взаимодействующим с раздражителями и реагирующим на них [91]. Основная функция кишечного эпителия заключается в ограничении взаимодействия между содержимым просвета кишечника, включая микроорганизмы и их метаболиты, и внутренней средой организма [92].

Кишечный барьер также включает в себя нормальную кишечную флору и может регулировать ее состав [93]. Изменение проницаемости кишечного эпителия может возникать из-за нарушения состава кишечной микробиоты, воспаления в стенке кишки, изменения перистальтики и всасывания нутриентов [94], что приводит к системным нарушениям пищеварения, транслокации бактерий и попаданию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в собственную пластинку слизистой оболочки [95]. Это приводит к изменению воспалительного статуса организма [96, 97]. Следовательно, управляемое изменение микробиоты за счет введения пробиотических препаратов может влиять на проницаемость кишечного эпителия, что приводит к изменению цитокинового профиля [98].

В экспериментальной работе на крысах было показано влияние качественного состава жиров в диете на состав кишечной микробиоты, что, в свою очередь, изменяет цитокиновый профиль и чувствительность миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению [99]. Введение смеси *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* в эксперименте на крысах с воспроизведением системного воспалительного ответа привело к снижению размера инфаркта миокарда и уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО α [100].

Терапия пробиотиком (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus brevis* W63, and *Lactococcus lactis* W58) у спортсменов в течение 14 недель привела к снижению концентрации ФНО α по сравнению с плацебо [101]. Исследование пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*-12, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*, *Bacillus coagulans* BC513, на пациентах с повышенным уровнем

стресса также показало снижение уровня ФНО α [102]. В клиническом исследовании применение пробиотика на основе *Lactobacillus paracasei* H101 у пациентов с 2-м типом сахарного диабета привело к снижению уровня ФНО α и глюкозы крови [103]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа уровень ФНО α снизился после приема пробиотика, содержащего *Lactobacillus salivarius subsp. Salicinicus* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* CP-9. Концентрации ИЛ-8, ИЛ-17, макрофагальный воспалительный протеин 1 β , ФНО α были достоверно меньше по сравнению с плацебо. Устойчивый эффект гликемического контроля и иммуномодуляции наблюдался даже через 3 месяца после прекращения приема пробиотиков [104]. Таким образом, терапия пробиотиками способна оказать значимое влияние на уровень ФНО α в плазме крови и другие проявления системного воспаления, потенциально ослабляя и вторичные негативные последствия гиперцитокинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФНО α представляет собой важнейший провоспалительный цитокин, гиперпродукция которого играет ключевую патогенетическую роль в развитии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. Кроме того, хорошо известны негативные эффекты высоких концентраций ФНО α на миокард, включающие отрицательный инотропный эффект, модуляцию вегетативной регуляции, дисфункцию эндотелия, усиление апоптоза кардиомиоцитов и других клеток организма. Биологические анти-ФНО α препараты революционизировали терапию таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и др. При этом результаты клинического тестирования эффективности данной группы препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической сердечной недостаточностью оказались отрицательными и сопровождалась ухудшением конечных точек. Отсутствие эффективности блокаторов ФНО α при ССЗ требует дополнительного анализа в рамках концепции «обратной трансляции» результатов клинических исследований. В то же время существуют многочисленные альтернативные способы оптимизации цитокинового профиля при системном воспалении, основанные на модификации образа жизни, изменении характера

питания, использовании технологий нейромодуляции и воздействию на кишечную микробиоту. Результаты последних исследований вселяют надежду на то, что указанные неинвазивные и безопасные способы минимизации системного воспаления найдут применение в клинической практике для превенции и лечения ССЗ.

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. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

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. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aravindhan V., Madhumitha H. Metainflammation in Diabetic Coronary Artery Disease: Emerging Role of Innate and Adaptive Immune Responses. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6264149. DOI: 10.1155/2016/6264149.
- Scheithauer TPM., Rampanelli E., Nieuwdorp M., Vallance B.A., Verchere C.B., van Raalte D.H., Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol.* 2020;11:571731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571731.
- Wiemann B., Starnes C.O. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther.* 1994;64(3):529–564. DOI: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.
- Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(9):3666–3670. DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666.
- Kawakami M., Cerami A. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med.* 1981;154(3):631–639. DOI: 10.1084/jem.154.3.631.
- Beutler B., Mahoney J., Le Trang N., Pekala P., Cerami A. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med.* 1985;161(5):984–995. DOI: 10.1084/jem.161.5.984.
- Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D., Chang M., Pan Y.C., Mathison J., Ulevitch R., Cerami A. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature.* 1985;316(6028):552–554. DOI: 10.1038/316552a0.
- Pennica D., Hayflick J.S., Bringman T.S., Palladino M.A., Goeddel D.V. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the cDNA for murine tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(18):6060–6064. DOI: 10.1073/pnas.82.18.6060.
- Croft M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):271–285. DOI: 10.1038/nri2526.
- Ousman S.S., David S. MIP-1alpha, MCP-1, GM-CSF, and TNF-alpha control the immune cell response that mediates rapid phagocytosis of myelin from the adult mouse spinal cord. *J Neurosci.* 2001;21(13):4649–4656. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-13-04649.2001.
- Lejeune F.J. Clinical use of TNF revisited: improving penetration of anti-cancer agents by increasing vascular permeability. *J Clin Invest.* 2002;110(4):433–435. DOI: 10.1172/JCI16493.
- Ferreira S.H., Lorenzetti B.B., Cunha F.Q., Poole S. Bradykinin release of TNF-alpha plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. *Agents Actions.* 1993;38:7–9. DOI: 10.1007/BF01991120.
- Chu W.M. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013;328(2):222–225. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.014.
- Croft M., Duan W., Choi H., Eun S.Y., Madiredi S., Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol.* 2012;33(3):144–152. DOI: 10.1016/j.it.2011.10.004.
- Vinay D.S., Kwon B.S. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: therapeutic targets in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(2):145–157. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04375.x.
- Vinay D.S., Kwon B.S. Genes, Transcripts and Proteins of CD137 Receptor and Ligand. In: Chen, L. (eds) *CD137 Pathway: Immunology and Diseases.* Springer, Boston, MA. 2006. DOI: 10.1007/0-387-32829-7_1.
- Grivennikov S.I., Tumanov A.V., Liepinsh D.J., Kruglov A.A., Marakusha B.I., Shakhov A.N., Murakami T.,

- Drutskaya L.N., Förster I., Clausen B.E., Tessarollo L., Rytffel B., Kuprash D.V., Nedospasov S.A. Distinct and nonredundant *in vivo* functions of TNF produced by T cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity*. 2005;22(1):93–104. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.11.016.
18. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984;312(5996):724–729. DOI: 10.1038/312724a0.
 19. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J., Peschon J.J., Slack J.L., Wolfson M.F., Castner B.J., Stocking K.L., Reddy P., Srinivasan S., Nelson N., Boiani N., Schooley K.A., Gerhart M., Davis R., Fitzner J.N., Johnson R.S., Paxton R.J., March C.J., Cerretti D.P. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature*. 1997;385(6618):729–733. DOI: 10.1038/385729a0.
 20. Faustman D., Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(6):482–493. DOI: 10.1038/nrd3030.
 21. Carpentier I., Coornaert B., Beyaert R. Function and regulation of tumor necrosis factor receptor type 2. *Curr Med Chem*. 2004;11(16):2205–2212. DOI: 10.2174/0929867043364694.
 22. Grell M., Douni E., Wajant H., Löhden M., Claus M., Maxeiner B., Georgopoulos S., Lesslauer W., Kollias G., Pfizenmaier K., Scheurich P. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*. 1995;83(5):793–802. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90192-2.
 23. Eissner G., Kolch W., Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(5):353–366. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.011.
 24. Tartaglia L.A., Weber R.F., Figari I.S., Reynolds C., Palladino MA. Jr., Goeddel D.V. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(20):9292–9296. DOI: 10.1073/pnas.88.20.9292.
 25. Hsu H., Xiong J., Goeddel D.V. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation. *Cell*. 1995;81(4):495–504. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90070-5.
 26. Rothe M., Sarma V., Dixit V.M., Goeddel D.V. TRAF2-mediated activation of NF- κ B by TNF receptor 2 and CD40. *Science*. 1995;269(5229):1424–1427. DOI: 10.1126/science.7544915.
 27. Pimentel-Muñoz F.X., Seed B. Regulated commitment of TNF receptor signaling: a molecular switch for death or activation. *Immunity*. 1999;11(6):783–793. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80152-1.
 28. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalala N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):733–758. DOI: 10.1007/s10741-018-9716-x.
 29. Urschel K., Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015. DOI: 10.2147/IJICMR.S64894.
 30. Higuchi Y., Otsu K., Nishida K., Hirotani S., Nakayama H., Yamaguchi O., Matsumura Y., Ueno H., Tada M., Hori M. Involvement of reactive oxygen species-mediated NF- κ B activation in TNF- α -induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34(2):233–240. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1505.
 31. Prabhu S.D., Frangogiannis N.G. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016;119(1):91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
 32. Hotamisligil G.S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999;245(6):621–625. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00490.x.
 33. Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J., Lange L.G., Schreiner G.F. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(17):6753–6757. DOI: 10.1073/pnas.86.17.6753.
 34. Müller-Werdan U., Schumann H., Fuchs R., Reithmann C., Loppnow H., Koch S., Zimny-Arndt U., He C., Darmer D., Jungblut P., Stadler J., Holtz J., Werdan K. Tumor necrosis factor α (TNF α) is cardiodepressant in pathophysiologically relevant concentrations without inducing inducible nitric oxide-(NO)-synthase (iNOS) or triggering serious cytotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(11):2915–2923. DOI: 10.1006/jmcc.1997.0526.
 35. Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1786–1807. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
 36. Pfisterer M., Buser P., Rickli H., Gutmann M., Erne P., Rickenbacher P., Vuillomenet A., Jeker U., Dubach P., Beer H., Yoon S.I., Suter T., Osterhues H.H., Schieber M.M., Hilti P., Schindler R., Brunner-La Rocca H.P. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301(4):383–392. DOI: 10.1001/jama.2009.2.
 37. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P., Davos C., Kemp M., Liebenthal C., Niebauer J., Hooper J., Volk H.D., Coats A.J., Anker S.D. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart

- failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060–3067. DOI: 10.1161/01.cir.102.25.3060.
38. Jastrzębska M., Czok M.E., Guzik P. Autoimmune diseases, their pharmacological treatment and the cardiovascular system. *Cardiol J*. 2013;20(6):569–576. DOI: 10.5603/CJ.2013.0156.
39. Pischon T., Hu F.B., Rexrode K.M., Girman C.J., Manson J.E., Rimm E.B. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):392–399. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.022.
40. Yago T., Petrich B.G., Zhang N., Liu Z., Shao B., Ginsberg M.H., McEver R.P. Blocking neutrophil integrin activation prevents ischemia-reperfusion injury. *J Exp Med*. 2015;212(8):1267–1281. DOI: 10.1084/jem.20142358.
41. Zhang Y., Yuan D., Yao W., Zhu Q., Liu Y., Huang F., Feng J., Chen X., Huang Y., Chi X., Hei Z. Hyperglycemia Aggravates Hepatic Ischemia Reperfusion Injury by Inducing Chronic Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3919627. DOI: 10.1155/2016/3919627.
42. Maehara N., Taniguchi K., Okuno A., Ando H., Hirota A., Li Z., Wang C.T., Arai S., Miyazaki T. AIM/CD5L attenuates DAMPs in the injured brain and thereby ameliorates ischemic stroke. *Cell Rep*. 2021;36(11):109693. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109693.
43. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:493–518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847.
44. Serhan C.N. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J*. 2011;25(5):1441–1448. DOI: 10.1096/fj.11-0502ufm.
45. Halade G.V., Kain V., Ingle K.A., Prabhu S.D. Interaction of 12/15-lipoxygenase with fatty acids alters the leukocyte kinetics leading to improved postmyocardial infarction healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H89–H102. DOI: 10.1152/ajpheart.00040.2017.
46. Kain V., Liu F., Kozlovskaya V., Ingle K.A., Bolisetty S., Agarwal A., Khedkar S., Prabhu S.D., Kharlampieva E., Halade G.V. Resolution Agonist 15-epi-Lipoxin A₄ Programs Early Activation of Resolving Phase in Post-Myocardial Infarction Healing. *Sci Rep*. 2017;7(1):9999. DOI: 10.1038/s41598-017-10441-8.
47. Sharma M., Schlegel M.P., Afonso M.S., Brown E.J., Rahman K., Weinstock A., Sansbury B.E., Corr E.M., van Solingen C., Koelwyn G.J., Shanley L.C., Beckett L., Peled D., Lafaille J.J., Spite M., Loke P., Fisher E.A., Moore K.J. Regulatory T Cells License Macrophage Pro-Resolving Functions During Atherosclerosis Regression. *Circ Res*. 2020;127(3):335–353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316461.
48. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med*. 2013;5(5):661–674. DOI: 10.1002/emmm.201202382.
49. Blume K.E., Soeroes S., Keppeler H., Stevanovic S., Kretschmer D., Rautenberg M., Wesselborg S., Lauber K. Cleavage of annexin A1 by ADAM10 during secondary necrosis generates a monocytic “find-me” signal. *J Immunol*. 2012;188(1):135–145. DOI: 10.4049/jimmunol.1004073.
50. Gerlach B.D., Marinello M., Heinz J., Rymut N., Sansbury B.E., Riley C.O., Sadhu S., Hosseini Z., Kojima Y., Tang D.D., Leeper N.J., Spite M., Barroso M., Rayner K.J., Fredman G. Resolvin D1 promotes the targeting and clearance of necroptotic cells. *Cell Death Differ*. 2020;27(2):525–539. DOI: 10.1038/s41418-019-0370-1.
51. Maskrey B.H., Megson I.L., Whitfield P.D., Rossi A.G. Mechanisms of resolution of inflammation: a focus on cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1001–1006. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213850.
52. Halade G.V., Kain V., Black L.M., Prabhu S.D., Ingle K.A. Aging dysregulates D- and E-series resolvins to modulate cardiopulmonary and cardiorenal network following myocardial infarction. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(11):2611–2634. DOI: 10.18632/aging.101077.
53. Lopez E.F., Kabarowski J.H., Ingle K.A., Kain V., Barnes S., Crossman D.K., Lindsey M.L., Halade G.V. Obesity superimposed on aging magnifies inflammation and delays the resolving response after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(4):H269–80. DOI: 10.1152/ajpheart.00604.2014.
54. Malaviya A.N., Mehra N.K. A fascinating story of the discovery & development of biologicals for use in clinical medicine. *Indian J Med Res*. 2018;148(3):263–278. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1471_18.
55. Zidi I., Mestiri S., Bartegi A., Amor N.B. TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol*. 2010;27(2):185–198. DOI: 10.1007/s12032-009-9190-3.
56. Kornbluth A. Infliximab approved for use in Crohn’s disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(4):328–329. DOI: 10.1002/ibd.3780040415.
57. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S., Maini R.N., Bathon J.M., Emery P., Keystone E., Schiff M., Kalden J.R., Wang B., Dewoody K., Weiss R., Baker D. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432–3443. DOI: 10.1002/art.20568.
58. Bratcher J.M., Korelitz B.I. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn’s

- disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(1):9–16. DOI: 10.1517/14740338.5.1.9.
59. Goffe B., Cather J.C. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):S105–11. DOI: 10.1016/j.jad.2003.554.
 60. Zhao S., Mysler E., Moots R.J. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10(6):433–445. DOI: 10.2217/imt-2017-0155.
 61. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1215–1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031.
 62. Koroleva E.P., Fu Y.X., Tumanov A.V. Lymphotoxin in physiology of lymphoid tissues — Implication for antiviral defense. *Cytokine.* 2018;101:39–47. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.08.018.
 63. Goffe B. Etanercept (Enbrel) — an update. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(10):1–4,9.
 64. Levin A.D., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(8):989–97. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw053.
 65. Wallis R.S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(10):601–611. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70227-5.
 66. Shealy D.J., Cai A., Staquet K., Baker A., Lacy E.R., Johns L., Vafa O., Gunn G. 3rd, Tam S., Sague S., Wang D., Brigham-Burke M., Dalmonte P., Emmell E., Pikounis B., Bugelski P.J., Zhou H., Scallon B.J., Giles-Komar J. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs.* 2010;2(4):428–439. DOI: 10.4161/mabs.12304.
 67. Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs.* 2009;23(2):125–135. DOI: 10.2165/00063030-200923020-00005.
 68. Nelson A.L., Dhimolea E., Reichert J.M. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(10):767–774. DOI: 10.1038/nrd3229.
 69. Lang L. FDA approves Cimzia to treat Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1819. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.034.
 70. Palframan R., Airey M., Moore A., Vugler A., Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods.* 2009;348(1-2):36–41. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.009.
 71. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M., Stephens P., Stephens S., Foulkes R., Brown D., Robinson M., Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323–32. DOI: 10.1002/ibd.20225.
 72. Lis K., Kuzawińska O., Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors — state of knowledge. *Arch Med Sci.* 2014;10(6):1175–1185. DOI: 10.5114/aoms.2014.47827.
 73. Takeuchi T. Structural, nonclinical, and clinical features of ozoralizumab: A novel tumour necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol.* 2023;33(6):1059–1067. DOI: 10.1093/mr/road038.
 74. Canault M., Peiretti F., Mueller C., Kopp F., Morange P., Rihs S., Portugal H., Juhan-Vague I., Nalbone G. Exclusive expression of transmembrane TNF-alpha in mice reduces the inflammatory response in early lipid lesions of aortic sinus. *Atherosclerosis.* 2004;172(2):211–218. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.004.
 75. Canault M., Peiretti F., Poggi M., Mueller C., Kopp F., Bonardo B., Bastelica D., Nicolay A., Alessi M.C., Nalbone G. Progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice that express distinct molecular forms of TNF-alpha. *J Pathol.* 2008;214(5):574–583. DOI: 10.1002/path.2305.
 76. Bránén L., Hovgaard L., Nitulescu M., Bengtsson E., Nilsson J., Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):2137–2142. DOI: 10.1161/01.ATV.0000143933.20616.1b.
 77. Ohta H., Wada H., Niwa T., Kirii H., Iwamoto N., Fujii H., Saito K., Sekikawa K., Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2005;180(1):11–17. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016.
 78. Zhou Z., Lauer M.A., Wang K., Forudi F., Zhou X., Song Xy., Solowski N., Kapadia S.R., Nakada M.T., Topol E.J., Lincoff A.M. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha polyclonal antibody on restenosis after balloon angioplasty in a rabbit atherosclerotic model. *Atherosclerosis.* 2002;161(1):153–159. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00640-2.
 79. Jiang Y., Zhang Q., Ye E.A., Stein J.J. Etanercept restores normal insulin signal transduction in β 2-adrenergic receptor knockout mice. *J Neuroinflammation.* 2014;11:137. DOI: 10.1186/s12974-014-0137-z.
 80. Toufeksian M.C., Robbez-Masson V., Sanou D., Jouan M.G., Ormezzano O., de Leiris J., Boucher F. A single intravenous sTNFR-Fc administration at the time of reperfusion limits infarct size—implications in reperfusion strategies in man. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008;22(6):437–442. DOI: 10.1007/s10557-008-6130-y.
 81. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. Jr., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote

- progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97(14):1382–1391. DOI: 10.1161/01.cir.97.14.1382.
82. Li X., Moody M.R., Engel D., Walker S., Clubb FJ. Jr., Sivasubramanian N., Mann D.L., Reid M.B. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation*. 2000;102(14):1690–1696. DOI: 10.1161/01.cir.102.14.1690.
83. Moe G.W., Marin-Garcia J., Konig A., Goldenthal M., Lu X., Feng Q. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(4):H1813–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00036.2004.
84. Iversen P.O., Nicolaysen G., Sioud M. DNA enzyme targeting TNF- α mRNA improves hemodynamic performance in rats with postinfarction heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(5):H2211–7. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.5.H2211.
85. Tang X.L., Liu J.X., Dong W., Li P., Li L., Lin C.R., Zheng Y.Q., Cong W.H., Hou J.C. Cardioprotective effect of protocatechuic acid on myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(2):176–183. DOI: 10.1254/jphs.13247fp.
86. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S., Djian J., Drexler H., Feldman A., Kober L., Krum H., Liu P., Nieminen M., Tavazzi L., van Veldhuisen D.J., Waldenström A., Warren M., Westheim A., Zannad F., Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etorcept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
87. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–3140. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
88. Mann D.L., Bozkurt B., Torre-Amione G., Soran O.Z., Sivasubramanian N. Effect of the soluble TNF-antagonist etanercept on tumor necrosis factor bioactivity and stability. *Clin Transl Sci*. 2008;1(2):142–145. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2008.00013.x.
89. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006; 8(4):314–324. Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infektsionnye oslozhneniya terapii blokatorami faktora nekroza opukholi: preduprezhden — znachit vooruzhen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8(4):314–324. (In Russian).
90. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогодская Л.В., Гунтупова Л.Д., Куликовская Н.В. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(6):42–50. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Guntupova L.D., Kulikovskaya N.V. Screening i monitoring tuberkuleznoy infektsii u revmatologicheskikh bolnykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011;88(6):42–50. (In Russian).
91. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
92. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
93. Li X.Y., He C., Zhu Y., Lu N.H. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(18):2187–2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.
94. Буровенко И.Ю., Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Процак Е.С., Шептицкий В.А., Галагудза М.М. Изучение всасывания моносахаридов в изолированном кишечнике и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс после введения антимикробных препаратов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;163(3):43–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50. Burovenko I.Yu., Borshchev Yu.Yu., Minasian S.M., Protsak E.S., Sheptitski V.A., Galagudza M.M. The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;163(3):43–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50. (In Russian).
95. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Процак Е.С., Семенова Н.Ю., Галагудза М.М. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические цели. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(2):159–173. DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2359. Borshchev Yu.Yu., Sonin D.L., Minasian S.M., Protsak E.S., Semenova N.Yu., Galagudza M.M. The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets. *Arterial'naya gipertenziya*. 2024;30(2):159–173. DOI: 10.18705/1607-419X-2024-2359. (In Russian).
96. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.

97. Régnier M., Van Hul M., Knauf C., Cani P.D. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol.* 2021;248(2):R67–R82. DOI: 10.1530/JOE-20-0473.
98. Chopyk D.M., Grakoui A. Contribution of the Intestinal Microbiome and Gut Barrier to Hepatic Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(3):849–863. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.077.
99. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Протсак Е.С., Борщев В.Ю., Семенова Н.Ю., Борщева О.В., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Влияние Качественный состав высокожировой диеты у крыс с синдромом системного воспалительного ответа на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению и уровень цитокинов. *Медицинская иммунология (Россия).* 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166.
Borshev Yu.Yu., Burovenko I.Yu., Karaseva A.B., Minasyan S.M., Protsak E.S., Borshev V.Yu., Semenova N.Yu., Borshcheva O.V., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Effect of the qualitative composition of a high-fat diet in rats with systemic inflammatory response syndrome upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury and cytokine levels. *Meditinskaya immunologiya (Rossiya).* 2021;23(5):1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166. (In Russian).
100. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Protsak E.S., Borshchev V.Y., Semenova N.Y., Borshcheva O.V., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Probiotic Therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. *Microorganisms.* 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
101. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger G., Steinbauer K., Fankhauser F., Hallstroem S., Schuetz B., Greilberger J.F. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
102. Soldi S., Tagliacarne S.C., Valsecchi C., Perna S., Rondanelli M., Ziviani L., Milleri S., Annoni A., Castellazzi A. Effect of a multistrain probiotic (*Lactoflorene® Plus*) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms. *Neurobiol Stress.* 2018;10:100138. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.11.001.
103. Toejing P., Khampithum N., Sirilun S., Chaiyasut C., Lailerd N. Influence of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Foods.* 2021;10(7):1455. DOI: 10.3390/foods10071455.
104. Wang C.H., Yen H.R., Lu W.L., Ho H.H., Lin W.Y., Kuo Y.W., Huang Y.Y., Tsai S.Y., Lin H.C. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *Salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:754401. DOI: 10.3389/fendo.2022.754401.

УДК 616.15-07+616-001/.009
DOI: 10.56871/UTJ.2025.71.27.005

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Наида Адалат кызы Иманвердиева

Астраханский государственный медицинский университет. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Контактная информация: Наида Адалат кызы Иманвердиева — к.м.н., врач-дерматолог Университетской клиники. E-mail: doc_naيدا@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X> SPIN: 9071-1972

Для цитирования: Иманвердиева Н.А. Роль факторов роста в развитии различных заболеваний. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):49–58. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.71.27.005>

Поступила: 31.10.2024

Одобрена: 24.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. В настоящее время достаточно активно исследуются состояния и факторы, провоцирующие и отягощающие течение патологических процессов, анализируется их роль в патогенезе заболеваний и влияние на клеточный и гуморальный иммунитеты. Работы, направленные на выявление клинико-диагностических и прогностических значений ростовых факторов для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам данного профиля и снижения степени тяжести заболеваний, показывают необходимость и актуальность их реализации. Для нормального функционирования тканей необходима регулярная доставка кислорода к ней кровеносными сосудами, во избежание гипоксических проявлений, однако в понимании того, как формируются кровеносные сосуды, сфокусирована большая часть исследовательских усилий в последнее десятилетие. Обеспечение кислородом тканей и органов кровеносными сосудами определяет их реактивность в патологических условиях. Таким образом, адекватность ангиогенеза играет ключевую физиологическую роль в поддержании гомеостаза тканей организма, особенно в коже, где репаративные и биологические процессы тесно связаны с процессами образования и развития новых микрососудов. Несмотря на то что к настоящему времени накопилось большое количество молекулярно-генетических, иммунологических исследований, посвященных роли семейства вазоэндотелиального (VEGF) и эпидермального (EGF) факторов роста в развитии различных патологических процессов, многие аспекты влияния этих факторов и взаимодействия между собой требуют дальнейшего изучения, что позволит оказывать прецизионное воздействие на любой сложный патологический процесс. В статье рассмотрены вопросы, связанные с ролью вазоэндотелиального и эпидермального факторов роста в развитии различных заболеваний, патогенез которых связан с патологическим ангиогенезом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ангиогенез, вазоэндотелиальный фактор роста, эпидермальный фактор роста

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS DISEASES

© Naida A. kyzy Imanverdiyeva

Astrakhan State Medical University. 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414000 Russian Federation

Contact information: Naida A. kyzy Imanverdiyeva — Candidate of Medical Sciences, Dermatologist at the University Clinic. E-mail: doc_naيدا@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X> SPIN: 9071-1972

For citation: Imanverdiyeva NA. The role of growth factors in the development of various diseases. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):49–58. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.71.27.005>

Received: 31.10.2024

Revised: 24.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Currently, conditions and factors that provoke and aggravate the course of pathological processes are being actively studied, their role in the pathogenesis of diseases and

the impact on cellular and humoral immunity are analyzed. Work aimed at identifying clinical, diagnostic and prognostic values of growth factors to improve the effectiveness of medical care for patients of this profile and reduce the severity of diseases, show the need and relevance of their implementation. For normal tissue functioning, regular oxygen delivery to it by blood vessels is necessary to avoid hypoxic manifestations, but most of the research efforts in the last decade have been focused on understanding how blood vessels are formed. Providing tissues and organs with oxygen by blood vessels determines their reactivity in pathological conditions. Thus, the adequacy of angiogenesis plays a key physiological role in maintaining tissue homeostasis, especially in the skin, where reparative and biological processes are closely related to the processes of formation and development of new microvessels. Despite the fact that by now a large number of molecular-genetic, immunological studies have been accumulated on the role of the family of vasoendothelial (VEGF) and epidermal (EGF) growth factors in the development of various pathological processes, many aspects of the influence of these factors and the interaction with each other require further study, which will allow for a precise impact on any complex pathological process. The article discusses issues related to the role of vasoendothelial and epidermal growth factors in the development of various diseases, the pathogenesis of which is associated with pathological angiogenesis.

KEYWORDS: angiogenesis, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor

INTRODUCTION

Currently, the problem of diagnostics and treatment of diseases associated with disorders of angiogenesis and regenerative processes is acute. Along with the study of known etiopathogenetic factors, the study of clinical diagnostic criteria and features of the course of these diseases is of particular interest. The main diagnostic laboratory indicators, as a rule, are the indicators of clinical and biochemical blood tests, but the attention of researchers is drawn to the study of various molecular peptide factors involved in the development of angiogenic and endothelial disorders [1–2].

The purpose of this review is to summarize data on the study of cellular and molecular mechanisms of angiogenesis in health and pathology.

SOME ASPECTS OF THE PHYSIOLOGY OF ANGIOGENESIS

It has been established that physiological angiogenesis is caused by the equilibrium activity of its stimulators (vasoendothelial factor, angiogenin, transforming factor, interleukin-8, etc.) and inhibitors (endostatin, thrombospondin, angiostatin, VEGFR-1, vasostatin, etc.) [3]. Chronic hypoxia is considered the main trigger of angiogenesis, which activates angiogenic impulses through a number of cytokines and growth factors. The main effect of the impulses is directed at endothelial cells, as a result of which they migrate beyond the basement membrane and take direct part in the formation of vascular tubes [4, 5].

The main role in the process of formation and development of new blood microvessels belongs

to angioblasts, the functional activity of which is manifested under the influence of vascular endothelial growth factor (VEGF), which acts as a chemoattractant. It has been proven that VEGF is produced by various cells (macrophages, fibroblasts, lymphocytes, osteoblasts, keratinocytes, etc.). The main function of VEGF is the induction of division of vascular epithelial cells [6–8].

VEGF exists in several isoforms, for which the spectrum of biological activity has been proven — VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D and placental growth factor. Thus, VEGF-A at the early stages of the organism development functions as a stimulator of proliferation and migration of endothelial cells. It is a key regulator of angiogenesis, inhibits apoptosis of endothelial cells and participates in the regulation of vascular wall permeability, thus providing angioprotective effect [9, 10]. The angiogenic role of VEGF-B has been proven only in the vascular network of the myocardium, however, this variant of the endothelial factor is also synthesized in large quantities in the nervous tissue, where it prevents neuronal apoptosis and provides neuroprotective effect. Its role is being studied in connection with the possibility of using it in the treatment of Alzheimer's disease. It has been established that the function of VEGF-C and VEGFD is to regulate embryonic lymphogenesis in the lung tissue. The functional activity of the VEGF isoform depends on the type of tyrosine protein kinases (TPK) receptors (VEGFR-1, -2 and -3). There is evidence that activation of different VEGFR receptors causes opposite physiological effects [11].

**THE ROLE OF ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
IN THE FORMATION OF INDIVIDUAL PATHOLOGICAL
CONDITIONS**

Along with the physiological role in the processes of vessel formation, VEGF occupies one of the leading places in the development of various diseases, the mechanism of formation of which is associated with pathological angiogenesis. A striking example is the development of such conditions as retinopathy, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis, malignant neoplasms, psoriasis, endometriosis, etc., which are accompanied by increased angiogenesis. A decrease in the intensity of angiogenesis is observed in gastric ulcer and duodenal ulcer, osteoporosis [12–14]. It has been established that such pathological processes as inflammation, ischemia, atherosclerosis lead to reinduction of VEGF expression. VEGF-C and VEGF-D are synthesized by cells of the heart, muscles, ovary, and small intestine. Their high expression leads to the development of malignant tumors of the hematopoietic system and is a marker of tumor metastasis [15, 16].

It has been established that VEGF can directly affect immune cells, namely dendritic cells, T cells, regulatory T cells, and myeloid-derived suppressor cells. VEGF can alter the process of differentiation of myeloid progenitors into endothelial cells. VEGF can affect the expression of endothelial cells by decreasing the expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), which plays an important role in the apoptosis of antitumor T cells. In addition, high levels of VEGF in the tumor microenvironment can additionally stimulate the proliferation of myeloid-derived suppressor and regulatory T cells that express VEGFR [17].

Currently, there are active studies on the effect of VEGF on the development of cardiovascular diseases. It has been established that high levels of VEGF-A are observed in the serum and blood plasma of patients with acute myocardial infarction, which correlates with the level of interleukin (IL)-18, a cytokine that induces VEGF expression. Since high levels of this factor in these patients lead to neovascularization of the ischemic lesion, VEGF-A levels have prognostic significance [18].

It has been established that the VEGF level also changes in atherosclerosis, performing a dual function. On the one hand, the VEGF level has a beneficial effect, protecting endothelial cells by enhancing the expression of anti-apoptotic proteins and nitric oxide (NO) synthesis, and on the other hand, it acts as an inducer of

re-endothelialization and restoration of damaged endothelium. However, there is evidence that VEGF-A promotes monocyte adhesion, enhances endothelial permeability and expression of adhesion protein and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), which triggers the development of atherosclerotic damage to the vascular endothelium [19, 20].

It has been shown that the concentration of VEGF synthesized by alveolar epithelial cells, bronchial epithelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts and alveolar macrophages increases under hypoxia under the influence of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α). This causes inflammatory changes in the respiratory epithelium, leading to the development of various lung diseases: pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, fibrosis and lung cancer.

VEGF-A has also been shown to affect other cell types, including neurons. VEGF-A promotes neuronal survival in experimental stroke and excitotoxicity models, exerting a neuroprotective effect. VEGF accelerates neuronal development and the growth of dendrites and axons. In addition, VEGF regulates the functions of neuronal membrane ion channels and alters nerve excitability. Increased VEGF-A levels have been shown to induce neurogenesis in the subventricular zone, lateral ventricles, and subgranular zone of the dentate gyrus [21, 22].

Overexpression of endothelial growth factor has been shown to enhance not only neurogenesis, but also migration of newly formed neurons to the peri-infarction cortex, which may be important for rapid neuronal recovery in the stroke site. Studies have shown that VEGF may play an important role in neural plasticity in the healthy brain, as well as in the reconstruction of neurovascular units and neural recovery in cranial injuries [23–25]. Researchers have established high reactivity of retinal neurons and glial cells under ischemic conditions, associated with increased VEGF production, which is accompanied by increased inflammation characterized by leukostasis, accumulation of macrophages, activation of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and an increase in prostacyclin, which subsequently leads to the destruction of the hemato-retinal barrier. It is noted that patients with macular edema, the most common cause of vision loss in patients with diabetic retinopathy, have higher levels of VEGF, ICAM-1, IL-6, and MCP-1 compared to patients without diabetes [26, 27].

It is known that a significant decrease in VEGF is observed in kidney pathologies asso-

ciated with a chronic decrease in blood flow, including renovascular and chronic kidney disease of various etiologies, as well as progressive glomerulopathy. It has been proven that in an experimental model of chronic kidney disease, subcutaneous injection of VEGF contributed to the preservation of the structure and density of the microvascular epithelium, which subsequently stabilized kidney function and weakened the progression of the disease [28–31].

It has been established that elevated VEGF levels are characteristic of the progression of musculoskeletal diseases. Intra-articular administration of VEGF has shown that it causes changes in the joint characteristic of osteoarthritis: a decrease in the level of proteoglycans, calcification and degradation of articular cartilage, bone sclerosis, the formation of osteophytes and synovial hyperplasia. Injection of VEGF into the temporomandibular joint in mice is accompanied by progressive cartilage degeneration and subchondral bone lesions. The pathological role of VEGF in the development of musculoskeletal diseases emphasizes the relevance of developing therapeutic approaches based on blocking VEGF signaling pathways and angiogenesis [32].

The involvement of VEGF in the development of the tumor process has been proven, and tumor cells express VEGF receptors. Studies have shown that tumor progression is based on the ability of VEGF to enhance immunosuppression by inhibiting the development of cytotoxic T lymphocytes and dendritic cells, increasing the proliferation of immunosuppressive regulatory (Treg) and myeloid suppressor cells (MDSC). Expression of VEGF-A and VEGFR-2 microRNAs increases in most human tumors, correlating with tumor recurrence, metastasis, and poor prognosis [33, 34].

The importance of VEGF in the development of various pathological processes is also manifested in the pathogenesis of dermatological pathology. The most striking example of a disease with increased secretion of VEGF is atopic dermatitis (AD), the main histological signs of which are intercellular edema of the epidermis and pronounced perivascular infiltration of the skin by lymphocytes, monocytes/macrophages, and dendritic cells. The chronic form of dermatitis is characterized by epidermal hyperkeratosis, acanthosis, and papillomatosis, which is accompanied by increased angiogenesis.

It has been established that angiogenic factors, such as prostaglandin E2, adenosine, etc., play a significant role in the induction of VEGF-A and VEGF-B expression in human mast cells. It has

been established that the course of urticaria is associated with neovascularization and elevated levels of vascular markers. Studies have shown that with this pathology, the levels of VEGF-A and VEGF-C in the blood plasma are significantly elevated and correlate with the severity of the disease [12, 35].

It has been established that exacerbation of psoriasis is accompanied by an increase in the concentration of such angiogenic mediators as VEGF, HIF-1 α , tumor necrosis factor (TNF), bFGF (basic fibroblast growth factor), Ang (Angiogenin) and Tie-2 (tyrosine-kinase transmembrane receptor), IL-8 and IL-17. Most of them are secreted by mast cells, macrophages and neutrophils. Angiogenesis of psoriatic lesions is characterized by significant vasodilation and increased vascular permeability due to the presence of a single- or multilayer basement membrane and endothelial fenestration. The level of VEGF-A expression in patients with psoriasis correlates with the severity of the disease [5, 36].

Along with the above-described angiogenic dermatoses, lichen planus deserves attention. It has been established that the course of this disease is accompanied by impaired microcirculation and the development of hypoxia, against the background of which the secretion of proinflammatory cytokines (TNF α , IL-1) increases, resulting in the induction of VEGF. Pathophysiological changes in the skin during the development of lichen planus are caused by hypersecretion of VEGF in the upper part of the spinous and granular layers, the level of which correlates with the density of microvessels in the papillary layer of the dermis [6].

EPIDERMAL GROWTH FACTOR AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CERTAIN DISEASES

In recent years, active research has been conducted on the physiological activity of epidermal growth factor (EGF) and its role in the development of various pathological processes. EGF is identified in significant quantities in blood, urine, cerebrospinal fluid, saliva, etc. EGF stimulates proliferative processes in fibroblasts, renal epithelial cells, glia, thyrocytes, etc. EGF induces regenerative processes by increasing the production of cytokines and intracellular active oxygen species [37].

It has been proven that EGF exhibits protein kinase activity, playing a decisive role in the pathogenesis of many types of cancer. It has now been proven that EGF causes cell malignancy by inducing the expression of the protooncogenes *c-fos* and *c-myc*. It has been noted that in 40%

of cases of malignant tumors of the digestive and genitourinary systems, mammary glands, and lungs, there is an increase in EGF secretion [38, 39]. The role of EGF in the genesis of tumor diseases has been studied in detail. It has been established that an increased level of EGF contributes to the development of various types of cancer.

To date, three signaling systems have been studied that activate EGF receptors, resulting in tumor growth stimulation. The first pathway is associated with the activity of phosphatidylinositol 3-kinase, which activates the Akt protein, which leads to the suppression of apoptosis; the second is due to the activation of cell cycle proteins; the third is due to the phosphorylation of phospholipase, stimulating the rearrangement of actin molecules.

Recent results have shown that the EGF level is significantly reduced in the cerebrospinal fluid and spinal cord of patients with multiple sclerosis. At the same time, the introduction of EGF to laboratory rats with chemically induced allergic encephalomyelitis prevents demyelination and inflammatory reactions in the central nervous system (CNS) [40].

Experiments have shown that EGF significantly reduces the expression of luteinizing hormone mRNA, increases the expression of growth hormone mRNA, α - and β -somatolactin [41].

It has also been proven that EGF is involved in the pathogenesis of schizophrenia. In an experiment, rodents were given EGF subcutaneously with subsequent study of neurobiological reactions. EGF penetrates well through the blood-brain barrier and leads to persistent dopaminergic disorders characteristic of schizophrenia in rodents. Animals that received EGF neonatally demonstrated persistent hyperdopaminergic abnormalities in the nigro-pallido-striatal system. In addition, low plasma EGF levels are a diagnostic sign of cognitive decline in Alzheimer's and Parkinson's diseases [42].

Currently, the role of EGF in the skin is of particular interest. EGF is widely expressed in normal skin tissues, such as the epidermis, sebaceous and eccrine glands, and dendritic cells. EGF activation results in increased keratinocyte proliferation by inducing downstream signaling, phosphoinositide 3-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways [2].

EGF inhibition increases the expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27KIP1, which initially leads to keratinocyte cell cycle arrest in the G1 phase and ultimately to disruption of epidermal barrier formation. Blockade of EGF signaling affects cytokine secretion, resulting in

increased levels of β -chemokines, monokine, interferon (IFN)- γ , fractalkine and decreased IL-8 levels. Inhibition of EGF activity also increases the expression of IFN- α and β . EGFR signaling enhancement plays an important role in the anti-apoptotic processes of keratinocytes and dendritic cells. Inhibition of EGFR leads to negative consequences for the skin: acute inflammatory reactions and apoptosis, skin atrophy, telangiectasia and increased photosensitivity [2, 43–44].

Thus, the adequacy of angiogenesis plays a key physiological role in maintaining the homeostasis of body tissues, especially the skin, where reparative and biological processes are closely related to the processes of formation and development of new microvessels.

Violation of the regulation of angiogenesis underlies the pathogenesis of many diseases, including dermatoses. The sequence of angiogenesis stages is determined by many proangiogenic growth factors. The main ones are VEGF, which exerts its effects through receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1 and neuropilin-2), and EGF — through tyrosine kinases human epidermal growth factor receptor (HER)-2 and HER-1 [40]. The HER-1 and HER-2 receptors play an important role in the regulation of cell proliferation and survival. After binding to the appropriate ligand and dimerization, they are activated and induce transduction of the mitogenic signal to the cell nucleus. As a result of their inhibition, the normal functioning of the cell is disrupted and the formation of malignant transformation is initiated.

CONCLUSION

Currently, conditions and factors that provoke and aggravate the course of various pathological processes are being actively studied, their role in the pathogenesis of diseases, the impact on cellular and humoral immunity are analyzed. Work aimed at studying the role of growth factors in increasing the effectiveness of medical care proves the need and relevance of such research.

For normal tissue functioning, regular oxygen delivery through blood vessels is necessary, so a significant part of research efforts in the last decade has been focused on studying the mechanisms of angiogenesis. Providing tissues and organs with oxygen by blood vessels determines their reactivity in pathological conditions. Adequacy of angiogenesis plays a key physiological role in maintaining homeostasis of body tissues, especially in the skin, where reparative and biological processes are closely related to

the processes of formation and development of new microvessels.

Despite the fact that by now a large number of molecular-genetic and immunological studies have been accumulated, devoted to the role of the VEGF and EGF families in the development of various pathological processes, many aspects of the influence of these factors on the body and their interactions with each other require further study. New data in this area in the future will allow for precise impact on various pathological processes.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Bergkvist M., Henricson J., Iredahl F. Assessment of microcirculation of the skin using Tissue Viability Imaging: a promising technique for detecting venous stasis in the skin. *Microvascular Research*. 2015;101:20–5. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.06.002.
- Башкина О.А., Иманвердиева Н.А. Алгоритм прогнозирования развития атопического марша у детей с атопическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса. *Азербайджанский медицинский журнал*. 2024;2:58–63. DOI: 10.34921/amj.2024.16.16.001.
- Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. Современные проблемы науки и образования. 2019;64(1):34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
- Guise E., Chade A.R. VEGF therapy for the kidney: emerging strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(4):F747–51. DOI: 10.1152/ajprenal.00617.2017.
- Berlanga-Acosta J., Camacho-Rodriguez H., Mendoza-Mari Y., Falcon-Cama V., Garcia-Ojalvo A., Herrera-Martínez L., Guillen-Nieto G. Epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers: from gene expression to tissue healing and systemic biomarker circulation. *MEDICCRev*. 2020;22(3):24–31. DOI: 10.37757/mr2020.v22.n3.7.
- Hussain R.M., Shaukat B.A., Ciulla L.M., Berrocal A.M., Sridhar J. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2653–65. DOI: 10.2147/DDDT.S295223.
- Melincovici C.S., Bosca A.B., Susman S., Marginean M., Miha C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Miha C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–67.
- Pan Z.G., Mao Y., Sun F.Y. VEGF enhances reconstruction of neurovascular units in the brain after injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(1):96–108.
- Thomas J., Baker K., Han J. Interactions between VEGFR and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(10):1779–92. DOI: 10.1007/s00018-013-1312-6.
- Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. DOI: 10.3390/biom11010128.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Мазилина А.Н., Савостина М.С., Кузнецова А.В. Макро-и микроэлементы в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при различном уровне нейроспецифического белка VEGF. *Микроэлементы в медицине*. 2018;19(4):59–62. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-59-62.
- Лебедеенко А.А., Семерник О.Е., Кислов Е.О., Катышева Ю.И., Боцман Е.А. Значение фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе атопического дерматита у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(67):121–3. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-64-66.
- Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):40–3. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43.
- Иманвердиева Н.А., Башкина О.А., Ерина И.А. Сопутствующая патология у больных атопическим дерматитом в детском возрасте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(3):5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9.
- Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О. Комбинации по-

- лиморфизмов гена фактора роста сосудистого эндотелия и генов его рецепторов (VEGF/VEGFR) в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом. Иммунология. 2020;41(3):206214. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-206-214.
16. Королева Е.С., Алифирова В.М. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):62–71. DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.7.
17. Basilio-de-Oliveira R., Nunes Pannain V. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors. *W J Gastroenterol*. 2015;21(22):6924–30. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6924.
18. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248–1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
19. Mills S., Zhuang L., Arandjelovic P. Effects of human pericytes in a murine excision model of wound healing. *Exp Dermatol*. 2015;24(11):881–2. DOI: 10.1111/exd.12755.
20. Артемова Е.В., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Гаврилова С.А., Дедов И.И. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):366–74. DOI: 10.14341/dm8131.
21. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С., Терешкина Н.Е. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах*. 2018;5:56. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-endotelialnoy-disfunktsii-pri-hronicheskoy-ishemii-golovnogo-mozga> (дата обращения: 11.01.2025).
22. Hohman T.J., Bell S.P., Jefferson A.L. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The role of vascular endothelial growth factor in neurodegeneration and cognitive decline: exploring interactions with biomarkers of Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(5):520–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4761.
23. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Сравнительная характеристика содержания кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
24. Гулиева М.Ш., Багманян С.Д., Чуканова А.С., Чуканова Е.И. Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):28–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284.
25. Lim N.S., Swanson C.R., Cherng H.R., Unger T.L., Xie S.X., Weintraub D., Marek K., Stern M.B., Sidorow A., Trojanowski J.Q., Chen-Plotkin A.S. Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. 2016;3(5):346–55. DOI: 10.1002/acn3.299.
26. Jaffe G.J., Ying G.S., Toth C.A., Daniel E., Grunwald J.E., Martin D.F. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2019;126(2):252–60. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.035.
27. Qian J.J., Xu Q., Xu W.M., Cai R., Huang G.C. Expression of VEGF-A signaling pathway in cartilage of ACLT-induced osteoarthritis mouse model. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):379. DOI: 10.1186/s13018-021-02528-w.
28. Ledeganck K.J., den Brinker M., Peeters E., Verschueren A., De Winter B.Y., France A., Dotremont H., Trouet D. The next generation: Urinary epidermal growth factor is associated with an early decline in kidney function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108945. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108945.
29. Norvik J.V., Harskamp L.R., Nair V., Shedden K., Solbu M.D., Eriksen B.O., Kretzler M., Gansevoort R.T., Ju W, Melsom T. Urinary excretion of epidermal growth factor and rapid loss of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(10):1882–92. DOI: 10.1093/ndt/gfaa208.
30. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Ikizler T.A., Gould E.R., Brown J., Beckman J.A., Harrison D.G., Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1–e8. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.10271.
31. Zhang D., LvF. L., Wang, G.H. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(16):5071–6. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15699.
32. Hulse R.P. Role of VEGF-A in chronic pain. *Oncotarget*. 2017;8(7):10775–6. DOI: 10.18632/oncotarget.14615.
33. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(30):50209–20. DOI: 10.18632/oncotarget.16854.
34. Albiges L., McGregor B.A., Heng DYC., Procopio G., de Velasco G., Taguieva-Pioger N., Martin-Couce L., Tannir N.M., Powles T. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with renal cell carcinoma pretreated with immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2024;122:102652. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102652.
35. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–8.

36. Helker C., Schuermann A., Pollmann C. The hormonal peptide elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. *eLife*. 2015;4:e06726. DOI: 10.7554/eLife.06726.
37. Kim B.W., Kim S.K., Heo K.W., Bae K.B., Jeong K.H., Lee S.H., Kim T.H., Kim Y.H., Kang S.W. Association between epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor gene polymorphisms and end-stage renal disease and acute renal allograft rejection in a Korean population. *Ren Fail*. 2020;42(1):98–106. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1710535.
38. Laddha A.P., Kulkarni Y.A. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respir Med*. 2019;156:33–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.003.
39. Kemp M.G., Spandau D.F., Travers J.B. Impact of Age and Insulin-Like Growth Factor-1 on DNA Damage Responses in UV-Irradiated Human Skin. *Molecules*. 2017;22(3):356. DOI: 10.3390/molecules22030356.
40. Ogunmokun G., Dewanjee S., Chakraborty P., Valupadas C., Chaudhary A., Kolli V., Anand U., Vallamkondu J., Goel P., Paluru H.P.R., Gill K.D., Reddy P.H., De Feo V., Kandimalla R. The Potential Role of Cytokines and Growth Factors in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021;10(10):2790. DOI: 10.3390/cells10102790.
41. Meybosch S., De Monie A., Anne C., Bruyndonckx L., Jurgens A., De Winter B.Y., Trouet D., Ledeganck K.J. Epidermal growth factor and its influencing variables in healthy children and adults. 2019;14(1):e0211212. DOI: 10.1371/journal.pone.0211212.
42. Hu Q., Qin Q., Xu S., Zhou L., Xia C., Shi X., Zhang H., Jia J., Ye C., Yin Z., Hu G. Pituitary effects of EGF on gonadotropin, growth hormone, prolactin and somatolactin in grass carp. *Biology*. 2020;9(9):279. DOI: 10.3390/biology9090279.
43. Wu M., Ruan J., Zhong B. Progress in human epidermal growth factor research. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2020;36(12):2813–2823. DOI: 10.13345/j.cjb.200209.
44. Иманвердиева Н.А., Башкина О.А. Диагностическое значение содержания вазоэндотелиального фактора роста в зависимости от степени тяжести и длительности атопического дерматита, а также с учетом наличия маркеров герпесвирусной инфекции. *Архивъ внутренней медицины*. 2024;14(3):197–205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205.
- with atopic dermatitis infected with herpes simplex virus. *Azerbaijan medical journal*. 2024;2:58–63. DOI: 10.34921/amj.2024.16.16.001.
3. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popyhova E.B., Lagutina D.D. Modern problems of science and education. 2019;64(1):34–41. (In Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
4. Guise E., Chade A.R. VEGF therapy for the kidney: emerging strategies. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(4):F747–51. DOI: 10.1152/ajprenal.00617.2017.
5. Berlanga-Acosta J., Camacho-Rodriguez H., Mendoza-Mari Y., Falcon-Cama V., Garcia-Ojalvo A., Herrera-Martínez L., Guillen-Nieto G. Epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers: from gene expression to tissue healing and systemic biomarker circulation. *MEDICC Rev*. 2020;22(3):24–31. DOI: 10.37757/mr2020.v22.n3.7.
6. Hussain R.M., Shaukat B.A., Ciulla L.M., Berrocal A.M., Sridhar J. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2653–65. DOI: 10.2147/DDDT.S295223.
7. Melincovici C.S., Bosca A.B., Susman S., Marginean M., Miha C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Miha C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–67.
8. Pan Z.G., Mao Y., Sun F.Y. VEGF enhances reconstruction of neurovascular units in the brain after injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(1):96–108.
9. Thomas J., Baker K., Han J. Interactions between VEGFR and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2013;70(10):1779–92. DOI: 10.1007/s00018-013-1312-6.
10. Wiszniak S., Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. DOI: 10.3390/biom11010128.
11. Klimenko L.L., Deev A.I., Baskakov I.S., Budanova M.N., Mazilina A.N., Savostina M.S., Kuznetsova A.V. Macro- and microelements in the blood serum of patients with ischemic stroke at different levels of neurospecific VEGF protein. *Mikroelementy v medicine*. 2018;19(4):59–62. (In Russian). DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-59-62.
12. Lebedenko A.A., Semernik O.E., Kislov E.O., Katyshcheva Yu. I., Bocman E. A. The importance of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of atopic dermatitis in children. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2018;3(67):121–123. (In Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-64-66.
13. Potapova N.L., Gajmolenko I.N., Tereshkov P.P. The importance of endothelial growth factor in the

REFERENCES

1. Bergkvist M., Henricson J., Iredahl F. Assessment of microcirculation of the skin using Tissue Viability Imaging: a promising technique for detecting venous stasis in the skin. *Microvascular Research*. 2015;101:20–5. DOI: 10.1016/j.mvr.2015.06.002.
2. Bashkina O.A., Imanverdiyeva N.A. Algorithm for predicting the development of atopic march in children

- control of bronchial asthma in children. *Doktor. Ru.* 2020;19(3):40–43. (In Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-40-43.
14. Imanverdieva N.A., Bashkina O.A., Erina I.A. Concomitant pathology in patients with atopic dermatitis in childhood. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij.* 2021;28(3):5–9. (In Russian). DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9.
 15. Shevchenko A.V., Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Korolev M.A., Omelchenko V.O. Combinations of polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and its receptor genes (VEGF/VEGFR) in the assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Immunologiya.* 2020;41(3):206214. (In Russian). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-206-214.
 16. Koroleva E.S., Alifirova V.M. Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischemic stroke: literature review. *Annaly klinicheskoy I eksperimental'noj nevrologii.* 2021;15(3):62–71. (In Russian). DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.7.
 17. Basilio-de-Oliveira R., Nunes Pannain V. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology.* 2015;21(22):6924–30. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6924.
 18. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248–1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
 19. Mills S., Zhuang L., Arandjelovic P. Effects of human pericytes in a murine excision model of wound healing. *Experimental dermatology.* 2015;24(11):881–2. DOI: 10.1111/exd.12755.
 20. Artemova E.V., Gorbacheva A.M., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Gavrilova S.A., Dedov I.I. Mechanisms of neurohumoral regulation of the keratinocyte cell cycle in diabetes mellitus. *Saharnyj diabet.* 2016;19(5):366–374. (In Russian). DOI: 10.14341/DM8131.
 21. Voskresenskaya O.N., Zaharova N.B., Tarasova Yu.S., Teryoshkina N.E. Biomarkers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia. *Medicinskij al'manah.* 2018;5:56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-endotelialnoy-disfunktsii-pri-hronicheskoy-ishemii-golovnogogo-mozga> (accessed: 01/11/2025). (In Russian).
 22. Hohman T.J., Bell S.P., Jefferson A.L. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The role of vascular endothelial growth factor in neurodegeneration and cognitive decline: exploring interactions with biomarkers of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(5):520–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4761.
 23. Golubev A.M., Grechko A.V., Zaharchenko V.E., Karnarskij M.M., Petrova M.V., Borisov I.V. Comparative characteristics of the content of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *Obshchaya reanimatologiya.* 2021;17(5):23–34. (In Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
 24. Gulieva M.Sh., Bagmanyany S.D., Chukanova A.S., Chukanova E.I. The role of blood biomarkers in predicting the outcome of ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2020;22(9):28–32. (In Russian). DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284.
 25. Lim N.S., Swanson C.R., Cherng H.R., Unger T.L., Xie S.X., Weintraub D., Marek K., Stern M.B., Sidorow A., Trojanowski J.Q., Chen-Plotkin A.S. Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. 2016;3(5):346–55. DOI: 10.1002/acn3.299.
 26. Jaffe G.J., Ying G.S., Toth C.A., Daniel E., Grunwald J.E., Martin D.F. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology.* 2019;126(2):252–60. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.08.035.
 27. Qian J.J., Xu Q., Xu W.M., Cai R., Huang G.C. Expression of VEGF-A Signaling Pathway in Cartilage of ACLT-induced Osteoarthritis Mouse Model. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):379. DOI: 10.1186/s13018-021-02528-w.
 28. Ledeganck K.J., den Brinker M., Peeters E., Verschueren A., De Winter B.Y., France A., Dotremont H., Trouet D. The next generation: Urinary epidermal growth factor is associated with an early decline in kidney function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108945. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108945.
 29. Norvik J.V., Harskamp L.R., Nair V., Shedden K., Solbu M.D., Eriksen B.O., Kretzler M., Gansevoort R.T., Ju W, Melsom T. Urinary excretion of epidermal growth factor and rapid loss of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(10):1882–92. DOI: 10.1093/ndt/gfaa208.
 30. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Ikizler T.A., Gould E.R., Brown J., Beckman J.A., Harrison D.G., Moslehi J. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.10271.
 31. Zhang D., LvF. L., Wang, G.H. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(16):5071–6. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15699.
 32. Hulse R.P. Role of VEGF-A in chronic pain. *Oncotarget.* 2017;8(7):10775–6. DOI: 10.18632/oncotarget.14615.
 33. Liu X., Wang P., Zhang C., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget.*

- 2017;8(30):50209–20. DOI: 10.18632/oncotarget.16854.
34. Albiges L., McGregor B.A., Heng DYC., Procopio G., de Velasco G., Taguieva-Pioger N., Martín-Couce L., Tannir N.M., Powles T. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with renal cell carcinoma pretreated with immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev.* 2024;122:102652. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102652.
 35. Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590–8.
 36. Helker C., Schuermann A., Pollmann C. The hormonal peptide elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. *eLife.* 2015;4:e06726. DOI: 10.7554/eLife.06726.url
 37. Kim B.W., Kim S.K., Heo K.W., Bae K.B., Jeong K.H., Lee S.H., Kim T.H., Kim Y.H., Kang S.W. Association between epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor gene polymorphisms and end-stage renal disease and acute renal allograft rejection in a Korean population. *Ren Fail.* 2020;42(1):98–106. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1710535.
 38. Laddha A.P., Kulkarni Y.A. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respir Med.* 2019;156:33–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.003.
 39. Kemp M.G., Spandau D.F., Travers J.B. Impact of Age and Insulin-Like Growth Factor-1 on DNA Damage Responses in UV-Irradiated Human Skin. *Molecules.* 2017;22(3):356. DOI: 10.3390/molecules22030356.
 40. Ogunmokun G., Dewanjee S., Chakraborty P., Valupadas C., Chaudhary A., Kolli V., Anand U., Vallamkondu J., Goel P., Paluru H.P.R., Gill K.D., Reddy P.H., De Feo V., Kandimalla R. The Potential Role of Cytokines and Growth Factors in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells.* 2021;10(10):2790. DOI: 10.3390/cells10102790.
 41. Meybosch S., De Monie A., Anne C., Bruyndonckx L., Jurgens A., De Winter B.Y., Trouet D., Ledeganck K.J. Epidermal growth factor and its influencing variables in healthy children and adults. 2019;14(1):e0211212. DOI: 10.1371/journal.pone.0211212.
 42. Hu Q., Qin Q., Xu S., Zhou L., Xia C., Shi X, Zhang H., Jia J., Ye C., Yin Z., Hu G. Pituitary effects of EGF on gonadotropin, growth hormone, prolactin and somatotactin in grass carp. *Biology.* 2020;9(9):279. DOI: 10.3390/biology9090279.
 43. Wu M., Ruan J., Zhong B. Progress in human epidermal growth factor research. *Chinese Journal of Biotechnology.* 2020;36(12):2813–2823. DOI: 10.13345/j.cjb.200209.
 44. Imanverdiyeva N.A., Bashkina O.A. Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2024;14(3):197–205. (In Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205.

УДК 316.472.4+159.9+316.6+616.89-008.441.12+612.39

DOI: 10.56871/UTJ.2025.55.37.006

ПИЩЕВЫЕ АДДИКЦИИ: НЕЙРОБИОЛОГИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

© *Кямалы Низамитдиновна Наджафова¹, Яна Вячеславовна Соусова^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Анна Михайловна Майорова¹, Дарья Евгеньевна Сурина², Рамин Рафигович Наджафов³*

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

³ Ленинградская областная клиническая больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37–39

Контактная информация: Кямалы Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

Для цитирования: Наджафова К.Н., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А., Майорова А.М., Сурина Д.Е., Наджафов Р.Р. Пищевые аддикции: нейробиология эмоционального питания. *University Therapeutic Journal.* 2025;7(1):59–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.55.37.006>

Поступила: 21.10.2024

Одобрена: 19.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Проблема пищевой зависимости и эмоционального переедания становится все более актуальной в современных условиях, учитывая значительный рост числа пациентов с нарушениями пищевого поведения. Эти нарушения зачастую связаны с особенностями личности, такими как страх перед социальными контактами, избегание ответственности и зависимость от окружающих. С точки зрения нейробиологии, одними из ключевых систем регуляции пищевого поведения являются эндоканнабиноидная, серотонинергическая и дофаминергическая системы. Некоторые пищевые продукты обладают способностью вызывать эффекты, схожие с действием психоактивных веществ. Пищевые аддикции представляют собой сложное сочетание биологических, психологических и социальных факторов. Нарушения пищевого поведения относят к психическим расстройствам. Их лечение требует глубокого понимания нейробиологических механизмов, а также учета индивидуальных особенностей личности и эмоционального состояния. Комплексный подход, включающий медицинскую и психологическую помощь, может стать ключом к эффективному решению проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аддикции, пищевая зависимость, пищевое поведение, регуляция центра удовольствия, эмоциональное питание

FOOD ADDICTION: NEUROBIOLOGY OF EMOTIONAL EATING

© *Kyamalya N. Nadzhafova¹, Yana V. Sousova^{1, 2}, Yulia A. Fominikh^{1, 2}, Anna M. Mayorova¹, Darya E. Surina², Ramin R. Nadzhafov³*

¹ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

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

³ Leningrad Regional Clinical Hospital. 37–39 Liteiny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

For citation: Nadzhafova KN, Sousova YaV, Fominikh YuA, Mayorova AM, Surina DE, Nadzhafov RR. Food addiction: neurobiology of emotional eating. *University Therapeutic Journal.* 2025;7(1):59–75. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.55.37.006>

Received: 21.10.2024

Revised: 19.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The problem of food addiction and emotional overeating is becoming increasingly relevant in modern conditions, given the significant increase in the number of patients with eating disorders. These disorders are often associated with personality traits such as fear of social contact, avoidance of responsibility and dependence on others. From the point of view of neurobiology, one of the key systems for regulating eating behavior are the dopaminergic, endocannabinoid, serotonergic and dopaminergic systems. Some foods have the ability to cause effects similar to the effects of psychoactive substances. Eating disorders are classified as mental disorders. Food addictions are a complex combination of biological, psychological and social factors. Their treatment requires a deep understanding of the neurobiological mechanisms, as well as consideration of individual personality characteristics and emotional state. An integrated approach, including medical.

KEYWORDS: addictions, food addiction, eating behaviour, regulation of the pleasure centre, emotional eating

ВВЕДЕНИЕ

В последние несколько десятилетий наблюдается растущий интерес исследователей к ожирению как к глобальной проблеме XXI в. Одним из ключевых вопросов, требующих дальнейшего изучения, является роль нарушений пищевого поведения (ПП) и пищевой зависимости (ПЗ) в развитии ожирения и сопутствующих заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет II типа, репродуктивные расстройства и депрессия.

Термин «пищевое поведение» применяется для определения ценностного отношения

к пище, формирующего индивидуальные для каждого человека стереотипы питания, их изменение под воздействием внешних факторов, а также поведение, ориентированное на образ собственного тела. При отсутствии патологических установок в отношении пищевого поведения фактором, побуждающим к началу и прекращению приёма пищи, будет потребность организма в питательных веществах и энергии.

Пищевая зависимость — это любая поведенческая зависимость, характеризующаяся в первую очередь компульсивным потреблением приятных на вкус продуктов питания.



Рис. 1. Факторы, способствующие формированию пищевой зависимости [7]. ИМТ — индекс массы тела

Fig. 1. Factors contributing to the development of food addiction [7]. BMI — body mass index

ПЗ возникает под действием ряда факторов (рис. 1). Таких, например, как неблагоприятная социально-экономическая обстановка в стране, влияние средств массовой информации, упадок внутренних ценностей, изменение качества продуктов и индивидуальные особенности характера человека — все эти аспекты содействуют развитию зависимого поведения, в том числе и развитию пищевых аддикций. Психологический портрет человека со склонностью к аддиктивному поведению имеет свои особенности: такие люди слабо приспособлены к трудностям повседневной жизни, их пугают социальные контакты, они избегают ответственности в принятии жизненных решений, проявляют зависимость от окружения [1].

Впервые ПЗ была описана еще Т.Г. Randolph в 1956 г. Понятие пищевой аддикции раскрывается психологами как деструктивное поведение, проявляющееся в уходе от реальности посредством перемены собственного психического состояния с помощью приема определенных препаратов либо постоянной фиксации интереса на конкретных объектах, которому сопутствует формирование интенсивных эмоций. По мнению Е.В. Змановской, аддикции — это сигнал о помощи, требующейся человеку для того, чтобы остаться полноценным членом общества. Для лиц с пищевой зависимостью характерно переизбытие, т.е. потребление большого количества пищи. Как правило, у них существует пищевая зависимость от определенных продуктов, которые они поглощают (шоколад, печенье, кофе, пиво и др.) [2–4].

Рассматривая проблему формирования ПЗ, невозможно не затронуть мировые тенденции, напрямую влияющие на современное общество: влияние стресса, современный пищевой маркетинг, мода на худобу и бодипозитивное движение, разнообразие ультраобработанных продуктов питания и их доступность, рост алкоголизации населения, курения, наркомании и т.д. Например, связь стройности и женственности усилена средствами массовой информации, данная мода негативно влияет на представление о собственном теле, часто запуская механизм нарушения пищевого поведения еще с подросткового возраста. Несомненно, увеличивается роль стресса в нашей повседневной жизни. Постоянное беспокойство о фигуре, о работе или учебе, определяет формирование аффективной симптоматики — чувство тревоги и внутреннего напряжения, неустойчивость настроения. Большое

влияние оказывает агрессивный маркетинг еды и различных заведений общественного питания, активная тенденция к доставкам еды на заказ, на формирование привычки заедать стресс или благодарить себя определенными продуктами питания за достигнутые результаты, доступность большого количества заведений быстрого питания [5, 6].

С определенной точки зрения переизбытие является результатом необходимости удовлетворения психологической потребности при недостатке положительных эмоций. Об этом писал и Оскар Уайльд: «Когда у меня в жизни большие неприятности, я себе отказываю буквально во всем, кроме вкусной еды и хороших напитков». Он говорил об этой проблеме, даже не осознавая, что это может быть проявлением зависимого поведения. Хотя еще с древних времен выстраивалось понимание того, что переизбытие — это не норма, а болезнь, требующая лечения. Так, Гиппократ говорил: «Переизбытие приводит к болезни, так показывает практика». С тех времен все больше и больше людей обращали внимание на вопросы переизбытия, ожирения и зависимого поведения.

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Наибольший интерес в связи с исследованием принципов, лежащих в основе формирования психологии питания человека, вызывают концепции философского учения, получившего распространение под названием гедонизм (от греч. «удовольствие, наслаждение»). Его основоположником считают древнегреческого философа Аристиппа, который полагал, что конечной целью жизни человека и всей его деятельности является получение удовольствия и избежание чувства неудовлетворенности. Зигмунд Фрейд в качестве практического воплощения идей гедонизма считал, что вся деятельность человека автоматически регулируется принципом удовольствия, т.е. она направлена на его получение и на то, чтобы избежать обратного — физической боли и моральных страданий. Эти стимулы выступают в качестве основных мотиваторов поведения человека.

С точки зрения физиологии пищевое поведение представляет собой тонкий баланс между гомеостатическими и гедонистическими регуляторными механизмами в центральной нервной системе (ЦНС), управляемыми рядом кишечных пептидов, нейронными импульсами, эндокринными сигналами и другими

бесчисленными влияниями, включая сигналы, генерируемые кишечной микробиотой.

Вкусовые сигналы при употреблении пищи от языка поступают в ядро одиночного тракта, оно стимулирует таламус, который действует на первичную вкусовую кору и орбитофронтальную кору (ОФК). Первичная вкусовая кора активирует латеральное ядро гипоталамуса (ЛЯГ), вызывая автономную реакцию на прием пищи. ЛЯГ активирует вентральную область покрышки, которая высвобождает дофамин в вентральном полосатом теле или прилежащем ядре, которое соединяется с дорсальным полосатым телом, вызывая двигательную реакцию на эмоции. Прилежащее ядро также стимулирует миндалевидное тело, которое имеет реципрокные

связи с медиальной префронтальной корой, ОФК, первичной вкусовой корой, гиппокампом, таламусом и гипоталамусом и стимулирует нижние структуры, такие как ретикулярная формация и околосерозное серое вещество. Главным центром данной системы является гипоталамус, который объединяет информацию из внешней и внутренней среды организма для удовлетворения реальных или предполагаемых потребностей в питательных веществах. Поражения гипоталамуса может приводить к повышению аппетита и увеличению веса. Многочисленные исследования были направлены на выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов. Гипоталамус тесно взаимодействует с кортиколимбическими и медуллярными

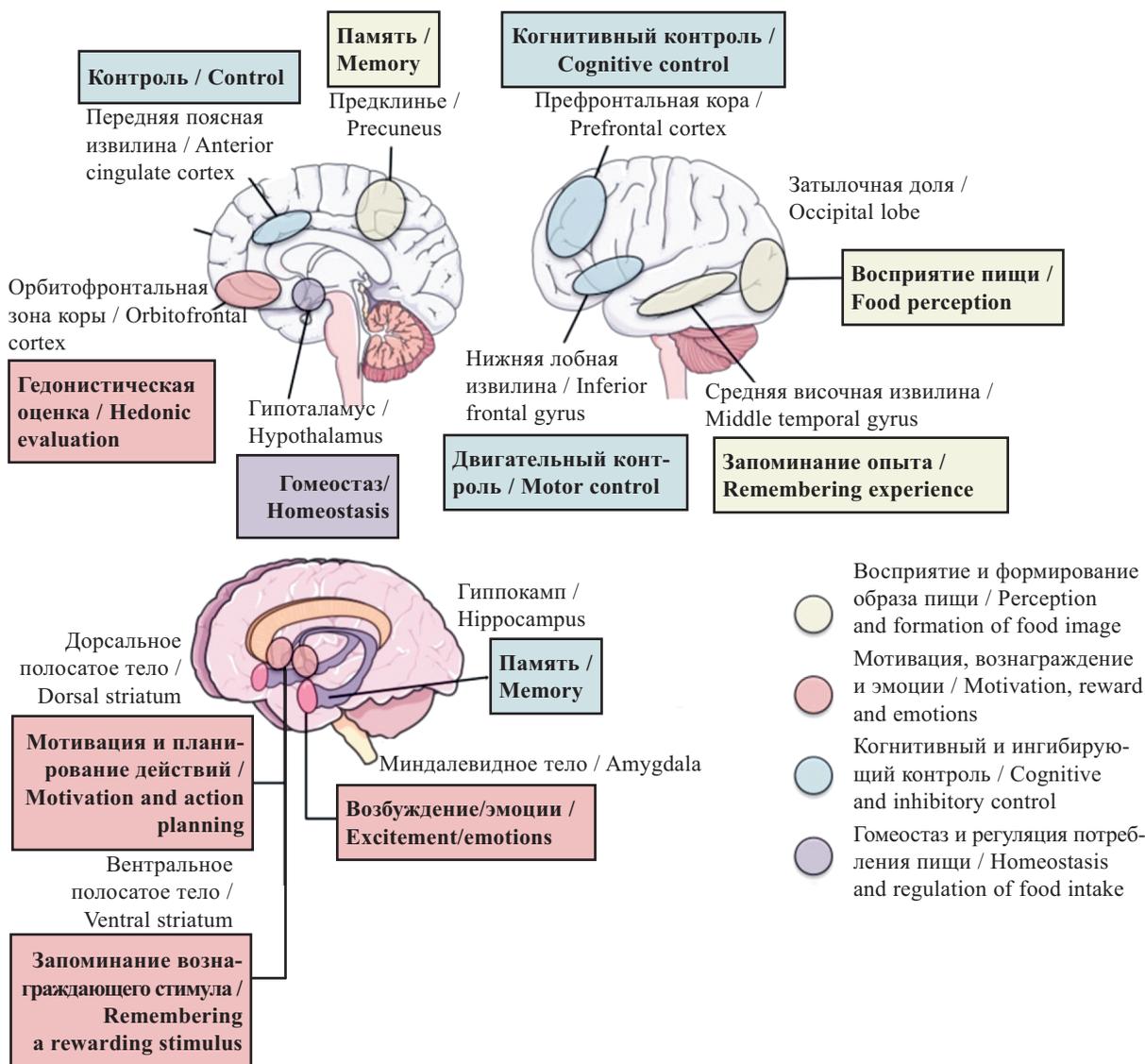


Рис. 2. Области мозга, участвующие в формировании пищевой зависимости [8]

Fig. 2. Brain areas involved in the formation of food addiction [8]

понтинными областями, интегрируя информацию, полученную блуждающими афферентами для выработки соответствующих двигательных реакций и адаптивного пищевого поведения (рис. 2).

Существует две системы, контролирующие процессы питания: гомеостатическая и гедонистическая. С одной стороны, гомеостатические процессы контролируют питание в ответ на общий дефицит энергии, они включают в себя гормональные регуляторы уровня голода и насыщения (например, лептин, грелин и инсулин), которые либо повышают, либо снижают аппетит для поддержания адекватного энергетического баланса. С другой стороны, гедонистические процессы основаны на предыдущем опыте и сосредоточены на полезных аспектах питания [9, 10].

При помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) исследователи выявили, что показатель числа дофаминовых рецепторов (DRD2) ниже у людей с избыточным весом относительно людей, не имеющих данной проблемы. Лица с ожирением и пищевой зависимостью чаще, чем люди с нормальным индексом массы тела (ИМТ) или страдающие ожирением без пищевой зависимости, демонстрируют повышенную мотивацию принимать в пищу продукты с высокими вкусовыми качествами, потребляют больше калорий из жиров и углеводов и часто имеют депрессию и снижение качества жизни [11].

Центр вознаграждения мозга состоит из двух функциональных систем, которые называются «реактивной» и «отражающей». Изначально все поощрительные стимулы, вызывающие привыкание, такие как химические вещества, мороженое, игры и эротические предметы, идентифицируются в вентральной области покрышки и напрямую вызывают выброс дофамина из вентральной области покрышки. Таким образом, вентральная область покрышки улавливает этот стимул и запоминает его, чтобы вспомнить, когда он снова появится. Существуют данные, свидетельствующие о том, что пищевая зависимость связана со сниженной реакцией центра вознаграждения. Избыток продуктов питания или потребление наркотиков приводит к снижению передачи сигналов дофамина, как за счет снижения высвобождения дофамина, так и за счет снижения чувствительности дофаминовых рецепторов в системе вознаграждения у лиц с ожирением, и у лиц с наркотической зависимостью [12].

Согласно гипотезе дефицита дофамина снижение его уровня изменяет кортикостри-

атальную связь между базальными ганглиями (ядром вознаграждения) и системой вознаграждения, что приводит к нарушению связи в этих областях. Снижение кортикального торможения также ассоциируется с большей тягой к еде. По этой теории снижение уровня дофамина приводит к снижению уровня субъективного благополучия, поскольку это связано с нарушением регуляции других нейромедиаторов, таких как 5-гидрокситриптофановые рецепторы, энкефалины и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). Чтобы компенсировать дефицит дофамина человек будет стимулировать выработку дофамина мозгом, например чрезмерно употребляя различные продукты. Таким образом, более сильный стимул, как избыточное потребление пищи, требуется для преодоления сниженной чувствительности дофаминовой системы. Сходный механизм выявлен и при наркотической зависимости.

Доказано, что гормоны стресса также могут повышать реактивность центра вознаграждения, усиливая желание употреблять высококалорийную пищу, возможно, как способ защиты от угрозы голода. Острый психосоциальный стресс может усилить тягу к вкусным продуктам у одних, и подавлять аппетит у других. Исследования показали, что во время стресса повышенный уровень кортизола может способствовать усилению глюконеогенеза, усилению регуляции кортикотропин-рилизинг фактора в миндалине головного мозга и в других лимбических областях, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня дофамина и функции вознаграждения. Известно, что уровень кортизола и связанное с ним увеличение тяги к потреблению продуктов питания выше у лиц с ожирением и избыточным весом [13].

В организме человека существуют системы: орексигенная (стимулирующая аппетит) и анорексигенная (подавляющая аппетит). К основным орексигенным гормонам относятся грелин, агутиподобный пептид, нейрорептид Y, тогда как лептин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), холецистокинин и пептид YY оказывают анорексигенный эффект. Лептин — адипокин, секретируемый адипоцитами и играющий существенную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Он оказывает анорексигенное действие через рецепторы, которые расположены в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса. Активация рецепторов после приема пищи вызывает снижение секреции нейрорептида Y и агути-

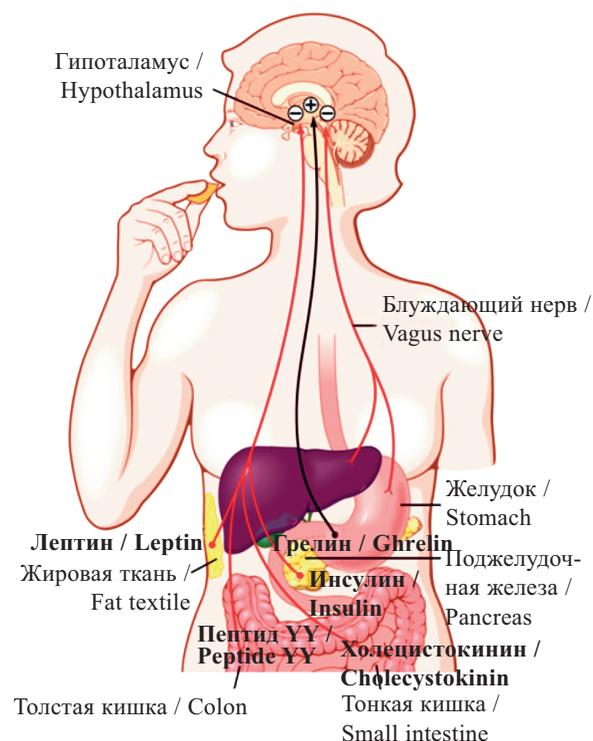


Рис. 3. Обратные связи в регуляции потребления пищи
Fig. 3. Feedback in the regulation of food consumption

подобного пептида. Лептин также уменьшает секрецию инсулина и замедляет опорожнение желудка, что приводит к уменьшению аппетита. При дефиците лептина (у людей с низким ИМТ) возникает физиологическая гиперфагия, поскольку гиполептинемия является сигналом для повышения потребления пищи. У лиц с ожирением наблюдается избыток лептина, который не оказывает существенного влияния на аппетит в результате наличия резистентности гипоталамических центров к действию лептина.

Грелин секретируется париетальными клетками желудка и обладает орексигенным эффектом. Воздействуя на рецепторы аркуатного ядра гипоталамуса и вагусные афферентации из желудка, он активирует секрецию нейропептида Y и агути-подобного пептида. Уровень грелина в плазме повышается в условиях голодания и уменьшается после приема пищи. В отличие от лиц с нормальным или пониженным ИМТ у пациентов с ожирением уровень грелина не снижается после приема пищи и не возникает чувство сытости после еды, что способствует перееданию. Сигналы от рецепторов желудка при приеме пищи передаются в аркуатные ядра гипоталамуса, что запускает каскад реакций, формирую-

щих чувство насыщения. Увеличение уровня грелина и уменьшение сигналинга от лептина запускает каскад орексигенных реакций. Увеличение концентрации агути-подобного пептида и нейропептида Y приводит к усилению аппетита.

В регуляции аппетита большую роль играют такие инкретиновые гормоны, как ГПП-1 — полипептид, который секретируется энтероэндокринными L-клетками в различных отделах ЖКТ в ответ на прием пищи, что приводит к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина. Наиболее важным эффектом ГПП-1 является уменьшение аппетита и снижение потребления пищи, что приводит к уменьшению массы тела. Под действием ГПП-1 происходит подавление моторики желудка, в связи с чем замедляется пассаж пищи в двенадцатиперстную кишку и возникает чувство насыщения. Анорексигенное действие ГПП-1 также осуществляется посредством локальной стимуляции парасимпатических нервных волокон от желудка.

Холецистокинин и пептид YY (PYY) — пептидные гормоны, которые вырабатываются в L-клетках подвздошной и толстой кишки в ответ на действие углеводов, жиров и желчных кислот кишечного содержимого. Холецистокинин усиливает моторику желчевыводящих путей, способствует констрикции выходного отдела желудка, замедляя продвижение пищи в двенадцатиперстную кишку, а также усиливая чувство сытости после приема пищи. Сходными эффектами на аппетит и чувство насыщения обладает PYY, который ингибирует желудочную, желчную и панкреатическую секрецию и снижает моторику желудочно-кишечного тракта.

Для лиц с ожирением характерно повышение активности орексигенных и/или снижение влияния анорексигенных факторов. Увеличение концентрации грелина, уменьшение чувствительности к лептину, ГПП-1 и подавление секреции PYY при ожирении ассоциированы с усилением аппетита и уменьшением чувства насыщения [14].

Активно изучается роль системы серотонинового транспортера в развитии ожирения. Серотонин (SERT, Serotonin) — гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству мембраносвязанных натрий-хлорид-зависимых транспортеров нейротрансмиттеров. Он влияет на чувствительность серотониновых рецепторов в ЦНС, пищеварительном тракте, тромбоцитах, лимфоцитах. SERT является мишенью многих препаратов центрального

действия: трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, препаратов, высвобождающих серотонин.

Связь между экспрессией SERT и ожирением изучалась в ряде исследований. С помощью ПЭТ исследователями описано снижение экспрессии SERT в области среднего мозга у женщин с ожирением. Снижение периферической экспрессии SERT и увеличение центральной у монозиготных близнецов с алиментарным ожирением может быть обусловлено разными регуляторами SERT. Показано уменьшение количества SERT в тромбоцитах у пациентов с морбидной формой ожирения (ИМТ >35 кг/м²). При этом авторы описывали достоверную отрицательную обратную связь SERT и ИМТ. По их мнению, возрастающие уровни лептина у пациентов с ожирением влияют угнетающе на экспрессию SERT [15].

Согласно психосоматической теории Kaplan, ожирение формируется при переедании в ответ на негативные эмоции (аффект). Обсуждается модель «гедонического потребления пищи», согласно которой чрезмерное переедание возникает как следствие ожидаемого удовольствия от еды. Предполагается, что переедание является результатом необходимости удовлетворения психологической потребности при недостатке положительных эмоций. Избыточное потребление пищи может быть обусловлено нейрохимическим дисбалансом в ЦНС или периферической нервной системе (ПНС) [16].

Так, серотонин связан с биологическим маркером удовольствия — дофамином, ответственным за вознаграждение и мотивационные процессы. По данным некоторых авторов, существует взаимное ингибирование серотонин- и дофаминергических систем.

Считается, что повышенный уровень серотонина в ЦНС способствует снижению потребления пищи и уменьшению массы тела. В эксперименте ингибирование секреции серотонина в головном мозге посредством введения хлорофенилаланина, ингибитора фермента триптофангидроксилазы, приводило к гиперфагии и увеличению массы тела у крыс. Ингибиторы обратного захвата серотонина и моноаминоксидазы снижают потребление пищи. Повышение уровня серотонина в ЦНС способствует снижению аппетита и увеличению расхода энергии при активации бурой жировой ткани посредством симпатической нервной системы.

Известно, что одним из звеньев регуляции пищевого поведения человека является эндоканнабиноидная система, которая, как и вещества, воздействующие на нее, в настоящее время активно изучается, поскольку она может быть вовлечена во многие физиологические и когнитивные процессы. Известно, что дельта-9-тетрагидроканнабинол, являющийся одним из основных каннабиноидов и содержащийся в соцветиях и листьях конопли (*Cannabis*), воздействует на каннабиноидные рецепторы 1-го типа, что приводит к возникновению ряда эффектов, таких как уменьшение боли, страха, тревоги, предотвращение гибели поврежденных нейронов, уменьшение тошноты и рвоты, а также повышение аппетита (так называемая гедонистическая еда).

Эндогенные каннабиноиды — это производные арахидоновой кислоты, нейроактивные сигнальные липиды, которые играют ключевую роль в процессах памяти, настроения, системах вознаграждения мозга, в метаболических процессах, таких как липолиз, метаболизм глюкозы и энергетический баланс, а также в развитии зависимостей.

Одной из функций эндогенных каннабиноидов в организме человека является регуляция потребления пищи.

Этот механизм задействует в основном СВ1-рецепторы (каннабиноидные), — рецепторы, которые расположены в:

- лимбической системе (гедонистическая оценка пищи — потребление вкусной пищи как источника удовольствия);
- гипоталамусе (стимуляция аппетита в ответ на кратковременное голодание);
- желудочно-кишечном тракте (взаимодействие с грелином, секреция, ингибирующая опорожнение желудка и кишечника, перистальтики);
- жировой ткани (активация липопротеиновой липазы, интенсификация процессов липогенеза и отложения жира).

Другой пример: все продукты, произведенные из пшеницы, вызывают эффект от воздействия опиатов. Экспериментальные исследования показали, что пшеничный белок глютен расщепляется в пищеварительной системе на химические соединения, для которых характерно опиатоподобное воздействие на организм человека. Подобно легким опиатам, они увеличивают время переработки пищи в пищеварительном тракте, а их действие, в свою очередь, блокируется экзогенными ингибиторами опиатных рецепторов, подобными налоксону. Коровье молоко содержит протеин — казеин,

который, распадаясь в процессе пищеварения, высвобождает опиаты — казоморфины. Но сыр содержит в несколько раз большее количество казеина, чем коровье молоко. В нем имеются также другие наркоподобные вещества, например сродный амфетамину фенилэтиламин.

Таким образом, в контроле потребления пищи задействованы многие нейроэндокринные системы, разнообразные взаимодействия между сигналами, исходящими из полости рта, стенки кишечника, вещества мозга и жировой ткани.

ПИЩЕВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ РАЗНЫХ ТИПОВ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ

Большое количество людей отмечают тягу к сладкому, особенно в периоды стресса или при подавленном настроении. В свою очередь, существуют предположения, объясняющие, что продукты, которые имеют сладкий вкус или сочетают сладкий вкус с высокой жирностью, стимулируют определенные зоны мозга, вызывая привыкание. В результате у людей может развиться пищевая зависимость, которая способна имитировать модели поведения, наблюдаемые при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ.

Шоколад, как известно, содержит кофеин, а также сходное с ним как по химической структуре, так и по наличию «бодрящего» эффекта, вещество теобромин (в переводе «пища богов»). Шоколад также содержит фенилэтиламин — амфетаминоподобное вещество, кроме того, в очень малых количествах в шоколаде находятся вещества, родственные тетрагидроканнабинолу, активному компоненту марихуаны — анандамиду. Индивидуальные и ситуационные различия в потреблении шоколада также могут оказывать влияние на настроение. Шоколад может приносить гедонистическое удовольствие, удовлетворяя тягу к сладкому, но при употреблении в качестве утешительной или эмоциональной еды он, скорее всего, будет ассоциироваться с продлением, а не прекращением дисфорического настроения [17].

В 2001 г. D. Small был проведен эксперимент, в котором после съедания каждого кусочка шоколада испытуемые оценивали, насколько приятным или неприятным был шоколад и насколько сильно они хотели или не хотели съесть еще один кусочек. Затем оцениваемый с использованием фМРТ

(функциональная магнитно-резонансная томография), региональный кровоток мозга сопоставлялся с оценками испытуемых. Если испытуемые ели шоколад с сильной мотивацией и считали его очень приятным, определялась активация одних зон: субкаллозальная область, каудально-медиальная ОФК, островок, полосатое тело и средний мозг. Когда они ели шоколад, несмотря на чувство насыщения, определялась активация других зон: парагиппокампальная извилина, каудально-латеральная ОФК и префронтальные области. Как и прогнозировалось, модуляция наблюдалась в хемосенсорных областях коры головного мозга, включая островковую и каудомедиальную и каудолатеральную ОФК, что позволяет предположить, что эта зона отвечает за ценность вознаграждения от еды. Особый интерес представляет то, что медиальный и латеральный каудальный ОФК продемонстрировали противоположные паттерны активности. Что, в свою очередь, свидетельствует о том, что в этой области может иметь место функциональное разделение нейронной репрезентации вознаграждения и наказания. Единственной областью мозга, которая была активна как в положительных, так и в отрицательных условиях по сравнению с нейтральными, была задняя поясная кора [18, 19].

Известно, что вкус сахара вызывает в мозгу выброс эндогенных опиатов. В структуре мембранных нейронов имеются опиатные рецепторы, соприкасаясь с которыми, эндорфины действуют как болеутоляющее средство и создают чувство удовлетворенности. По химической структуре эндорфины и энкефалины относятся к длинноцепочечным и короткоцепочечным полипептидам. А по нейрохимическим характеристикам — к препаратам опиатного ряда. Они активизируют дофаминэргическую систему головного мозга, включая гипоталамический центр удовольствия [17].

Было также изучено употребление пива со сладким вкусом, от которого может возникать ПЗ. Результаты показали, что сладкие образцы вызывали у потребителей более положительные эмоции, что характерно для пива со спонтанным брожением. Выявлена сильная корреляция между содержанием горденина и алкоголя. Пиво с высокой концентрацией обоих компонентов и более выраженной горечью было связано с негативными эмоциями. Употребление небольшого количества сладкой пищи немедленно и избирательно улучшает

экспериментально индуцированное негативное настроение [20, 21].

Таким образом, за последние 20 лет было проведено множество исследований концепции «зависимости» от сладкой еды. Однако исследования не подтверждают вывод о том, что определенный вкус, например сладкий, вызывает переизбыток и/или набор веса в большей степени, чем другие источники пищи.

Значительная часть людей начинает свой день с чашечки кофе и не могут обойтись без него в течение дня. Точно так же многие не могут обойтись без пива с горьким вкусом в выходные дни или в праздники. Хотя наш мозг и склонен воспринимать горький вкус как особенно неприятный, но гедонистическая пластичность позволяет многим людям находить вкус клюквы, кофе, пива или других горьких продуктов довольно приятным, после того как культурный опыт превратил их горечь в ключ к работе гедонистических систем мозга [22].

Современный мир предполагает более быстрый темп жизни и, следовательно, увеличение потребления фастфуда и промышленных продуктов. Они содержат большое количество хлорида натрия и напрямую связаны с ростом показателей ожирения, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Многие люди не представляют прием пищи без добавления соли. Потребление соли (как и потребление жира, сахара или кофеина) также вызывает активацию гипоталамуса, который высвобождает дофамин и глутамат в вентральной тегментальной области и, в свою очередь, стимулирует структуры лимбической системы, снабженные дофамином, эндогенными опиоидами и каннабиноидными рецепторами. Лимбические структуры возвращаются в медиальную префронтальную кору и путь традиционно признанный за его роль в вознаграждении, удовольствии, консолидации привычек, обучении и памяти. Таким образом, принимая во внимание эффект привыкания, нейронные изменения и другие последствия для здоровья, которые может вызвать хроническое потребление соли, можно выделить пищевую зависимость от соленых продуктов питания.

За последние десятилетия высококалорийные продукты питания изменились: на смену фруктам, орехам и мясу пришли ультраобработанные продукты с высоким содержанием калорийных ингредиентов промышленного производства. Интересно, что в натуральных продуктах, которые являются более калорий-

ными, обычно либо много сахара (например, во фруктах), либо много жира (например, в мясе, орехах), но бывает и то, и другое. В то же время ультраобработанные продукты в современной пищевой среде часто состоят из комбинаций ингредиентов в количествах, которые обычно не встречаются в природе.

Высокое содержание рафинированных углеводов и жиров запускает метаболические процессы, которые посылают в мозг сигналы о том, что этот продукт очень полезен. По сравнению с натуральными продуктами в ультраобработанных в процессе обработки могут быть удалены клетчатка, белок и вода, а для смягчения могут использоваться текстуризаторы. Это позволяет быстрее употреблять ультраобработанные продукты и увеличивает скорость усвоения полезных ингредиентов. Исследования показали, что повышенная тяга к ультраобработанной еде приводит к усилению мотивации к поиску этих вкусных продуктов, и это поведение основано на активации областей в центре вознаграждения. Соответственно, ультраобработанные продукты могут оптимизировать не только силу сигнала о вознаграждении в мозге за счет высоких доз калорийных ингредиентов и добавок, но и скорость, с которой это вознаграждение поступает [23].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Изменения привычек и характера питания в ответ на дистресс наблюдается у 2/3 общей популяции, а среди пациентов с ожирением данный показатель достигает 50%, что обуславливает низкую эффективность назначения лечебно-профилактических диет в целях снижения массы тела [24]. Расстройства пищевого поведения (РПП) представляют собой инвалидирующие психические расстройства, связанные со стойкими нарушениями приема пищи или ассоциированного с ним поведения, которые значительно ухудшают физическое здоровье и/или психосоциальное функционирование индивидуума [25]. Согласно данным исследования глобального бремени болезней (The Global Burden of Disease Study), в 2021 г. распространенность РПП в мировой популяции составляла в среднем 203,34 случая на 100 тысяч человек, а число смертей вследствие исследуемого состояния составило 231,49 случая на 100 тысяч населения. [26]. Критерии диагностики этих состояний определены в классификации Диагностического и статистического руководства по психическим

расстройствам пятого издания, пересмотренный текст (DSM-5 TR). К нарушениям пищевого поведения (НПП) относят психогенные поведенческие синдромы, не удовлетворяющие критериям расстройства питания, не классифицирующиеся как нозологическая единица, зависящие от семейных, социально-культурных, экономических факторов или наличия соматической патологии. Таким образом, нарушения поведенческих механизмов, связанных с питанием, являются по сути пограничным состоянием между нормой и патологией, при этом отсутствие признаков компенсаторного поведения нередко расценивается как ключевое отличие от расстройств питания. Тем не менее, если обратиться к DSM-5 TR, несоответствие состояния пациента диагностическим критериям того или иного заболевания рекомендовано классифицировать как атипичное расстройство.

Выделяют ограничительную, эмоциогенную и экстернальную форму нарушений поведения, связанного с приёмом пищи. Эмоциогенный вариант пищевого поведения включает перманентное пищевое расстройство, синдром ночной еды (синдром Станкарда) и компульсивное переедание, которые в DSM-5 TR классифицированы как девиантные формы пищевого поведения наравне с нервной анорексией (НА), нервной булимией (НБ), избегающим/ограничивающим расстройством потребления пищи и другими уточненными и неуточненными расстройствами питания и пищевого поведения. В то же время такое понятие, как «пищевая аддикция», вообще не включено ни в DSM-5 TR, ни в Международную классификацию болезней. Описанные недостатки применения терминологии данных состояний обуславливают трудности в клинической практике [24].

Положениями 1–8 практического руководства Американской психиатрической ассоциации 4-го пересмотра по лечению пациентов с расстройствами пищевого поведения в рамках психодиагностики рекомендованы:

1. Первоначальная оценка пищевого анамнеза с целью:

- обнаружения характерных пищевых паттернов (ограничительного, гиперфагического, компенсаторного или другого поведения, направленного на контроль массы тела);
- оценки изменений пищевого поведения и предпочтений (например, сужение спектра разнообразия продуктов или исключение групп продуктов);

- выявления вторичных психосоциальных нарушений, связанных с питанием и восприятием образа тела или поведения;
- определения времени, которое пациент уделяет вопросам, связанным с питанием (в том числе собственной массе тела и фигуре);
- оценки предшествующего лечения расстройства и уточнение причин его неэффективности;
- анализа изменений веса пациента (например, максимальный и минимальный вес, оценка колебаний массы тела за определенный период);
- сбора семейного анамнеза расстройств питания, а также других психических заболеваний и медицинских состояний (в том числе воспалительных заболеваний кишечника, ожирения и сахарного диабета).

2. Обследование пациента с предполагаемой девиацией пищевого поведения в целях выявления сопутствующих соматических и психических заболеваний, включающее:

- общий осмотр с обязательной оценкой внешнего вида, наличия признаков недоедания, очистительного поведения (например, повреждение эмали зубов, воспаление десен, язвы на внутренней стороне щек, ссадины или мозоли на костяшках пальцев — знаки Рассела) или самоповреждающего поведения, которое с большей частотой наблюдается у лиц с РПП по сравнению с общей популяцией;
- оценку показателей жизнедеятельности (в том числе температуру, частоту сердечных сокращений в покое, артериальное давление, ортостатический пульс и ортостатическое артериальное давление);
- обследование систем органов;
- антропометрию.

К требующим более детального обследования изменениям относятся снижение частоты сердечных сокращений <50 уд./мин, систолического артериального давления (САД) <90 мм рт.ст. или температуры тела менее 36 °С. О соматической нестабильности может свидетельствовать также устойчивое снижение САД не менее чем на 20 мм рт.ст. или увеличение частоты пульса >30 уд./мин (>40 уд./мин у лиц в возрасте от 12 до 19 лет) на протяжении 3 минут при переходе человека из положения лежа в положение стоя.

1. Лабораторное исследование, включающее общий анализ крови, оценку электролит-

ного баланса, наличия печеночной и почечной патологии по показателям биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи.

Электролитный дисбаланс является закономерным результатом пищевых паттернов с преобладанием ограничительного компонента, компенсаторного поведения в виде очистительных процедур. Индивидуумы, регулярно провоцирующие рвоту, имеют повышенный риск развития гипокалиемии и гипохлоремического метаболического алкалоза. Характерным проявлением чрезмерного употребления слабительных препаратов является развитие гиперхлоремического метаболического ацидоза.

Для пациентов с РПП, ассоциированным с низкой массой тела, характерно наличие анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении. Повышение активности печеночных ферментов в крови может свидетельствовать о жировой дегенерации печени среди больных с девиантным пищевым поведением, приведшим к развитию ожирения. У лиц, прибегающих к компенсаторным очистительным мероприятиям или склонным к ограничению потребления жидкости, вследствие обезвоживания может наблюдаться гемоконцентрация, которая нередко маскирует анемию на ранних этапах заболевания. Данные изменения показателей в анализах крови обратимы при нормализации массы тела и в течение короткого периода времени возвращаются в пределы референсных значений. Для пациентов с НА характерно снижение запасов гликогена и нарушение процесса глюконеогенеза, что находит отражение в развитии гипогликемии. Может также наблюдаться повышение концентрации азота мочевины в крови и креатинина и, в редких случаях, развитие почечной недостаточности. Уменьшение минеральной плотности костной ткани и, как следствие, повышенный риск переломов, длительная аменорея свойственны больным НА. И поэтому пациенткам с нарушениями менструального цикла, первичной или вторичной аменореей целесообразно провести оценку уровня гонадотропинов, эстрадиола и пролактина, а также провести тест на беременность. Гипомагниемия может быть выявлена у лиц с очистительным поведением, тогда как гипофосфатемия отмечается при неустойчивом пищевом поведении с периодами строго ограничения объемов потребления пищи или голодания. Уровни амилазы в сыворотке крови и слюне могут быть повышены у пациентов, склонных вызывать рвоту. Измерение

удельного веса мочи может косвенно свидетельствовать об избыточном потреблении обильным воды или о риске развития обезвоживания.

2. Выполнение электрокардиограммы целесообразно пациентам с ограничительным расстройством, с тяжелым очистительным поведением, а также у больных, принимающих лекарства, удлиняющие интервал $Q-T$.

В качестве вспомогательного механизма предварительной диагностики симптомов пищевого расстройства специалисты Американской психиатрической ассоциации рекомендуют использование скринингового метода диагностики расстройств пищевого поведения (Maguen et al., 2018), в том числе для оказания первичной медико-санитарной помощи (Cotton et al., 2003), а также опросника SCOFF (Sick, Control, One, Fat, Food) (Morgan et al., 1999), которые не валидизированы в Российской Федерации (табл. 1). Пациенты, давшие два и более положительных ответа в любом из представленных опросников (исключая ответ на первый вопрос в скрининговом тесте, разработанном Cotton et al. в 2003 г.), расцениваются как лица с возможным РПП.

Основополагающим методом диагностики патологии пищевого поведения является анкетирование респондентов, направленное на уточнение информации относительно трех аспектов формирования аддикции:

- 1) оценка частоты и объема потребления тех или иных пищевых продуктов (пищевые предпочтения);
- 2) определение мотива приверженности определенной модели питания (например, приверженность средиземноморской диете в целях контроля массы тела);
- 3) выявление мотивов, обеспечивающих реализацию и закрепление пищевого паттерна.

Для реализации первой задачи применяются либо анкеты, направленные на характеристику пищевого рациона, либо частотные опросники потребления определенного набора продуктов на протяжении установленного периода времени (обычно в интервале от 1 до 30 дней), что позволяет отследить динамику пищевых предпочтений и сформировать представление о нутритивной ценности присущей пациенту модели питания [28, 29].

Разработано несколько инструментов, направленных на обнаружение ограничительного

Таблица 1

Скрининговые методы экспресс-диагностики симптомов патологического пищевого поведения [27]

Table 1

Screening methods for express diagnosis of symptoms pathological eating behavior [27]

Опросник SCOFF / Questionnaire SCOFF
1. Приходилось ли Вам специально вызывать рвоту, потому что Вы чувствовали себя некомфортно сытым? / Did you have to induce vomiting because you felt full? 2. Вас беспокоит, что вы теряете контроль над количеством употребляемой пищи? / Are you worried that you are losing control over the amount of food you eat? 3. За последние 3 месяца вы потеряли более 15 кг? / Have you lost more than 15 kg in the last 3 months? 4. Вы чувствуете себя толстым (-ой), хотя окружающие говорят, что Вы слишком худой (-ая)? / Do you feel fat, although others say that you are too thin? 5. Вы можете сказать, что еда доминирует в Вашей жизни? / Would you say that food dominates in your life?
Скрининг расстройств пищевого поведения / Screening for eating disorders
1. Часто ли Вы испытываете желание есть, когда Вы эмоционально расстроены или испытываете стресс? / Do you often feel the urge to eat when you are emotionally upset or stressed? 2. Вы часто чувствуете, что не можете контролировать, что и сколько вы едите? / Do you often feel like you have no control over what and how much you eat? 3. Вы иногда вызываете рвоту, чтобы контролировать свой вес? / Do you sometimes induce vomiting to control your weight? 4. Вы часто озабочены желанием похудеть? / Are you often preoccupied with the desire to lose weight? 5. Вы считаете себя толстой, когда другие говорят, что Вы слишком худая? / Do you consider yourself fat when others say you are too thin?
Скрининг расстройств пищевого поведения для первичной медико-санитарной помощи / Screening for eating disorders in primary care
1. Довольны ли Вы своим режимом питания? (Ответ «нет» на этот вопрос классифицируется как ненормальный ответ.) / Are you satisfied with your eating habits? (Answering «no» to this question is classified as an abnormal response.) 2. Вы когда-нибудь ели тайком? (Ответ «да» на этот и все другие вопросы классифицируется как ненормальный ответ.) / Have you ever eat in secret? (Answering «yes» to this and all other questions is classified as an abnormal response.) 3. Влияет ли Ваш вес на то, как Вы относитесь к себе? / Does your weight affect the way you feel about yourself? 4. Кто-нибудь из членов вашей семьи страдал расстройством пищевого поведения? / Did anyone in your family has eating disorder? 5. Страдаете ли Вы в настоящее время или когда-либо страдали расстройством пищевого поведения в прошлом? / Do you currently have or have you ever had an eating disorder?

паттерна пищевого поведения, например «Шкала ограничений» и «Опросник по текущему питанию», на оценку приверженности обследуемого определенному пищевому рациону, в том числе «Шкала соответствия Средиземноморской модели питания» и «Шкала соответствия модели питания DASH» (Dietary Approaches to Stop Hypertension). В связи с увеличением распространенности нервной орторексии все большую диагностическую значимость приобретают опросники, изучающие мотив выбора тех или иных пищевых продуктов для поддержания здорового образа жизни — «Здоровая и нездоровая шкала пищевого поведения», «Шкала грамотности выбора еды» и «Шкала здорового питания». Однако перечисленные скрининговые методы являются узконаправленными [24].

Среди опросников, применение которых позволяет проанализировать несколько мотивов закрепления девиантных пищевых паттернов, наиболее широко применяются Трехфакторный опросник питания Станкарда TFEQ (Three Factor Eating Questionnaire), Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ — Dutch Eating Behavior Questionnaire), Немецкая шкала пищевого поведения, Миннесотское исследование пищевого поведения и Eating Attitudes Test (EAT-26).

Трехфакторный опросник по питанию Станкарда TFEQ состоит из 51 вопроса, помогающих оценить три когнитивно-поведенческих фактора: склонность к ограничению приема пищи в целях контроля массы и формы тела, наличие эпизодов потери контроля над пищевым поведением (расторможенность) и внутреннее ощущение силы голода

и тяги к еде. Полученные в результате анкетирования данные позволяют определить наиболее выигрышную стратегию коррекции пищевого поведения. Так, пациенты, у которых среди причин формирования девиантных паттернов питания превалировал первый фактор, демонстрировали высокую приверженность образовательным мероприятиям, направленным на определение состава продуктов, их калорийности, понимания механизмов регуляции массы тела и традиционных поведенческих стратегий при стрессовых стимулах. При преобладании эмоционального компонента в качестве мотива приёма пищи наиболее продуктивно применение когнитивно-поведенческой групповой терапии, обеспечивающей обучению пациента методам борьбы с тревожностью, депрессией и другими психологическими триггерами. Выраженность чувства голода требует рассмотреть возможность применения анорексигенной медикаментозной терапии. В случае диагностики комбинированного варианта НПП предпочтительно прибегнуть к комплексному подходу лечения [24, 30].

Голландский опросник пищевого поведения (DEBQ, Dutch Eating Behavior Questionnaire) разработан в 1986 г. для диагностики наличия ограничительного, эмоционального и экстернального пищевого поведения. Респонденты отвечают на 33 утверждения с пятью вариантами ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто». Каждый из ответов оценивается от 1 до 5 баллов соответственно. Исключение составляет 31-е утверждение, ответам на которое присваивались обратные значения. Поскольку первые десять вопросов представляют собой описание преднамеренных действий по достижению желаемого веса и его контролю, согласно методике интерпретации данных, среднее арифметическое значение из суммы полученных баллов, превышающее усредненный показатель (2,4 балла), свидетельствует о наличии у пациента ограничительного пищевого поведения. Шкала эмоционального пищевого поведения включает в себя с 11-го по 23-й вопрос относительно гиперфагической реакции на негативные эмоции — пациенты, чей результат превышает 1,8 баллов, рассцениваются как имеющие данный вариант мотивации формирования и закрепления девиантного характера питания. Вопросы с 24-го по 33-й посвящены выявлению преобладания внешних стимулов к приему пищи над чувством голода, количество баллов по данной

шкале выше среднего значения (2,7 баллов) свидетельствует об экстернальном пищевом поведении [31].

Немецкая шкала пищевого поведения состоит из двух подшкал — ориентированности респондента на здоровое питание, которая оценивается по результатам ответа на 14 вопросов, и подшкала приверженности питанию в целях контроля массы тела, включающая 13 вопросов. В итоге анкетирования врач может установить частоту принятия пациентом сознательных решений в отношении приема пищи и подобрать оптимальный вариант лечения, в частности назначение диетических рекомендаций [24, 32].

Миннесотское исследование пищевого поведения представляет собой шкалу, состоящую из 30 вопросов, и позволяет дать комплексную оценку в отношении девиантного пищевого поведения. Структура обследования включает в себя 4 аспекта: неудовлетворенность размерами и формой тела, озабоченность своим весом, наличие компенсаторного поведения (оценка частоты приема слабительных, мочегонных средств, случаев провоцирования рвоты и компульсивных тренировок для контроля веса) и эпизодов компульсивного переедания [24, 33].

EAT-26 представляет собой 26 утверждений, составляющих три шкалы: «диеты», «булимии и пищевой озабоченности» и «орального контроля». На каждое из утверждений обследуемый выбирает один из предложенных ответов, описывающих выраженность симптома по шкале Ликерта. В зависимости от степени проявления ответ оценивается от 0 до 3 баллов: 3 — за ответы дальше всего в «симптоматическом» направлении; 2 — для непосредственно смежного ответа; 1 — для следующего смежного ответа; 0 — за три ответа дальше всего в «бессимптомном» направлении. Критерии интерпретации результатов представлены в таблице 2 [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с основными природными инстинктами, в качестве источников получения удовольствия наиболее прочно закрепленными оказались те из них, которые имеют наибольшую важность для выживания человека. Такие элементы базового поведения, как еда, питье, половые контакты с противоположным полом, должны обязательно вызывать чувство удовольствия. И поэтому еда всегда доставляет человеку наслаждение. Нервная система

Таблица 2

Критерии оценки результатов заполнения опросника EAT-26

Table 2

Criteria for assessing the results of completing the EAT-26 questionnaire

Шкалы и ключи / Scales and keys	Критерий, баллы / Criterion, points
Шкала диеты / Diet scale: 1, 6, 7, 10, 11,12,14,16, 17, 22, 23, 24, 25	10
Шкала булимии и пищевой озабоченности / Bulimia and food concerns scale: 3, 4, 9, 18, 21, 26	5
Шкала орального контроля (контроля приема пищи) / Oral control scale (food intake control): 2, 5, 8, 13, 15, 19, 20	5
Общее число EAT / Total number of EAT	20

таким образом приспособилась для защиты от нехватки калорий, но окружающая среда превратила эти эволюционные преимущества в факторы риска. Чрезмерное потребление калорий было меньшей эволюционной угрозой выживанию, а системы, предназначенные для сигнализации о достаточном или избыточном потреблении калорий, были менее важны. Пищевые гормоны, которые сигнализируют о более высоком уровне запасов энергии, могут снижать реакцию вознаграждения на высококалорийную пищу, но эти системы работают медленнее и слабее, чем стимулирующие поиск калорий. Кроме того, при повторных высоких уровнях воздействия они могут стать резистентными к ослабляющему действию гормонов. Получается, что сильное стремление уделять внимание высококалорийным продуктам и потреблять их сочетается со значительно более слабыми сигналами по предотвращению чрезмерного потребления калорий.

С нейробиологической точки зрения, как «правильные» источники чувства удовлетворения человека — занятия спортом, потребление полезной для него еды, участие в благотворительной деятельности, так и «неправильные» — потребление в больших количествах сладкой и жирной пищи, участие в азартных играх, использование запрещенных психоактивных веществ активируют одни и те же цепи удовольствия. Таким образом, с этой точки зрения, добродетель и порок оказываются, к сожалению, неразличимыми. Об этом говорил, хотя и несколько прямолинейно, известный французский романист Г. Флобер: «То, что зовется удовольствием, доставленным добрым поступком, — ложь и ничем не отличается от удовольствия, доставляемого пищеварением».

Пищевые аддикции представляют собой серьезную проблему общественного здоровья

и здравоохранения, приводящую к негативным последствиям для здоровья и благополучия населения всего мира. Понимание механизмов патогенеза может дать возможность преодолеть не только пищевые аддикции, но и напрямую связанные с ними заболевания, ассоциированные с неблагоприятными исходами. Очевидно и то, что проблема переедания и лишнего веса находится в тесной взаимосвязи с изменениями психологического статуса, и подход к таким пациентам, несомненно, должен быть мультидисциплинарным.

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. Барабаш П.И. Стратегический подход и алгоритмы рационального питания при психологической коррекции избыточного веса. *Концепт*. 2013;5(21):8–12.
2. Randolph T.G. The descriptive features of food addiction. *Addictive eating and drinking. Q. J. Stu. Alcohol*. 1956;17(2):198–224.
3. Менделевич В.Д. Руководство по аддиктологии. СПб.: Речь; 2007.
4. Змановская Е.В. Девиантология. Психология отклоняющегося поведения. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений. 2-е изд., испр. М.: Академия; 2004.
5. Кружилина А.А. Психологические характеристики расстройства пищевого поведения. *Modern Science*. 2021;11(2):225–228.
6. Коннер М. Армитейдж К. Социальная психология пищи. Х.: Гуманитарный Центр, 2012:264.
7. Gupta A. Osadchiy V. Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):655–672.
8. Constant A. Moirand R. Thibault R. Meeting of Minds around Food Addiction: Insights from Addiction Medicine, Nutrition, Psychology, and Neurosciences. *Nutrients*. 2020;12(11):35–64.
9. Campana B. et al. Obesity and food addiction: similarities to drug addiction. *Obesity Medicine*. 2019:100–136.
10. Liu C.M. et al. Central oxytocin signaling inhibits food reward-motivated behaviors and VTA dopamine responses to food-predictive cues in male rats. *Hormones and behavior*. 2020:104855.
11. Murphy C.M. Stojek M.K. Mac Killop J. Relationships between impulsive personality traits, food addiction and body mass index. *Appetite*. 2014;73:45–50.
12. Guleken Z., Uzbay T. Neurobiological and neuropharmacological aspects of food addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;139:104760.
13. Hyldelund N.B. Dalgaard V.L. Byrne DV. Why Being 'Stressed' Is 'Desserts' in Reverse-The Effect of Acute Psychosocial Stress on Food Pleasure and Food Choice. *Foods*. 2022;11(12):1756.
14. Бессолицына Р.М. Клабукова И.К. Абросимова М.А. и др. Изучение особенностей пищевого поведения у пациентов с различными индексами массы тела и ожирением. *Вятский медицинский вестник*. 2024.
15. Giannaccini G. Betti L. Palego L. et al. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity. *BMC Neurosci*. 2013;14:128.
16. Каплан Гарольд И. Клиническая психиатрия: из синопсиса по психиатрии. Пер. с англ. В.Б. Стрелец. 2002.
17. Wong A.M. Carpenter C.L. et al. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity*. 2013;21(9):467–473.
18. Parker K.E. et al. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-acumbens opioid administration. *Behavioural brain research*. 2014;131–138.
19. Dana M. Small, Robert J. Zatorre et al. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain*. 2001;124(9):1720–1733.
20. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):209–214.
21. Dong T.S., Mayer E.A., Osadchiy V. et al. A Distinct Brain-Gut-Microbiome Profile Exists for Females with Obesity and Food Addiction. *Obesity*. 2020;28(8):1477–1486.
22. Macht M., Mueller J. Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. *Appetite*. 2007;49(3):667–674.
23. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015;86(3):646–664.
24. Елиашевич С.О., Нуньес Арайхо Д.Д., Драпкина О.М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):36–63.
25. Treasure J., Duarte T.A., Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395(10227):899–911.
26. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Доступен по: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата обращения: 11.01.2025)
27. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, 4th Edition. (перевод Яковлевой Я.В., научная редакция: Касьянов Е.Д.). 2023;112.
28. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):32–35.
29. Pook M., Tuschen-Caffier B., Stich N. Evaluation des Fragebogens zum Figurbewusstsein (FFB, Deutsche Version des body shape questionnaire). *Verhaltenstherapie*. 2022;12(2):116–124.
30. Karlsson J., Persson L.O., Sjöström L. et al. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *International Journal of Obesity*. 2000;24(12):1715–1725.
31. Van Strien T., Frijters J.E.R. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986;5:295–315.
32. Wurst R., Brame J., Ramsenthaler C. et al. A questionnaire to assess eating behavior: structure, validity and

responsiveness of a new German eating behavior scale. *Appetite*. 2022;168.

33. Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Столярова А.Е. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):98–103.
34. Garner D.M. Olmsted M.P. et al. The Eating Attitudes Test: Psychometric Features and Clinical Correlates. *Psychological Medicine*. 1982;12:12871–12878.

REFERENCES

1. Barabash P.I. Strategic approach and algorithms of rational nutrition in psychological correction of excess weight. *Koncept*. 2013;5(21):8–12. (In Russian).
2. Randolph T.G. The descriptive features of food addiction. *Addictive eating and drinking*. Q. J. Stu. Alcohol. 1956;17(2):198–224.
3. Mendelevich V.D. Handbook of addictology. Saint Petersburg: Rech; 2007. (In Russian).
4. Zmanovskaya E.V. Deviantology. Psychology of deviant behavior. Ucheb. posobiye dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy. 2-ye izd., ispr. Moscow: Akademiya; 2004.. (In Russian).
5. Kruzhilina A.A. Psychological characteristics of eating disorders. *Modern Science*. 2021;11(2):225–228. (In Russian).
6. Conner M., Armytage K. Social psychology of food. X.: Gumanitarnyy Tsentr;. 2012:264. (In Russian).
7. Gupta A. Osadchiy V. Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):655–672.
8. Constant A. Moirand R. Thibault R. Meeting of Minds around Food Addiction: Insights from Addiction Medicine, Nutrition, Psychology, and Neurosciences. *Nutrients*. 2020;12(11):35–64.
9. Campana B. et al. Obesity and food addiction: similarities to drug addiction. *Obesity Medicine*. 2019:100–136.
10. Liu C.M. et al. Central oxytocin signaling inhibits food reward-motivated behaviors and VTA dopamine responses to food-predictive cues in male rats. *Hormones and behavior*. 2020:104855.
11. Murphy C.M., Stojek M.K., Mac Killop J. Relationships between impulsive personality traits, food addiction and body mass index. *Appetite*. 2014;73:45–50.
12. Guleken Z., Uzbay T. Neurobiological and neuropharmacological aspects of food addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;139:104760.
13. Hyldelund N.B. Dalgaard V.L. Byrne D.V. Why Being 'Stressed' Is 'Desserts' in Reverse-The Effect of Acute Psychosocial Stress on Food Pleasure and Food Choice. *Foods*. 2022;11(12):1756.
14. Bessolitsyna R.M., Klabukova I.K., Abrosimova M.A. i dr. Study of the peculiarities of eating behavior in patients with different body mass indices and obesity. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2024. (In Russian).
15. Giannaccini G., Betti L., Palego L., et al. The expression of platelet serotonin transporter (SERT) in human obesity. *BMC Neurosci*. 2013;14:128.
16. Kaplan G.I. *Clinical Psychiatry: from a synopsis on psychiatry*. Per. s angl. V.B. Strelets. 2002. (In Russian).
17. Wong A.M., Carpenter C.L., et al. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity*. 2013;21(9):467–473.
18. Parker K.E. et al. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-acumbens opioid administration. *Behavioural brain research*. 2014;131–138.
19. Small D.M., Zatorre R.J. et al. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain*. 2001;124(9):1720–1733.
20. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(2):209–214. (In Russian).
21. Dong T.S., Mayer E.A., Osadchiy V. et al. A Distinct Brain-Gut-Microbiome Profile Exists for Females with Obesity and Food Addiction. *Obesity*. 2020;28(8):1477–1486.
22. Macht M., Mueller J. Immediate effects of chocolate on experimentally induced mood states. *Appetite*. 2007;49(3):667–674.
23. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015;86(3):646–664.
24. Eliashevich S.O., Nun's Araujo D.D., Drapkina O.M. Eating behavior: disorders and methods of their assessment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023;22(8):36–63. (In Russian).
25. Treasure J., Duarte T.A., Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395(10227):899–911.
26. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (accessed: 01/11/2025).
27. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, 4th Edition. (translation by Yakovleva Ya.V., scientific editing: Kasyanov E.D.). 2023;112.
28. Drapkina O.M., Koncevaya A.V., Kalinina A.M. i dr. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. *Natsional'noye rukovodstvo* 2022. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(4):32–35. (In Russian).
29. Pook M., Tuschen-Caffier B., Stich N. Evaluation des Fragebogens zum Figurbewusstsein (FFB, Deutsche Version des body shape questionnaire). *Verhaltenstherapie*. 2022;12(2):116–124.

30. Karlsson J., Persson L.O., Sjöström L. et al. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *International Journal of Obesity*. 2000;24(12):1715–1725.
31. Van Strien T., Frijters J.E.R. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986;5:295–315.
32. Wurst R., Brame J., Ramsenthaler C. et al. A questionnaire to assess eating behavior: structure, validity and responsiveness of a new German eating behavior scale. *Appetite*. 2022;168.
33. Tyuvina N.A., Verbickaya M.S., Stolyarova A.E. Atypical depression: identification criteria, taxonomy, approaches to therapy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(2):98–103. (In Russian).
34. Garner D.M., Olmsted M.P. et al. The Eating Attitudes Test: Psychometric Features and Clinical Correlates. *Psychological Medicine*. 1982;12:12871–12878.

УДК 616.12-008.331.1+[616-03]-93/94+577.123+004.9
DOI: 10.56871/UTJ.2025.86.90.007

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Андрей Сергеевич Галенко, Султан Рустамович Ахмедов,
Сабрина Хомиджонова Мамаджонова

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

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542

Для цитирования: Галенко А.С., Ахмедов С.Р., Мамаджонова С.Х. Исторические аспекты лечения артериальной гипертензии. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.90.007>

Поступила: 19.08.2024

Одобрена: 29.10.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. О клинической значимости артериальной гипертензии (АГ) было известно несколько тысячелетий назад, тогда же и появились первые способы ее лечения. Терапия АГ прошла долгий эволюционный путь, от механических методов снижения артериального давления (АД) в виде кровопускания, применения различных химических соединений как натурального, так и синтетического происхождения, до новейших достижений генной инженерии. В нашей работе мы постарались кратко проследить развитие средств лечения АГ от древности до обозримого будущего, уделив особое внимание новейшим перспективным методам терапии, основанным на методах генной инженерии с использованием малых интерферирующих РНК (миРНК).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, история методов лечения, малые интерферирующие РНК, генная инженерия

HISTORICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

© Andrey S. Galenko, Sultan R. Akhmedov, Sabrina H. Mamadjonova

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

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542

For citation: Galenko AS, Akhmedov SR, Mamadjonova SH. Historical aspects of the treatment of arterial hypertension. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):76–85. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.86.90.007>

Received: 19.08.2024

Revised: 29.10.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The clinical significance of arterial hypertension (AH) has been known ages ago as well as methods of the treatment. Arterial hypertension therapy has conducted a long evolution, from mechanical methods of lowering blood pressure (BP) such as a bloodletting, the use of various natural and synthetic chemical compounds, to the latest achievements of genetic engineering. The article briefly describes the development of arterial hypertension treatments from antiquity to the nearest future, paying special attention to the latest promising therapies based on genetic engineering methods using small interfering RNAs (siRNAs).

KEYWORDS: arterial hypertension, history of arterial hypertension treatment, small interfering RNA, genetic engineering

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), вне зависимости от исторической эпохи, остается крайне актуальной медико-социальной проблемой, являясь одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ежегодно приводит к преждевременной инвалидизации и смерти миллионов людей. При этом контроль АД и эффективность терапии АГ все еще недостаточны. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, АГ имеется у 1,28 млрд взрослых людей в возрасте 30–79 лет во всем мире и примерно только лишь каждый пятый (21%) из этого числа контролирует свое заболевание [1–4]. Возможно, применение инновационных подходов к терапии АГ, основанных на использовании продуктов геномной инженерии позволит добиться прогресса в решении проблемы.

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДРЕВНЕГО МИРА О «БОЛЕЗНИ ЖЕСТКОГО ПУЛЬСА»

АГ с древних времен являлась предметом внимания врачей и была известна как «болезнь жесткого пульса». Исторические записи, датированные несколькими тысячелетиями назад, описывают, что применение иглокалывания, венесекции и кровопускания были основными методами лечения этой болезни.

В «Книге внутренней медицины» Желтого императора Китая 2600 года до н.э. подчеркивалось: «Если в пищу употребляется слишком много соли, пульс учащается». Вместе с тем автор отметил взаимосвязь между АГ и сердечной недостаточностью, заявив, что «Когда пульс обильный, но напряженный и твердый, как шнур, возникают водянистые припухлости» [5].

Древнеегипетскими врачами в папирусе Эберса (1550 г. до н.э.) была описана связь между пальпируемым пульсом и развитием заболеваний сердца [6].

В медицинском трактате, хранящемся в библиотеке Ашшурбанипала в Ниневии (669–626 гг. до н.э.), было предложено применять венесекцию и массаж с использованием банок для лечения геморрагического инсульта, вызванного АГ [5].

Соровас Эфесский (120 г. н.э.), Гален (131–201 гг. н.э.), Гиппократ и его школа, да и многие другие древние врачи были сторонниками венесекции. Однако Клавдий Гален считал,

что «болезнь жесткого пульса» и «апоплексический удар» (геморрагический инсульт) не связаны друг с другом, чем существенно замедлил изучение клинического значения АГ, так как его мнение было практически непререкаемым вплоть до XVIII в. [5].

Большой прогресс науки, происходивший в XIX в., способствовал и росту учений об АГ. Повсеместное клиническое признание АГ наступило в период изобретения ртутного сфигмоманометра с манжетой (Рива-Роччи) и использования стетоскопа для выслушивания звуковых тонов в пережатой артерии (метод Короткова).

Научное обоснование первичной АГ можно отнести к деятельности Фредерика А. Магомеда (Frederick Akbar Mahomed), который в начале 1870-х гг. был ординатором больницы Гая в Лондоне и измерял АД у населения в целом. Магомед выявил, что у определенных людей АД повышалось задолго до появления клинических проявлений заболевания почек, оцененного путем измерения содержания белка в моче. Он также обнаружил связь между повышенным АД и различными изменениями после смерти, такими как увеличение сердца, утолщение и фиброз стенок артерий, образование аневризмы и повреждение микроциркуляции (артериокапиллярный фиброз). Фактически, Ф.А. Магомед впервые описал большинство основных патологических эффектов эссенциальной гипертензии [7].

ИСТОРИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вероятно, первым химическим веществом, использованным непосредственно для лечения АГ, был тиоцианат натрия. Его способность вызывать миорелаксацию, в том числе гладких мышц сосудистой стенки, еще в середине XIX в. установил знаменитый Клод Бернар, но гипотензивное действие препарата стало изучаться различными учеными (А. Эдингер, Г. Треупель, В. Паули и др.) только с началом XX века [8]. Точный механизм снижения АД тиоцианатом натрия неизвестен, однако расширение сосудов за счет расслабления гладкой мускулатуры артериол и уменьшение окисления тканей, вероятно, играют ключевую роль. По причине частых токсических реакций, препарат не находил клинического применения до 1930-х гг., и только в 1936 г. Клод Баркер разрешил эту проблему, что послужило началом нового этапа в его использовании. Хотя препарат и был

высокоэффективен, его прямое токсическое действие и необходимость постоянного контроля его концентрации в крови стали причинами того, что он не получил широкого распространения [8].

В начале XX в. для лечения АГ также пытались использовать различные хирургические методы лечения в виде симпатэктомии нескольких модификаций. Первоначальная цель заключалась в устранении симпатической вазоконстрикции. Однако этот хирургический подход просуществовал недолго по разным причинам, включая инвазивный характер процедуры и высокий уровень смертности [9].

Широкое внимание общественности привлекла история болезни 32-го президента США Франклина Рузвельта. Достаточно давно было известно о наличии у Ф. Рузвельта АГ, и ему еще в 1941 г. назначили лечение в виде фенобарбитала и массажа. 12 апреля 1945 г. у него было зарегистрировано АД 300/190 мм рт.ст., и в этот же день 32-й президент США скончался в возрасте 63 лет [6, 10]. Смерть Рузвельта подчеркнула отсутствие эффективных антигипертензивных препаратов и послужила мощным стимулом научного поиска в этом направлении.

Эдвард Фрейс (Edward D. Freis) в своей работе сообщает, что первое эффективное медикаментозное лечение АГ было проведено в 1947 г. с применением пентахина, изначально использовавшегося как противомалярийное средство. Джеймс Шэннон (James A. Shannon), директор Института Squibb, первым заметил, что большие пероральные дозы пентахина приводили к снижению АГ с выраженной ортостатической гипотензией. Клинические исследования, проведенные Э. Фрейсом, показали, что через несколько дней после приема пентахина АД у пациентов снизилось в среднем на 10–40% от исходного уровня. У пациентов со злокачественной АГ наблюдался некоторый регресс нейроретинита, головной боли и выраженной гематурии [5, 11]. Частые и серьезные токсические реакции данного препарата ограничили его применение при лечении АГ, но несмотря на это, пентахин явил собой важный шаг к созданию новых эффективных гипотензивных препаратов с меньшими побочными эффектами.

В 1947 г. Р. Лайонз (R. Lyons) с соавторами сообщили об исследованиях у пациентов, которым вводился препарат тетраэтиламмоний. Препарат не был практичен, так как действие у него было кратковременным, а также требо-

вал парентерального введения. Лайонз рекомендовал тетраэтиламмоний для оценки симпатической активности при отборе пациентов на симпатэктомию [5, 12].

В дальнейшем были разработаны более эффективные и длительно действующие ганглиоблокаторы, такие как гексаметоний, который обладал способностью полностью блокировать симпатические нервы [13]. Уже упоминавшийся нами в работе Э. Фрейс и соавторы обнаружили, что у пациентов с АГ и без заболеваний сердца гексаметоний снижал АД, главным образом, за счет снижения сердечного выброса. Также отмечалось заметное улучшение состояния здоровья пациентов при сердечной недостаточности. Фрейс это связывал со снижением нагрузки на левый желудочек за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов. Однако в клинической практике препарат не нашел широкого применения из-за необходимости продолжительного парентерального введения несколько раз в день, а также выявленных многочисленных побочных эффектов [14].

Гипотензивный эффект гидралазина был впервые описан Франсуа Рёби (Francois C. Reubi) практически сразу после внедрения в практику ганглиоблокаторов. Он выяснил, что гидралазин действует как вазодилататор, увеличивая почечный кровоток [15]. Результаты гемодинамических исследований показали, что при снижении АД увеличивался сердечный выброс, а давление в центральных венах и правых отделах сердца повышалось. Эти данные указывали на то, что гидралазин расширяет только артериальную часть сосудистого русла, практически не воздействуя на вены [5, 16].

Резерпин, алкалоид раувольфии змеиной, использовался в Индии в течении многих лет для лечения таких заболеваний, как истерия, эпилепсия, инсомния. В 1953 г. Роберт Уилкинс (Robert W. Wilkins) показал, что резерпин обладает не только нейролептическими свойствами, но и гипотензивными и опубликовал работу о применении резерпина у пациентов с АГ [17]. Хотя препарат мог вызывать такие побочные эффекты, как заложенность носа, депрессию и даже импотенцию, при применении в низких дозах они проявлялись редко. С конца 1950-х гг. резерпин в комбинации с диуретиками использовался в качестве препарата первой линии [18]. В дальнейшем разработка новых гипотензивных препаратов с более лучшими профилями безопасности переместили резерпин на второй план.

Исследователь лаборатории Merck Sharp & Dohme Джеймс Спрэг (James Sprague) сыграл ключевую роль в разработке тиазидных диуретиков в 1950-х гг. Эти препараты стали первым классом средств для безопасного и эффективного лечения гипертензии. Вместе с коллегой по химии Фредериком Новелло и фармакологами Карлом Бейером и Джоном Баером, Спрэг разработал хлортиазид [19]. Действие тиазидных диуретиков заключается в уменьшении реабсорбции ионов натрия и хлора, в основном, в проксимальной части почечных канальцев. Они также подавляют реабсорбцию калия и бикарбонатов. Хлортиазид способствовал усилению антигипертензивного эффекта других лекарственных средств за счет снижения токсичности их доз, что привело к более эффективному контролю АД [20]. В 1957 г. был разработан более мощный диуретик — гидрохлортиазид, который вытеснил хлортиазид из клинической практики [21]. Несмотря на то, что тиазидные диуретики являются достаточно эффективными гипотензивными препаратами, они не лишены серьезных побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, аритмии, диспепсия и ортостатическая гипотензия [20].

В 1959 г. Джон А. Селл и Роберт Твейт разработали первый антагонист альдостерона — спиронолактон, который был создан на основе структуры прогестерона с антиминералокортикоидной активностью и структуры дигитоксина с кардиотоническим эффектом [22, 23]. Изначально этот препарат был известен как «молекула SC-8109» [24]. В последующие годы, в 1960-х гг., были выявлены минералокортикоидные рецепторы (МКР), через которые спиронолактон осуществляет свое воздействие. Спиринолактон вызывает выведение повышенного количества ионов натрия и воды, в то время как ионы калия задерживаются. Благодаря этому механизму, спиронолактон действует как мочегонное и гипотензивное средство. Однако препарат оказывал воздействие на другие схожие стероидные рецепторы (прогестероновые, андрогенные рецепторы), вызывая ряд нежелательных эффектов в половой сфере — гинекомастию, импотенцию, либидо, маточные кровотечения [22].

Альфа-метилдопа впервые был введен в терапевтическую практику Дж. Оатсом (J. Oates) и Л. Гиллеспи (L. Gillespie) в 1960 г., в качестве ингибитора фермента декарбоксилазы [25]. Метилдопа преобразуется в альфа-метилнорадреналин, который активизирует

альфа-2-адренорецепторы на пресинаптической мембране нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам. Этот процесс приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и вызывает гипотензивный эффект. Таким образом, метилдопа стала первым лекарством центрального действия, который подавлял функцию симпатической нервной системы [26]. Этот препарат также обладает рядом побочных эффектов, из которых следует особо отметить сонливость и тяжелую депрессию, а также сухость во рту, которая была утомительной для пациентов [27].

В 1950-х гг. компания Upjohn разработала миноксидил с целью лечения язвенной болезни желудка, но испытания на животных показали, что препарат не обладает целебным эффектом в отношении язв. Вместе с тем было установлено, что миноксидил способен расширять кровеносные сосуды, улучшая кровообращение, что приводило к снижению АД [28]. В 1979 г. Федеральное управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) утвердило препарат для лечения пациентов, которые не переносят или не реагируют на обычную антигипертензивную схему из трех препаратов [29]. Вскоре у пациентов, принимавших миноксидил, начал развиваться побочный эффект — гипертрихоз. Также по причине задержки соли и воды появлялись отеки, поэтому препарат применялся только в комбинации с диуретиками [30].

Гуанетидин, подробно изученный Дж. Коном (J.N. Cohn) в 1963 г. [31], является симпатолитиком, который, в отличие от резерпина, действует периферически. Чувствительность к этому препарату у разных пациентов сильно отличалась, одни и те же дозы у разных пациентов вызывали неодинаковые эффекты. Ортостатическая гипотензия и обмороки были частыми побочными эффектами, так как возникали трудности с корректировкой безопасной дозы [31, 32].

В 1962 г. Джеймс Блэк (Sir James W. Black), в будущем лауреат Нобелевской премии по медицине (1988), сообщил о препарате пронеталол и его эффективности у животных [33]. Пронеталол считается первым бета-адреноблокатором, но в 1964 г. Дж. Блэк и соавторы описали новый препарат — пропранолол. В дальнейшем применялся только он, так как эффект от пронеталола был намного ниже.

Затем пронеталол был отменен из-за появления у пациентов кожно-глазного синдрома, склерозирующего серозита и канцерогенности. Пропранолол показал себя как эффективный препарат у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, преимущество препарата заключалось в улучшении контроля над уровнем АД и отсутствии тяжелых побочных эффектов [34].

В 1964 г. Альбрехт Флекенштейн (Albrecht Fleckenstein) сообщил о механизме действия верапамила, изначально известного как «ипровератрил». Изначально препарат разрабатывался как бета-адреноблокатор, но А. Флекенштейн первым обнаружил свойство верапамила блокировать поток кальция через медленные трансмембранные каналы, и в 1966 г. ввел понятие об «антагонистах кальция», как новой группы гипотензивных препаратов. В 1969 г. доктор Х. Г. Кронеберг передал образец нифедипина Флекенштейну с предположением, что этот препарат также может действовать как антагонист кальция. Флекенштейн подтвердил, что нифедипин действительно обладает свойствами антагониста кальция, причем он охарактеризовал его как один из самых сильнодействующих препаратов, которые ему когда-либо доводилось использовать. Следующие двадцать лет активной работы способствовали проведению обширных теоретических и клинических исследований, а также разработке новых препаратов, имеющих важное терапевтическое значение в области антагонистов кальция [35].

В 1971 г. Сергио Ферейро (Sergio H. Ferreira) впервые применил в практике ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) под названием тепротид, который был получен из яда бразильской змеи жарараки. Тепротид проявил высокую эффективность, но имел такой недостаток как необходимость в парентеральном введении, он оказывал кратковременное действие и вызывал значительное количество побочных эффектов. В 1975 г. в лаборатории компании Squibb был разработан и изучен первый синтетический пероральный иАПФ — каптоприл [36]. Каптоприл стал первым препаратом, который подтвердил ключевую роль ангиотензина в развитии гипертензии. Исследования показали, что каптоприл значительно снижает смертность среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью и замедляет прогрессирование почечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Наиболее частыми побочными эффектами были кожные проявления, нарушение вкуса, головокруже-

ние и непродуктивный сухой кашель. Развитие кашля связывают с тем, что ингибирование АПФ в легких приводит к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях [37, 38].

Лозартан, открытый учеными американской химической компании Дю Понт в 1995 г. [39], является первым блокатором рецепторов ангиотензина II (АТ-II). Лозартан был не только первым представителем нового класса гипотензивных средств, но и являлся ключевым объектом для изучения различных ролей АТ-II в физиологических и патологических аспектах [40]. Блокаторы рецепторов ангиотензина в большей мере были разработаны для устранения возникающих побочных эффектов при приеме иАПФ, таких как кашель и ангионевротический отек [41].

В 1998 г. в компании Bristol-Myers Squibb были созданы первые двойные ингибиторы вазопептидаз — тиазепиноны и оксазепиноны, предназначенные для блокирования не только АПФ, но и других цинковых металлопротеиназ, таких как неприлизин (или НЭП, нейтральная эндопептидаза) и эндотелинконвертирующий фермент [42]. Эти ферменты играют важную роль в патогенезе АГ, поскольку НЭП разрушает натрийуретический пептид. Омепатрилат стал первым препаратом в данном классе. Результаты клинических исследований показали, что он обладает большей эффективностью в снижении АД, чем иАПФ, однако частота возникновения ангионевротического отека была выше в 3–4 раза по сравнению с ними [43].

ЗИЛЕБЕСИРАН: ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОЙ ЭПОХИ

В настоящее время развивается технология миРНК, которая способна регулировать экспрессию генов с помощью явления, известного как РНК-интерференция [44]. Фармацевтическая компания Alnylam, внедряющая этот инновационный подход, проводит клинические исследования препарата зилебесиран, предварительные результаты которого показали, что данный препарат эффективно снижает артериальное давление и обладает хорошим профилем безопасности. Механизм его действия заключается в посттранскрипционном подавлении гена *AGT*, ответственного за синтез ангиотензиногена, за счет этого блокируется выработка ангиотензина II, играющего ведущую роль в повышении АД [45].

Клинические исследования препарата зилебесиран включают две фазы: первая фаза, которая была экспериментальной, уже завершена [46]. Результаты второй фазы KARDIA-1 были успешными [47], в то время как исследования KARDIA-2 и KARDIA-3 находятся в процессе накопления материала [48, 49].

Результаты KARDIA-1 показали, что однократное подкожное введение зилебесирана в дозе 300–600 мг снижает АД на срок до 6 месяцев. Так, при приеме 300 мг зилебесирана уровень АД по данным суточного мониторинга снизился в среднем на 10 мм рт.ст., а при приеме плацебо увеличился в среднем на 6,8 мм рт.ст. Впоследствии различие с исходным уровнем в среднем составило 16,7 мм рт.ст. [50]. Также были проведены клинические исследования эффективности зилебесирана в качестве дополнительной терапии в сочетании с другими антигипертензивными препаратами (KARDIA-2), такими как индапамид, амлодипин и олмесартан у пациентов с неконтролируемой АГ. В частности, комбинация зилебесирана с индапамидом продемонстрировала самую высокую эффективность, приводя к снижению систолического АД от исходного уровня при офисном измерении на 18,5 мм рт.ст. в группе индапамида, на 10,2 мм рт.ст. — в группе с применением амлодипина и на 7,0 мм рт.ст. — в группе с применением олмесартана, а также снижению среднего систолического АД по результатам суточного мониторинга АД в тех же группах на 12,1 мм рт.ст., 9,7 мм рт.ст. и 4,0 мм рт.ст. соответственно [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе эволюции знаний и представлений о патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования АГ происходило развитие и средств ее коррекции, от первоначальных механических воздействий до современных фармакологических и перспективных средств генной инженерии. Развитие средств лечения АГ проходило параллельно развитию других наук — химии и биохимии, физики и биофизики, фармации и фармакологии, генетики и многих других. На этом пути ученые пытались и пытаются получить идеальное антигипертензивное средство, которое наряду с эффективностью и безопасностью также обладало бы качествами, максимально повышающими приверженность к лечению — удобством самостоятельного применения и длительным действием. Препараты на осно-

ве миРНК, представителем которых является зилебесиран, обладают большинством из этих характеристик и их вероятное внедрение в клиническую практику сделает нас на ступеньку ближе к созданию этого «идеального средства».

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. World Health Organization. Hypertension. 16 March 2023. Hypertension (high blood pressure) is, get your blood pressure checked. Доступен по: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text= (дата обращения: 01.06.2024)) (дата обращения: 01.06.2024).
2. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2020;5(3):59–62.
3. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Писаренко А.А., Иванов С.В., Добренко В.А., Иманвердиева Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением: патогенетические особенности и подходы к коррекции. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):87–96. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.74.009.
4. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проб-

- лем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
5. Freis E.D. Historical development of antihypertensive treatment. Chapt. 164 in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (2nd Ed.). Ed. by J.H. Laragh and B. M. Brenner. Raven Press. 1995:2741–2751.
 6. Harold J.G. Historical perspectives on hypertension. *Cardiology magazine*. 2017. Доступен по: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/14/14/42/harold-on-history-historical-perspectives-on-hypertension> (дата обращения: 13.06.2024).
 7. Cameron J.S., Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney International*. 1996;49(5):1488–1506. DOI: 10.1038/ki.1996.209.
 8. Beamish R.E., Adamson J.D. Treatment of essential hypertension with sodium thiocyanate. *Can Med Assoc J*. 1945;53(3):236–42.
 9. Chao-Yin C., Tjen-a-looi S.C. Treating Hypertension: Multiple Approaches to a Common Multifactorial Disease? *Austin J Vasc Med*. 2014;1(2):1008.
 10. Bishop T., Figueredo V.M. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. *West J Med*. 2001;175(2):119–24. DOI: 10.1136/ewjm.175.2.119.
 11. Freis E.D., Wilkins R.W. Effect of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947;64(4):455–8. DOI: 10.3181/00379727-64-15829.
 12. Lyons R.H., Hoobler S.W., Neligh R.B., Moe G.K., Peet M. Experiences with Tetraethylammonium chloride in hypertension. *JAMA*. 1948;136(9):608–613. DOI: 10.1001/jama.1948.02890260016005.
 13. Paton W.D.M., Zaimis E.J. Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit J Pharmacol*. 1951;6:155.
 14. Freis E.D., Rose J.C., Partenope E.A., Higgins T.F., Kelley R.T., Schnaper H.W., Johnson R.L. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. Hexamethonium. *J Clin Invest*. 1953;32(12):1285–1298. DOI: 10.1172/JCI102857.
 15. Reubi F.C. Renal hyperemia induced in man by a new phthalazine derivative. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1950;73(1):102–103. DOI: 10.3181/00379727-73-17591.
 16. Khan M.A. Effect of hydralazine in hypertension. *Br Med J*. 1953;1:27. DOI: 10.1136/bmj.1.4800.27.
 17. Wilkins R.W., Judson W.E. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med*. 1953;248(2):48–53. DOI: 10.1056/NEJM195301082480202.
 18. Griebenow R., Pittrow D.B., Weidinger G., Mueller E., Mutschler E., Welzel D. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Press*. 1997;6(5):299–306. DOI: 10.3109/08037059709062086.
 19. Sprague J. Thiazide Diuretics (Chlorothiazide). Доступен по: <https://www.invent.org/inductees/james-sprague> (дата обращения: 13.06.2024).
 20. Kirkendall W.M. Clinical evaluation of chlorothiazide. *Circulation*. 1959;19(6):933–41. DOI: 10.1161/01.cir.19.6.933.
 21. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., Шатунова, И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(2):94–97.
 22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Амирбегишвили И.М., Соловьева А.Е. Перспективы лечения артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):280–289. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-280-289.
 23. Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Эволюция антагонистов минералокортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65.
 24. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):263–269.
 25. Oates J.A., Gillespie L., Udenfriend S., Sjoerdsma A. Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science*. 1960;131(3417):1890–1. DOI: 10.1126/science.131.3417.1890.
 26. Gupta M., Al Khalili Y. Methyl dopa. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Доступен по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551671/> (дата обращения: 13.06.2024).
 27. Hamilton M., Kopelman H. Treatment of severe hypertension with methyl dopa. *Br Med J*. 1963;1(5324):151–5. DOI: 10.1136/bmj.1.5324.151.
 28. Stewart K. Minoxidil. *Britannica*. Доступен по: <https://www.britannica.com/topic/minoxidil> (дата обращения: 13.06.2024).
 29. Pettinger W.A. Minoxidil and the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med*. 1980;303(16):922–6. DOI: 10.1056/NEJM198010163031607.
 30. Bryan J. How minoxidil was transformed from an anti-hypertensive to hair-loss drug. *Pharmaceutical Journal*. 2011;287(7663):137–138.
 31. Cohn J.N., Liptak T.E., Freis E.D. Hemodynamic Effects of Guanethidine in Man. *Circulation Research*. 1963;12:298–307. DOI: 10.1161/01.RES.12.3.298.
 32. Cumming G.R., Swain B. Guanethidine as the Sole Agent in the Treatment of Hypertension. *Can Med Assoc J*. 1961;84(4):187–190.
 33. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (in-deral) in treatment of hypertension. *Br Med J*. 1964;2(5411):725–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5411.725.
 34. Baker J.G., Hill S.J., Summers R.J. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011;32(4-2):227–234. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.010.

35. Acierno L.J., Fye B., Hurst J.W., Worrell L.T. Albrecht Fleckenstein: Father of calcium antagonism. *Clinical Cardiology*. 2006;27(12):710–711. DOI: 10.1002/clc.4960271213.
36. Бова А.А., Трисветова Е.Л. История создания и классификация ингибиторов АПФ. *Медицинская панорама*. 2003;8.
37. Havelka J., Vetter H., Studer A., Greminger P., Lüscher T., Wollnik S., Siegenthaler W., Vetter W. Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol*. 1982;49(6):1467–74. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90362-9.
38. Stoller J.K., Elghazawi A., Mehta A.C., Vidt D.G. Captopril-induced cough. *Chest*. 1988;93(3):659–61. DOI: 10.1378/chest.93.3.659.
39. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov*. 2006;1(6):609–18. DOI: 10.1517/17460441.1.6.609.
40. Timmermans P.B., Duncia J.V., Carini D.J., Chiu A.T., Wong P.C., Wexler R.R., Smith R.D. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *J Hum Hypertens*. 1995;9(Suppl.5):S3–18.
41. Barreras A., Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(1):123–6. DOI: 10.1080/08998280.2003.11927893.
42. Scriabine A. 6.32 - Hypertension. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. 2007;705–728. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00194-2.
43. Coats A.J. Omapatrilat — the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol*. 2002;86(1):1–4. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00389-3.
44. Dana H., Chalbatani G.M., Mahmoodzadeh H., Karimloo R., Rezaiean O., Moradzadeh A., Mehmandoost N., Moazzen F., Mazraeh A., Marmari V., Ebrahimi M., Rashno M.M., Abadi S.J., Gharagouzlo E. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA. *Int J Biomed Sci*. 2017;2:48–57.
45. Khan R.S., Frishman W.H. Zilebesiran: A promising antihypertensive therapy inhibiting angiotensinogen synthesis. *Cardiol Rev*. 2024. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000645.
46. Desai A.S., Webb D.J., Taubel J., Casey S., Cheng Y., Robbie G.J., Foster D., Huang S.A., Rhyee S., Sweetser M.T., Bakris G.L. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med*. 2023;389(3):228–238. DOI: 10.1056/NEJMoa2208391.
47. Bakris G.L., Saxena M., Gupta A., Chalhoub F., Lee J., Stiglitz D., Makarova N., Goyal N., Guo W., Zappe D., Desai A.S. KARDIA-1 Study Group. RNA Interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(9):740–749. DOI: 10.1001/jama.2024.0728.
48. Zilebesiran as add-on therapy in patients with high cardiovascular risk and hypertension not adequately controlled by standard of care antihypertensive medications (KARDIA-3) (KARDIA-3). Доступен по: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06272487> (дата обращения: 13.06.2024).
49. Zilebesiran as add-on therapy in patients with hypertension not adequately controlled by a standard of care antihypertensive medication (KARDIA-2). Доступен по: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05103332?view=record> (дата обращения: 13.06.2024).
50. Bavry A.A. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension — KARDIA-2. *American college of cardiology*. 2024. Доступен по: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2024/04/05/04/26/kardia-2> (дата обращения 11.06.2024).

REFERENCES

- World Health Organization. Hypertension. 16 March 2023. Hypertension (high blood pressure) is, get your blood pressure checked. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=> (accessed: 06/01/2024).
- Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62. (In Russian).
- Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N., Pisarenko A.A., Ivanov S.V., Dobrenko V.A., Imanverdieva N.A.K. Arterial hypertension in obese patients: pathogenetic features and approaches to correction. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):87–96. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.74.009. (In Russian).
- Glushchenko V.A., Irkliencko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. *Medicina i organizaciya zdravoohraneniya*. 2019;4(1):56–63. (In Russian).
- Freis E.D. Historical development of antihypertensive treatment. Chapt. 164 in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (2nd Ed.). Ed. by J.H. Laragh and B.M. Brenner. Raven Press. 1995:2741–2751.
- Harold J.G. Historical perspectives on hypertension. *Cardiology magazine*. 2017. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/14/14/42/harold-on-history-historical-perspectives-on-hypertension> (accessed: 06/13/2024).
- Cameron J.S., Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney International*. 1996;49(5):1488–1506. DOI: 10.1038/ki.1996.209.
- Beamish R.E., Adamson J.D. Treatment of essential hypertension with sodium thiocyanate. *Can Med Assoc J*. 1945;53(3):236–42.

9. Chao-Yin C., Tjen-a-looi S.C. Treating Hypertension: Multiple Approaches to a Common Multifactorial Disease? *Austin J Vasc Med.* 2014;1(2):1008.
10. Bishop T., Figueredo V.M. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. *West J Med.* 2001;175(2):119–24. DOI: 10.1136/ewjm.175.2.119.
11. Freis E.D., Wilkins R.W. Effect of pentaquine in patients with hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1947;64(4):455–8. DOI: 10.3181/00379727-64-15829.
12. Lyons R.H., Hoobler S.W., Neligh R.B., Moe G.K., Peet M. Experiences with Tetraethylammonium chloride in hypertension. *JAMA.* 1948;136(9):608–613. DOI: 10.1001/jama.1948.02890260016005.
13. Paton W.D.M., Zaimis E.J. Paralysis of autonomic ganglia by methonium salts. *Brit J Pharmacol.* 1951;6:155.
14. Freis E.D., Rose J.C., Partenope E.A., Higgins T.F., Kelley R.T., Schnaper H.W., Johnson R.L. The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. III. Hexamethonium. *J Clin Invest.* 1953;32(12):1285–1298. DOI: 10.1172/JCI1102857.
15. Reubi F.C. Renal hyperemia induced in man by a new phthalazine derivative. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1950;73(1):102–103. DOI: 10.3181/00379727-73-17591.
16. Khan M.A. Effect of hydralazine in hypertension. *Br Med J.* 1953;1:27. DOI: 10.1136/bmj.1.4800.27.
17. Wilkins R.W., Judson W.E. The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med.* 1953;248(2):48–53. DOI: 10.1056/NEJM195301082480202.
18. Griebenow R., Pittrow D.B., Weidinger G., Mueller E., Mutschler E., Welzel D. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Press.* 1997;6(5):299–306. DOI: 10.3109/08037059709062086.
19. Sprague J. Thiazide Diuretics (Chlorothiazide). Available at: <https://www.invent.org/inductees/james-sprague> (accessed: 06/13/2024).
20. Kirkendall W.M. Clinical evaluation of chlorothiazide. *Circulation.* 1959;19(6):933–41. DOI: 10.1161/01.cir.19.6.933.
21. Preobrazhskij D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V., Shatunova I.M. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: place of hydrochlorothiazide. *Arterial'naja gipertenzija.* 2005;11(2):94–97. (In Russian).
22. Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Villeval'de S.V., Amirbegishvili I.M., Solov'eva A.E. Management of Hypertension: New Perspectives. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2013;19(4):280–289. (In Russian). DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-280-289.
23. Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Ju.N. Evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: eplerenone and spironolactone. *Consilium Medicum.* 2017;19(10):60–65. (In Russian). DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65.
24. Podzolkov V.I., Dragomireckaja N.A. Aldosterone antagonists. Modern ideas about the mechanisms of action and effects of spironolactone. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2017;13(2):263–269. (In Russian).
25. Oates J.A., Gillespie L., Udenfriend S., Sjoerdsma A. Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by alpha-methyl-3,4-dihydroxy-DL-phenylalanine. *Science.* 1960;131(3417):1890–1. DOI: 10.1126/science.131.3417.1890.
26. Gupta M., Al Khalili Y. Methyl dopa. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551671/> (accessed: 06/13/2024).
27. Hamilton M., Kopelman H. Treatment of severe hypertension with methyl dopa. *Br Med J.* 1963;1(5324):151–5. DOI: 10.1136/bmj.1.5324.151.
28. Stewart K. Minoxidil. *Britannica.* Available at: <https://www.britannica.com/topic/minoxidil> (accessed: 06/13/2024).
29. Pettinger W.A. Minoxidil and the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med.* 1980;303(16):922–6. DOI: 10.1056/NEJM198010163031607.
30. Bryan J. How minoxidil was transformed from an anti-hypertensive to hair-loss drug. *Pharmaceutical Journal.* 2011;287(7663):137–138.
31. Cohn J.N., Liptak T.E., Freis E.D. Hemodynamic Effects of Guanethidine in Man. *Circulation Research.* 1963;12:298–307. DOI: 10.1161/01.RES.12.3.298.
32. Cumming G.R., Swain B. Guanethidine as the Sole Agent in the Treatment of Hypertension. *Can Med Assoc J.* 1961;84(4):187–190.
33. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (in-deral) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;2(5411):725–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5411.725.
34. Baker J.G., Hill S.J., Summers R.J. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2011;32(4-2):227–234. DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.010.
35. Acierno L.J., Fye B., Hurst J.W., Worrell L.T. Albrecht Fleckenstein: Father of calcium antagonism. *Clinical Cardiology.* 2006;27(12):710–711. DOI: 10.1002/clc.4960271213.
36. Bova A.A., Trisvetova E.L. History of the creation and classification of ACE inhibitors. *Medical panorama.* 2003;8. (In Russian).
37. Havelka J., Vetter H., Studer A., Greminger P., Lüscher T., Wollnik S., Siegenthaler W., Vetter W. Acute and chronic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in severe hypertension. *Am J Cardiol.* 1982;49(6):1467–74. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90362-9.
38. Stoller J.K., Elghazawi A., Mehta A.C., Vidt D.G. Captopril-induced cough. *Chest.* 1988;93(3):659–61. DOI: 10.1378/chest.93.3.659.
39. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov.* 2006;1(6):609–18. DOI: 10.1517/17460441.1.6.609.

40. Timmermans P.B., Duncia J.V., Carini D.J., Chiu A.T., Wong P.C., Wexler R.R., Smith R.D. Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist. *J Hum Hypertens.* 1995;9(Suppl.5):S3–18.
41. Barreras A., Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2003;16(1):123–6. DOI: 10.1080/08998280.2003.11927893.
42. Scriabine A. 6.32 - Hypertension. *Comprehensive Medicinal Chemistry II.* 2007;705–728. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00194-2.
43. Coats A.J. Omapatrilat — the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol.* 2002;86(1):1–4. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00389-3.
44. Dana H., Chalbatani G.M., Mahmoodzadeh H., Karimloo R., Rezaiean O., Moradzadeh A., Mehmandoost N., Moazzen F., Mazraeh A., Marmari V., Ebrahimi M., Rashno M.M., Abadi S.J., Gharagouzlo E. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA. *Int J Biomed Sci.* 2017;2:48–57.
45. Khan R.S., Frishman W.H. Zilebesiran: A promising antihypertensive therapy inhibiting angiotensinogen synthesis. *Cardiol Rev.* 2024. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000645.
46. Desai A.S., Webb D.J., Taubel J., Casey S., Cheng Y., Robbie G.J., Foster D., Huang S.A., Rhyee S., Sweetser M.T., Bakris G.L. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med.* 2023;389(3):228–238. DOI: 10.1056/NEJMoa2208391.
47. Bakris G.L., Saxena M., Gupta A., Chalhoub F., Lee J., Stiglitz D., Makarova N., Goyal N., Guo W., Zappe D., Desai A.S. KARDIA-1 Study Group. RNA Interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;331(9):740–749. DOI: 10.1001/jama.2024.0728.
48. Zilebesiran as add-on therapy in patients with high cardiovascular risk and hypertension not adequately controlled by standard of care antihypertensive medications (KARDIA-3) (KARDIA-3). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06272487> (accessed: 06/13/2024).
49. Zilebesiran as add-on therapy in patients with hypertension not adequately controlled by a standard of care antihypertensive medication (KARDIA-2). Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05103332?view=record> (accessed: 06/13/2024).
50. Bavry A.A. Zilebesiran in combination with a standard-of-care antihypertensive in patients with inadequately controlled hypertension — KARDIA-2. *American college of cardiology.* 2024. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2024/04/05/04/26/kardia-2> (accessed: 06/11/2024).

УДК 616-007-053.1+618.3-06-08+618.33+617-089.844+314.42
DOI: 10.56871/UTJ.2025.83.57.008

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

© Дарья Юрьевна Лакомова, Елена Ивановна Краснова,
Людмила Александровна Дерюгина, Игорь Владимирович Горемыкин

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Контактная информация: Елена Ивановна Краснова — к.м.н., доцент кафедры хирургии детского возраста.
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-9517> SPIN: 5483-0762

Для цитирования: Лакомова Д.Ю., Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Горемыкин И.В. Частные вопросы фетальной хирургии. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):86–95. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.83.57.008>

Поступила: 16.05.2024

Одобрена: 20.08.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Высокая частота встречаемости тяжелых форм врожденных пороков различной локализации, развивающиеся еще внутриутробно осложнения, неудовлетворительные показатели антенатальной, неонатальной и младенческой смертности, инвалидизации детского населения определяют актуальность рассматриваемой темы. Несмотря на современные возможности и столь достойные результаты работы неонатальной хирургической службы, есть пороки, коррекция которых даже в первые часы и сутки после рождения не позволяет в последующем полноценно восстановить функцию органа и работу системы в целом. Дородовое лечение аномалий развития плода — новое направление в медицине. Внутриутробные вмешательства могут позволить не только остановить прогрессирующее развитие патологии, но и уменьшить степень повреждения рядом расположенных тканей, а в ряде случаев полностью устранить анатомический дефект с сохранением функционального потенциала. Цель обзора — анализ литературы о современном состоянии фетальной хирургии при конкретных патологических состояниях плода. Изучены результаты более двухсот работ следующих медицинских баз данных: PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus. Описаны основные методики внутриутробного вмешательства при обструктивных уropатиях, диафрагмальной грыже, спинномозговой грыже, крестцово-копчиковой тератоме. Рассмотрены возможные риски для матери и плода, а также меры по их минимизации. Представлены результаты работы крупнейших зарубежных и отечественных центров неонатальной хирургии, а также мнения различных специалистов этой области относительно целесообразности и перспективности фетальных вмешательств. Изложены сведения о новых направлениях в коррекции врожденных пороков развития внутриутробно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденные пороки развития, плод, фетальная хирургия, риски, смертность

PARTICULAR ISSUES OF FETAL SURGERY

© Darya Yu. Lakomova, Elena I. Krasnova, Lyudmila A. Derjugina, Igor V. Goremykin

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov
410012 Russian Federation

Contact information: Elena I. Krasnova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery. E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-9517> SPIN: 5483-0762

For citation: Lakomova DYu, Krasnova EI, Derjugina LA, Goremykin IV. Particular issues of fetal surgery. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):86–95. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.83.57.008>

Received: 16.05.2024

Revised: 20.08.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The high incidence of severe forms of congenital malformations of various localizations, complications developing in utero, unsatisfactory rates of antenatal, neonatal and infant mortality, and disability of the child population determine the relevance of the topic under consideration. Despite modern capabilities and such worthy results of the work of the neonatal surgical service, there are defects, the correction of which even in the first hours and days after birth does not allow subsequently to fully restore the function of the organ and the functioning of the system as a whole. Prenatal treatment of fetal anomalies is a new direction in medicine. Intrauterine interventions can not only stop the progressive development of pathology, but also reduce the degree of damage to nearby tissues, and in some cases, completely eliminate the anatomical defect while maintaining functional potential. The purpose of the review was to analyze the literature on the current state of fetal surgery for specific pathological conditions of the fetus. The results of more than two hundred works from the following medical databases were studied: PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus. The main methods of intrauterine intervention for obstructive uropathy, diaphragmatic hernia, spina bifida, sacrococcygeal teratoma are described. Possible risks for the mother and fetus, as well as measures to minimize them, are considered. The results of the work of the largest foreign and domestic neonatal surgery centers are presented, as well as the opinions of various specialists in this field regarding the feasibility and prospects of fetal interventions. Information about new directions in the correction of congenital malformations in utero is presented.

KEYWORDS: congenital malformations, fetal surgery, fetus, risks, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Настоящий обзор является продолжением статьи «Фетальные вмешательства: история вопроса, современные достижения, перспективы развития и проблемы»¹. Врожденные пороки развития (ВПР) представляют собой структурные или функциональные отклонения от нормы, потенциально приводящие к физическим, неврологическим нарушениям или летальному исходу и могут быть выявлены до, во время и после рождения [1]. Представляют собой серьезную проблему современной медицины, от которой ежегодно страдают 8 миллионов новорожденных, 3,3 миллиона из которых умирают в возрасте до пяти лет, а 3,2 миллиона сталкиваются с тяжелыми проблемами того или иного характера даже после успешной ликвидации анатомического дефекта [2]. В структуре детской смертности в развитых странах на долю ВПР, как ее основной причины, приходится 30–50%. В связи с этим особое внимание в последнее время уделяется не только вопросам этиологии, патогенеза, диагностики, но и разработке новых методов лечения пороков, в том числе их дородовой коррекции [3]. Результаты многочисленных работ подчеркива-

ют, что своевременное устранение врожденных пороков должно быть приоритетной задачей здравоохранения [4]. В настоящий момент фетальная хирургия во многих странах стала одним из ведущих направлений в лечении ряда ВПР [5]. Разработка минимально инвазивных технологий в фетальной хирургии дает многообещающие результаты, но необходима тщательная, всесторонняя их оценка, как на экспериментальном, так и клиническом уровнях [6]. На данном этапе в России и мире накоплен некоторый опыт антенатальной хирургической коррекции отдельных ВПР.

ОБСТРУКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПЛОДА

Расширение лоханки или мочеточников плода регистрируется примерно в 1% всех рутинных антенатальных ультразвуковых исследований и в большинстве случаев (до 80%) размеры указанных структур приходят в норму к моменту рождения [7]. Обструкция нижних мочевых путей, сопровождающаяся выраженной дилатацией полостной системы почек, может привести к таким тяжелым последствиям, как дисплазия почечной паренхимы с исходом в терминальную стадию хронической болезни почек, маловодие, гипоплазию легких у плода, позиционные аномалии конечностей — микромелия и фиксированное положение конечностей, атрофия мышц [8]. Наиболее распространенными причинами инфравезикальной обструкции (ИВО) являются

¹ Краснова Е.И., Лакомова Д.Ю., Дерюгина Л.А. Фетальные вмешательства: история вопроса, современные достижения, перспективы развития и проблемы. *University Therapeutic Journal*. 2024. Т. 6. № 4. С. 34–43.

клапаны задней уретры у плодов мужского пола и атрезия уретры у обоих полов [9].

Везикоамниальное шунтирование (ВАШ) при ИВО, как и другие методы коррекции порока у новорожденных, направлено на адекватное дренирование мочевых путей с целью сохранения функции почек и предупреждения фатальных осложнений. L.L. Evans и соавт. [10] в 1981 году описали первую внутриматочную шунтирующую операцию, суть которой заключалась в чрескожной катетеризации мочевого пузыря плода и отведении мочи в амниотическую полость. В 2013 году были опубликованы основные положения многоцентрового рандомизированного исследования (Percutaneous vesicoamniotics hunting for fetal Lower Urinary Tract Obstruction, PLUTO), в котором сравнивалась эффективность выжидательной тактики и ВАШ при ИВО. Несмотря на намечавшиеся положительные результаты внутриутробной процедуры в плане выживаемости плодов, исследование не было завершено [11]. Позднее А.А. Nassr и соавт. [12] в 2017 году представили обновленный систематический обзор и метаанализ эффективности ВАШ. Основным параметром оценки последней была перинатальная выживаемость. Авторы установили, что данный показатель у плодов в группе проведения ВАШ составил 57,1%, тогда как в группе выжидательной тактики — 38,8%. Исследователи пришли к выводу, что дренирование мочевого пузыря внутриутробно для увеличения перинатальной выживаемости имело преимущество перед динамическим наблюдением, но однолетняя и двухлетняя выживаемость, а также структурное и функциональное состояние почек в долгосрочном периоде после ВАШ остаются неопределенными [13].

В ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России с 2015 года с целью предотвращения негативного воздействия высокого внутриполостного давления на развивающуюся почечную паренхиму плода при ИВО, одно- или двустороннем гидронефрозе внедрена операция нефроамниального шунтирования (НАШ). Своевременная и адекватная нормализация уродинамики плода с использованием разработанного специалистами института стента с оригинальной формой пигтейлов предотвращала сморщивание почек в результате прогрессирующего рубцевания паренхимы и минимизировала неблагоприятный исход у новорожденных [14]. Однако авторы подчеркнули потребность в

дальнейших работах по оценке отдаленных результатов у этой категории пациентов.

Таким образом, необходимы исследования, изучающие эффективность ВАШ и НАШ комплексно, с учетом степени обструкции мочевыводящих путей, перинатальной выживаемости плода и продолжительности жизни, постнатальной оценки структурного и функционального состояния почек.

СПИННОМОЗГОВАЯ ГРЫЖА

Менингомиелоцеле является наиболее распространенным тяжелым дефектом нервной трубки, совместимым с жизнью и встречающимся с частотой 1 на 2000 новорожденных детей [15]. Данный порок можно диагностировать с чувствительностью более 90% во время ультразвукового скрининга во втором триместре беременности [16]. Состояние характеризуется неполным закрытием каудальной части позвоночного канала, а тяжесть патологии определяется степенью двигательных и церебральных когнитивных нарушений. Установлено, что выраженность последних тем сильнее, чем выше уровень повреждения поясничного отдела позвоночника [17]. Доказано, что кроме непосредственно анатомического дефекта в развитии функциональных нарушений играет токсическое воздействие околоплодных вод на нервную ткань. Из-за утечки спинномозговой жидкости также происходит смещение мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавлением продолговатого мозга, что неизбежно приводит к формированию мальформации Арнольда-Киари 2-го типа [18].

Ранее доступные стратегии лечения заключались в прерывании беременности или послеродовом восстановлении дефекта. Однако, учитывая патогенез возможных осложнений при данном пороке, группой исследователей была выдвинута гипотеза, согласно которой раннее закрытие дефекта предотвращает утечку спинномозговой жидкости и восстанавливает ликвородинамику, что, в свою очередь, приводит к нормализации положения заднего отдела мозга и уменьшению потребности в постнатальном вентрикулоперитонеальном шунтировании [19]. Действительно, было неоднократно доказано, что пренатальное восстановление дефекта снижает в 2,5 раза вероятность последующей хирургической коррекции вентрикуломегалии [18, 20]. Однако, несмотря на столь достойные результаты, риск преждевременных родов при

внутриутробном лечении порока сохранялся высоким [21]. При этом имелась прямая зависимость частоты преждевременного излития околоплодных вод от гестационного возраста плода на момент устранения порока. Так, частота преждевременных родов достигала 60% при сроке гестации 20–21 неделя и снижалась до нуля при сроке гестации 25 недель и 6 дней [22]. Кроме того, четко установлено, что чем раньше восстановлена целостность структур позвоночного канала, тем лучше в последующем неврологический статус этой категории пациентов [23].

Риски для матери, связанные с хирургией плода, с одной стороны ограничивают масштабы фетальных вмешательств, но с другой — ведут к разработке технических инноваций в этой области [24]. Они касаются не только поиска малоинвазивного доступа к плоду, но и использования новых материалов для лечения пороков внутриутробно [23]. Так, открытая фетальная микрохирургия (гистеротомия 15–20 мм и фиксация спинки плода) по сравнению с классической открытой методикой (гистеротомия 6–8 см) при коррекции порока позвоночника позволила достоверно ($p=0,01$) снизить показатели маловодия, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, перинатальной смертности [25]. Кроме того, разрабатываются методы, альтернативные открытому хирургическому лечению данной патологии. В исследовании CECAM (Chirurgia Endoscopica para Correcao Antenatalda Meningomielocele, Эндоскопическая хирургия для дородовой коррекции менингомиелоцеле) в эксперименте изучалась возможность использования биоцеллюлозного пластыря для закрытия дефекта твердой мозговой оболочки [26]. Активно ведутся работы и в направлении тканевой инженерии, а именно по использованию мезенхимальных стволовых клеток амниотической жидкости или плаценты, помещенных на коллагеновую матрицу для восстановления позвоночного канала у плодов крыс и ягнят. Однако, несмотря на перспективность исследований, последние пока носят исключительно экспериментальный характер [27, 28].

ВРОЖДЕННАЯ ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА

Уровень смертности новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ) по-прежнему остается высоким и по некоторым данным достигает 60% при изолированной форме и 89% при сочетании порока

с другими структурными и хромосомными аномалиями [29]. Столь высокие показатели неблагоприятных исходов обусловлены легочной гипоплазией и связанной с ней легочной гипертензией [30].

В результате ряда исследований установлено, что сурфактантный белок D (surfactant protein (SP-D)) продуцируется преимущественно альвеолярными клетками II типа и играет большую роль во врожденном легочном иммунитете и гомеостазе сурфактанта [31]. Выдвинута гипотеза, что повреждение альвеолярно-капиллярного барьера приводит к попаданию SP-D в системный кровоток. Последующие работы в этом направлении показали, что уровень этого белка в крови был нормальным только у новорожденных с диафрагмальной грыжей, которым проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Однако при переходе с ЭКМО на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) показатели SP-D в крови возрастали. Концентрация белка увеличивалась и после хирургической коррекции грыжи, что было связано с переходом на более высокие параметры ИВЛ. Исследователи пришли к выводу, что повреждение легких при ВДГ носит не только первичный характер (легочная гипоплазия), но и вторичный — в результате ИВЛ [31].

В настоящее время эффективность хирургического вмешательства, направленного на восстановление нормальной анатомии диафрагмы у новорожденных, не превышает 70% [32]. С целью повышения выживаемости детей с тяжелой степенью легочной гипоплазии более 30 лет назад началось внедрение открытой методики хирургического устранения анатомического дефекта у плода [33]. Позднее ее сменила открытая окклюзия трахеи. Современная техника коррекции порока у плода представлена фетоскопической внутрисветовой баллонной окклюзией трахеи с использованием чрескожного доступа (fetoscopic endotracheal occlusion (FETO)) [34]. Суть открытой или эндоскопической методик — временная блокировка нормального дренажа легочной жидкости, что стимулирует рост легочной ткани [35].

В 2021 году проведено крупное рандомизированное многоцентровое исследование по оценке результатов FETO в 36 центрах фетальной и неонатальной хирургии (центры Бельгии, Великобритании, Франции, Испании, Канады, Италии, Японии, США, Германии, Нидерландов, Швейцарии и Польши). Во всех случаях установлена критическая степень

гипоплазии легких (легочно-головное соотношение менее 25%) [36]. Процедура установки баллона выполнялась на 27–29-й неделях гестации, редукция — на 34-й неделе. В ходе анализа получено, что выживаемость детей до шестимесячного возраста в группе FETO достигала 41%, тогда как в группе, где процедура не выполнялась, — 16% [36]. Однако количество преждевременных родов в результате разрыва плодных оболочек во время проведения FETO превышало соответствующие показатели в сравниваемой группе. Ряд других исследователей, изучая эффективность FETO, помимо показателя смертности рассматривали потребность в ЭКМО. В ходе работы установили, что при тяжелой форме гипоплазии у плодов, которым проводилась процедура окклюзии трахеи, ЭКМО применялась реже. Кроме того, хотя проведение FETO и увеличивало риск поздней недоношенности, она не приводила к крайней недоношенности [37].

Таким образом, учитывая неоднозначность результатов проводимых работ, сообщество эмбриологов обращает внимание, что FETO в настоящее время остается исследуемым направлением, поскольку нет достаточных доказательств, позволяющих рекомендовать его в качестве стандарта лечения ВДГ [33].

КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА

Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) является наиболее распространенной врожденной герминогенной опухолью и встречается с частотой 1 на 35 000–40 000 новорожденных [38]. В 11% случаев ККТ сочетается с другими пороками и наиболее часто — с аноректальными мальформациями, а в редких случаях входит в синдром Куррарино (дефекты крестца, аноректальная мальформация, пре-сакральная опухоль) [39].

Большинство случаев ККТ в настоящее время диагностируется антенатально на втором ультразвуковом скрининге, при котором самым ранним признаком может быть увеличение размера матки, несоответствующее гестационному возрасту [40]. Доказано, что данный порок, выявленный постнатально, имеет хороший прогноз после своевременного хирургического лечения, тогда как пренатально установленный диагноз приводит к внутриутробной гибели плода в 30–50% [38]. Такие неутешительные показатели явились причиной поиска предикторов выживаемости детей с ККТ для формирования группы

плодов высокого риска, которым показано фетальное вмешательство. В настоящее время неблагоприятными прогностическими ультразвуковыми маркерами считают: неиммунную водянку (подкожный отек, асцит или плевральный выпот); сердечную недостаточность с высоким выбросом (дилатация нижней полой вены, отсутствие/реверсный кровоток в венозном протоке, повышенная комбинированная желудочковая недостаточность); плацентомегалию; отношение объема опухоли к весу плода более 0,12 до гестационного возраста 24 недель; морфология солидного типа опухоли [41, 42].

Ключом к улучшению показателей выживаемости этих плодов является вмешательство до развития описанных осложнений со стороны плода и преэклампсии у матери [43]. Согласно литературным данным, примерно 36–41% плодов с ККТ нуждаются в дородовом лечении [44]. Техника антенатальной коррекции порока включает гистеротомию, резекцию внешней части опухоли или пункцию кистозного компонента. В качестве малоинвазивного метода используют фетоскопическую радиочастотную или лазерную абляцию сосудов опухоли. Общая выживаемость плодов с антенатально диагностированной ККТ составляет 47–83%, а выживаемость после фетальной коррекции ККТ — 50–75% [45]. При этом установлено, что 40–50% выживших после внутриутробного вмешательства плодов имели отдаленные осложнения в виде обструктивной уропатии, сочетанной дисфункции тазовых органов, нарушений двигательной функции нижних конечностей в результате повреждения крестцовых нервов, вызванного опухолью или возникшего во время ее резекции [46].

В ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России до 2017 года выполнено 4 операции чрескожного мини-инвазивного лечения ККТ плода в объеме лазерной коагуляции питающих ее артерий. Вмешательство осуществлялось при I–II типе опухоли (Анатомо-морфологическая классификация Альтмана, 1973 г.) в сроке от 21 до 26 недель беременности. Неиммунная водянка была зарегистрирована у одного плода. Эффективность лечения составила 50%. В одном случае наступили преждевременные роды на сроке 28 недель, во втором — прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с двусторонней обструкцией мочевыводящих путей опухолью [47].

Несмотря на достижения фетальной хирургии в целом и перспективность ее развития, количество работ по оценке результатов антенатальной коррекции ККТ крайне мало. Установленные риски для матери и плода при одновременной возможности предупредить грозные осложнения путем дородовой коррекции порока в настоящее время не позволяют сделать однозначные выводы о целесообразности и необходимости внутриутробного вмешательства. Для более четкого и всестороннего определения эффективности проводимого лечения требуются более крупные исследования с большим количеством рассматриваемых случаев данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, любое хирургическое вмешательство у беременной женщины представляет собой угрозу не только для здоровья и жизни плода, но и для матери. В ряде случаев дородовая коррекция порока требует внутриутробной реанимации плода, экстренного родоразрешения и последующей неонатальной реанимации, которые потенциально могут иметь катастрофические последствия [48].

На основании анализа работы 22 центров мира, выполняющих внутриутробные вмешательства при ВПР, исследователи пришли к выводу, что нет единых подходов не только относительно оптимального гестационного возраста проведения процедур, но и этических, юридических и психологических аспектов этой области [49]. Авторы указали на необходимость координации усилий всех центров фетальной хирургии для разработки оптимальной политики этого направления, так как многие проблемы остаются нерешенными [19].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции 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, 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. Wojcik M.H., Agrawal P.B. Deciphering congenital anomalies for the next generation. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020;6(5):a005504. DOI: 10.1101/mcs.a005504.
2. Narapureddy B.R., Zahrani Y., Alqahtani H.E.M. et al. Examining the Prevalence of Congenital Anomalies in Newborns: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Maternity Hospital in Saudi Arabia. *Children (Basel).* 2024;11(2):188. DOI: 10.3390/children11020188.
3. Garcia-Herrero S., Simon B., Garcia-Planells J. The Reproductive Journey in the Genomic Era: From Preconception to Childhood. *Genes (Basel).* 2020;11(12):1521. DOI: 10.3390/genes11121521.
4. Kannane S., Boussaa S., Mendili J.E., Touloun O. Congenital Malformations in the Moroccan Surveillance System: Contribution to Prevalence Estimation. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2024;2024:9570798. DOI: 10.1155/2024/9570798.
5. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
6. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):377–82. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000087.
7. Arora M., Prasad A., Kulshreshtha R., Baijal A. Significance of third trimester ultrasound in detecting congenital abnormalities of kidney and urinary tract—a prospective study. *J Pediatr Urol.* 2019;15(4):334–340. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.03.027.
8. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Лысенко С.Н. Клиническое значение ультразвукового исследования околоплодных вод. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(1):12–16.
9. Paraboschi I., Giannettoni A., Mantica G. et al. Posterior Urethral Valves, Unilateral Vesicoureteral Reflux, and Renal Dysplasia (VURD) Syndrome: Long-Term Longitudinal Evaluation of the Kidney Function. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(13):6238. DOI: 10.3390/ijerph20136238.

10. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery—a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.
11. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9903):1496–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
12. Nassr A.A., Shazly S.A.M., Abdelmagied A.M. et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;49(6):696–703. DOI: 10.1002/uog.15988.
13. Bañuelos Marco B., González R., Ludwikowski B., Lingnau A. Effectiveness of prenatal intervention on the outcome of diseases that have a postnatal urological impact. *Front Pediatr.* 2019;7:118. DOI: 10.3389/fped.2019.00118.
14. Косовцова Н.В., Куклин Е.С., Фёдорова Н.А. Новый взгляд на тактику ведения пациенток с obstructивными уropатиями плода. *Доктор.Ру.* 2023;22(5):26–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33.
15. Meller C., Covini D., Aiello H. et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(3):e215–e228. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2021.eng.e215.
16. Sampat K., Losty P.D. Fetal surgery. *Br J Surg.* 2021;108(6):632–637. DOI: 10.1093/bjs/znaa153.
17. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. *Obstet Gynaecol.* 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
18. Agrawal S., Al-Refai A., Abbasi N. et al. Correlation of fetal ventricular size and need for postnatal cerebrospinal fluid diversion surgery in open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):799–803. DOI: 10.1002/uog.24767.
19. Danzer E., Joyeux L., Flake A.W., Deprest J. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(4):417–425. DOI: 10.1111/dmcn.14429.
20. Donepudi R., Brock C., Schulte S. et al. Trend in ventricle size during pregnancy and its use for prediction of ventriculoperitoneal shunt in fetal open neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(5):678–683. DOI: 10.1002/uog.21928.
21. Goodnight W.H., Bahtiyar O., Bennett K.A. et al. fMMC Consortium sponsored by NAFTA. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):494.e1–494.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.008.
22. Soni S., Moldenhauer J.S., Spinner S.S. et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):647.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.003.
23. Hirst A., Philippou Y., Blazeby J. et al. No Surgical Innovation Without Evaluation: Evolution and Further Development of the IDEAL Framework and Recommendations. *Ann Surg.* 2019;269(2):211–220. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002794.
24. Olutoye O.O., Joyeux L., King A. et al. Minimally Invasive Fetal Surgery and the Next Frontier. *Neoreviews.* 2023;24(2):e67–e83. DOI: 10.1542/neo.24-2-e67.
25. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
26. Pedreira D.A.L., Zanon N., Nishikuni K. et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:111.e1–111.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.065.
27. Watanabe M., Li H., Kim A.G. et al. Complete tissue coverage achieved by scaffold-based tissue engineering in the fetal sheep model of Myelomeningocele. *Biomaterials.* 2016;76:133–43. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.051.
28. Shieh H.F., Ahmed A., Rohrer L. et al. Donor mesenchymal stem cell linetics after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) for experimental spina bifida. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1134–1136. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.067.
29. Vasudev R.B., Kumar N., Gadgade B.D. et al. Factors contributing to mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia and eventration. *Afr J Paediatr Surg.* 2023;20(2):85–88. DOI: 10.4103/ajps.ajps_165_21.
30. Dick J.R., Wimalasundera R., Nandi R. Maternal and fetal anaesthesia for fetal surgery. *Anaesthesia.* 2021;76(Suppl 4):63–68. DOI: 10.1111/anae.15423.
31. Marks K.T., Landis M.W., Lim F.Y. et al. Evaluation of Lung Injury in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2443–2447. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.016.
32. Losty P.D. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):278–82. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.008.
33. Perrone E.E., Deprest J.A. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1448–1460. DOI: 10.21037/tp-20-130.
34. Basurto D., Russo F.M., Van der Veecken L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital

- diaphragmatic hernia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
35. Kiani A.K., Paolacci S., Scanzano P. et al. Prenatal genetic diagnosis: Fetal therapy as a possible solution to a positive test. *Acta Biomed.* 2020;91(13-S):e2020021. DOI: 10.23750/abm.v91i13-S.10534.
 36. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
 37. Chen Y., Xu R., Xie X. et al. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):667–681. DOI: 10.1002/uog.26164.
 38. Taguchi T. Sacrococcygeal teratoma: Nationwide survey and guidelines. *Pediatr Int.* 2019;61(7):633. DOI: 10.1111/ped.13933.
 39. Kremer M.E.B., Althof J.F., Derikx J.P.M. et al. The incidence of associated abnormalities in patients with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):1918–1922. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.01.013.
 40. Marcu M.L., Bacalbaşa N., Candrea E. et al. Fetal sacrococcygeal immature teratoma — report of two cases and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(1):203–207. DOI: 10.47162/RJME.63.1.22.
 41. Cass D.L. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1530–1541. DOI: 10.21037/tp-20-440.
 42. Zvizdic Z., Jonuzi A., Milisic E. et al. A Long-Term Outcome of the Patients with Sacrococcygeal Teratoma: A Bosnian Cohort. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(2):168–173. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22268.
 43. Kramer K.P., Chetty S.P., Nawaytou H. et al. Fetal Sacrococcygeal Teratoma and the Development of Hydrops. *Neoreviews.* 2021;22(2):e141–e147. DOI: 10.1542/neo.22-2-e141.
 44. Lee M.Y., Won H.S., Hyun M.K. et al. Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1217–21. DOI: 10.1002/pd.2865.
 45. Ruano R., Duarte S., Zugaib M. Percutaneous laser ablation of sacrococcygeal teratoma in a hydropic fetus with severe heart failure — too late for a surgical procedure? *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):26–30. DOI: 10.1159/000188663.
 46. Partridge E.A., Canning D., Long C. et al. Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: prenatal and postnatal predictors. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):139–42; discussion 142–3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.042.
 47. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы. *Гинекология Эндокринология.* 2017;13(142)–14(143):31–36.
 48. Hoagland M.A., Chatterjee D. Anesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):346–357. DOI: 10.1111/pan.13109.
 49. Gallagher K., Crombag N., Prashar K. et al. Global Policy and Practice for Intrauterine Fetal Resuscitation During Fetal Surgery for Open Spina Bifida Repair. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(4):e239855. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9855.

REFERENCES

1. Wojcik M.H., Agrawal P.B. Deciphering congenital anomalies for the next generation. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020;6(5):a005504. DOI: 10.1101/mcs.a005504.
2. Narapureddy B.R., Zahrani Y., Alqahtani H.E.M. et al. Examining the Prevalence of Congenital Anomalies in Newborns: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Care Maternity Hospital in Saudi Arabia. *Children (Basel).* 2024;11(2):188. DOI: 10.3390/children11020188.
3. Garcia-Herrero S., Simon B., Garcia-Planells J. The Reproductive Journey in the Genomic Era: From Preconception to Childhood. *Genes (Basel).* 2020;11(12):1521. DOI: 10.3390/genes11121521.
4. Kannane S., Boussaa S., Mendili J.E., Touloun O. Congenital Malformations in the Moroccan Surveillance System: Contribution to Prevalence Estimation. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2024;2024:9570798. DOI: 10.1155/2024/9570798.
5. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
6. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):377–82. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000087.
7. Arora M., Prasad A., Kulshreshtha R., Baijal A. Significance of third trimester ultrasound in detecting congenital abnormalities of kidney and urinary tract—a prospective study. *J Pediatr Urol.* 2019;15(4):334–340. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.03.027.
8. Chechneva M.A., Titchenko Ju.P., Lysenko S.N. The clinical significance of ultrasound study of amniotic fluid. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(1):1216. (In Russian).
9. Paraboschi I., Giannettoni A., Mantica G. et al. Posterior Urethral Valves, Unilateral Vesicoureteral Reflux, and Renal Dysplasia (VURD) Syndrome: Long-Term Longitudinal Evaluation of the Kidney Function. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(13):6238. DOI: 10.3390/ijerph20136238.
10. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery—a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.

11. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9903):1496–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
12. Nassr A.A., Shazly S.A.M., Abdelmagied A.M. et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;49(6):696–703. DOI: 10.1002/uog.15988.
13. Bañuelos Marco B., González R., Ludwikowski B., Lingnau A. Effectiveness of prenatal intervention on the outcome of diseases that have a postnatal urological impact. *Front Pediatr.* 2019;7:118. DOI: 10.3389/fped.2019.00118.
14. Kosovcova N.V., Kuklin E.S., Fjodorova N.A. A new look at the tactics of managing patients with obstructive uropathies in fetus. *Doktor.Ru.* 2023;22(5):26–33. (In Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33.
15. Meller C., Covini D., Aiello H. et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(3):e215–e228. English, Spanish. DOI: 10.5546/aap.2021.eng.e215.
16. Sampat K., Losty P.D. Fetal surgery. *Br J Surg.* 2021;108(6):632–637. DOI: 10.1093/bjs/znaa153.
17. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. *Obstet Gynaecol.* 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
18. Agrawal S., Al-Refai A., Abbasi N. et al. Correlation of fetal ventricular size and need for postnatal cerebrospinal fluid diversion surgery in open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):799–803. DOI: 10.1002/uog.24767.
19. Danzer E., Joyeux L., Flake A.W., Deprest J. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(4):417–425. DOI: 10.1111/dmcn.14429.
20. Donepudi R., Brock C., Schulte S. et al. Trend in ventricle size during pregnancy and its use for prediction of ventriculoperitoneal shunt in fetal open neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(5):678–683. DOI: 10.1002/uog.21928.
21. Goodnight W.H., Bahtiyar O., Bennett K.A. et al. fMMC Consortium sponsored by NAFTA Net. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(5):494.e1–494.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.008.
22. Soni S., Moldenhauer J.S., Spinner S.S. et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):647.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.003.
23. Hirst A., Philippou Y., Blazeby J. et al. No Surgical Innovation Without Evaluation: Evolution and Further Development of the IDEAL Framework and Recommendations. *Ann Surg.* 2019;269(2):211–220. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002794.
24. Olutoye O.O., Joyeux L., King A. et al. Minimally Invasive Fetal Surgery and the Next Frontier. *Neoreviews.* 2023;24(2):e67–e83. DOI: 10.1542/neo.24-2-e67.
25. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
26. Pedreira D.A.L., Zanon N., Nishikuni K. et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:111.e1–111.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.065.
27. Watanabe M., Li H., Kim A.G. et al. Complete tissue coverage achieved by scaffold-based tissue engineering in the fetal sheep model of Myelomeningocele. *Biomaterials.* 2016;76:133–43. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.051.
28. Shieh H.F., Ahmed A., Rohrer L. et al. Donor mesenchymal stem cell linetics after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) for experimental spina bifida. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1134–1136. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.067.
29. Vasudev R.B., Kumar N., Gadgade B.D. et al. Factors contributing to mortality in neonates with congenital diaphragmatic hernia and eventration. *Afr J Paediatr Surg.* 2023;20(2):85–88. DOI: 10.4103/ajps.ajps_165_21.
30. Dick J.R., Wimalasundera R., Nandi R. Maternal and fetal anaesthesia for fetal surgery. *Anaesthesia.* 2021;76(Suppl 4):63–68. DOI: 10.1111/anae.15423.
31. Marks K.T., Landis M.W., Lim F.Y. et al. Evaluation of Lung Injury in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2443–2447. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.016.
32. Losty P.D. Congenital diaphragmatic hernia: where and what is the evidence? *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(5):278–82. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.008.
33. Perrone E.E., Deprest J.A. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1448–1460. DOI: 10.21037/tp-20-130.
34. Basurto D., Russo F.M., Van der Veen L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.

35. Kiani A.K., Paolacci S., Scanzano P. et al. Prenatal genetic diagnosis: Fetal therapy as a possible solution to a positive test. *Acta Biomed.* 2020;91(13-S):e2020021. DOI: 10.23750/abm.v91i13-S.10534.
36. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med.* 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
37. Chen Y., Xu R., Xie X. et al. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):667–681. DOI: 10.1002/uog.26164.
38. Taguchi T. Sacrococcygeal teratoma: Nationwide survey and guidelines. *Pediatr Int.* 2019;61(7):633. DOI: 10.1111/ped.13933.
39. Kremer M.E.B., Althof J.F., Derikx J.P.M. et al. The incidence of associated abnormalities in patients with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):1918–1922. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.01.013.
40. Marcu M.L., Bacalbaşa N., Candrea E. et al. Fetal sacrococcygeal immature teratoma – report of two cases and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(1):203–207. DOI: 10.47162/RJME.63.1.22.
41. Cass D.L. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr.* 2021;10(5):1530–1541. DOI: 10.21037/tp-20-440.
42. Zvizdic Z., Jonuzi A., Milisic E. et al. A Long-Term Outcome of the Patients with Sacrococcygeal Teratoma: A Bosnian Cohort. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(2):168–173. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22268.
43. Kramer K.P., Chetty S.P., Nawaytou H. et al. Fetal Sacrococcygeal Teratoma and the Development of Hydrops. *Neoreviews.* 2021;22(2):e141–e147. DOI: 10.1542/neo.22-2-e141.
44. Lee M.Y., Won H.S., Hyun M.K. et al. Perinatal outcome of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn.* 2011;31(13):1217–21. DOI: 10.1002/pd.2865.
45. Ruano R., Duarte S., Zugaib M. Percutaneous laser ablation of sacrococcygeal teratoma in a hydropic fetus with severe heart failure — too late for a surgical procedure? *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):26–30. DOI: 10.1159/000188663.
46. Partridge E.A., Canning D., Long C. et al. Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: prenatal and postnatal predictors. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):139–42; discussion 142-3. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.042.
47. Bashmakova N.V., Kosovcova N.V. Fetal Surgery: Achievements and Challenges. *Ginekologija J endokrinologija.* 2017;13(142)–14(143):31–36. (In Russian).
48. Hoagland M.A., Chatterjee D. Anesthesia for fetal surgery. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):346–357. DOI: 10.1111/pan.13109.
49. Gallagher K., Crombag N., Prashar K. et al. Global Policy and Practice for Intrauterine Fetal Resuscitation During Fetal Surgery for Open Spina Bifida Repair. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(4):e239855. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.9855.

УДК 616.13.002.2-004.6+616.37-002+579+575+616-002+577.121.7+612.67
DOI: 10.56871/UTJ.2025.38.38.009

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СТАРЕНИЯ

© Аршед Ахмад Кучай^{1, 6}, Александр Николаевич Липин^{1, 2},
Кирилл Ленарович Козлов^{2, 3}, Никита Николаевич Груздев¹,
Гузель Шамиловна Кучай⁵, Александр Александрович Шугаров⁴

¹ Центр спасения конечностей, СПб ГБУЗ Городская больница № 14. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Институт биорегуляции и геронтологии. 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

⁴ Курский государственный медицинский университет. 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

⁵ ИПКА Лабораториз. 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 2

⁶ Многопрофильная медицинская клиника «Диона». 194354, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 21/1

Контактная информация: Аршед Ахмад Кучай — врач сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь.
E-mail: drarshedcv@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Козлов К.Л., Груздев Н.Н., Кучай Г.Ш., Шугаров А.А. Особенности патогенетических механизмов развития атеросклероза и старения. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):96–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.38.009>

Поступила: 03.09.2024

Одобрена: 09.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Атеросклероз относят к болезням старения, так как повышение возраста является независимым фактором риска его развития. Данный процесс связан с преждевременным биологическим старением, поскольку в атеросклеротических бляшках выявляются признаки снижения пролиферации клеток, апоптоза, повышенного повреждения ДНК, эпигенетических модификаций, укорочения и дисфункции теломер. Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием внутренней стенки крупных и средних артерий. Это основная причина развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Патоморфологически атеросклероз представляет собой хроническое воспаление артерий, вторичное по отношению к длительному воздействию окислительного стресса, в процессах которого участвуют многочисленные типы клеток и медиаторы. Окисленные липиды, образующиеся из липопротеидов низкой плотности, способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротических бляшек за счет выработки воспалительных цитокинов. Диета и пищевые привычки являются основными факторами, способствующими развитию и прогрессированию атеросклеротических заболеваний. Генетика и эпигенетика также оказывают значимое влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза. В перспективе терапевтические подходы могут быть направлены на патогенетические медиаторы атеросклероза на молекулярном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, микробиота, генетика, воспаление, окислительный стресс, старение

PECULIARITIES OF PATHOGENIC MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS AND AGING

© Arshed A. Kuchay^{1, 6}, Alexander N. Lipin^{1, 2}, Kirill L. Kozlov^{2, 3}, Nikita N. Gruzdev¹,
Guzel Sh. Kuchay⁵, Alexander A. Shugarov⁴

¹ Limb Salvage Center, City Hospital № 14. 19 Kosinov str., Saint Petersburg 198099 Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

³ Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo Ave., Saint Petersburg 197110 Russian Federation

⁴ Kursk State Medical University, 3 Karla Marksa str., Kursk 305000 Russian Federation

⁵ IPCA Laboratories, 2 Ivana Chernikh str., Saint Petersburg 198095 Russian Federation

⁶ Multidisciplinary Medical Clinic “Diona”. 21/1 Lunacharsky ave., Saint Petersburg 194354 Russian Federation

Contact information: Arshed A. Kuchay — MD, MS. Cardiovascular surgeon, clinical researcher. E-mail: drarshedcvs@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

For citation: Kuchay AA, Lipin AN, Kozlov KL, Gruzdev NN, Kuchay GSh, Shugarov AA. Peculiarities of pathogenic mechanisms of atherosclerosis and aging. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):96–115. (In Russian).
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.38.009>

Received: 03.09.2024

Revised: 09.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Atherosclerosis is classed as a disorder of aging, such that increasing age is an independent risk factor for the development of atherosclerosis. Atherosclerosis is also associated with premature biological aging, as atherosclerotic plaques show's evidence of reduced cell proliferation, irreversible growth and apoptosis, elevated deoxyribonucleic acid (DNA) damage, epigenetic modifications, and telomere shortening and dysfunction. Atherosclerosis is also a chronic inflammatory disease of the inner wall of large and medium-sized arteries. It is a disease of multiple causes which regarded as the primary underlying cause of heart diseases and cerebrovascular disorders. Pathologically, atherosclerosis is a chronic arterial inflammation secondary to prolonged exposure to oxidative stressors and involves multiple cell types and cellular mediators. Oxidized lipids derived from low-density lipoprotein contribute to multiple stages of atherosclerotic plaque development and progression through production of inflammatory cytokines. Diet and dietary habits are the major driving forces for development and modification of atherosclerotic diseases. Genetics and epigenetics have a significant influence on development and progression of atherosclerosis. Future therapeutic options may target the pathogenic mediators of atherosclerosis at multiple molecular levels.

KEYWORDS: atherosclerosis, endothelial dysfunction, microbiota, genetics, inflammation, oxidative stress, aging

INTRODUCTION

The term “atherosclerosis” has been coined by the German physician Felix J. Marchand (1846–1928) from the Greek words “athere” meaning gruel and “scleros” meaning hard [1]. Atherosclerosis and the subsequent cardiovascular complications, such as myocardial infarction, stroke, and ischemic heart failure, is a major cause of death in the Western world. The risk factors of atherosclerosis are well known, including hypertension, diabetes, serum total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and smoking. Atherosclerosis is defined as a chronic inflammatory disease of the inner wall of large- and medium-sized arteries [2]. From pathological perspectives, atherosclerosis has been defined as a chronic arterial inflammation secondary to prolonged exposure to oxidative stressors and involves multiple cell types and cellular mediators [3]. Arteries commonly affected include aorta, carotid arteries, coronary arteries and arteries of the lower extremities [4]. Atherosclerosis has been identified as a threat to mankind since 3000 B.C to 400 A.D following extensive investigation of mummies of the old world [4]. According to the review of literature, atherosclerosis was appeared to be an ancient disease process cross different races, as it was also

found in mummies from China and North America [4]. Therefore, one may conclude that even though the terminology of atherosclerosis is recent but the disease itself is ancient [5–9]. This condition may lead to multiple vascular complications such as heart attack, coronary heart disease (CHD), stroke, peripheral arterial disease or even death [10, 11]. Increasing evidence indicates that aging is also an important risk factor for atherosclerosis and persists as an independent contributor when all other known factors are controlled. Premature or accelerated vascular aging can be promoted by cardiovascular risk factors [36, 37]. Despite variation in the underlying risk factors between countries, the first leading cause of death worldwide comes CHD. Based on the reports of the world health organization (WHO), 17.7 million people died in 2015 due to cardiovascular diseases (CVDs), which comprises about 31% of the worldwide deaths, of which; 80% are due to CHD and stroke [12]. The increasing burden of CVDs worldwide is attributed to the increasing incidence of atherosclerotic diseases [13].

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

The basic mechanisms involved in pathogenesis of atherosclerosis (Fig. 1) are determined by

multiple factors of which inflammation, oxidation and genetic predisposition are the most important [14–17]. In the late 1970s, the “response

to injury” theory was introduced by Russell Ross explained the pathogenesis of atherosclerosis as endothelial cell injury leading to endothelial dysfunction, followed by macrophage cell infiltration and smooth muscle cell (SMC) impaired function. In the last two decades, researches showed that atherosclerosis is a chronic inflammatory condition, which is the opposite of what previously thought on atherosclerosis to be a degenerative disease as a result of aging process. Because of the abundant researches in the field of atherosclerosis in recent years, understanding of pathophysiology of atherosclerosis made more and more accessible at lipoprotein metabolic level as well as at inflammatory molecular level [15, 16]. Recent understanding of pathogenesis of atherosclerosis (Fig. 2) explained it as

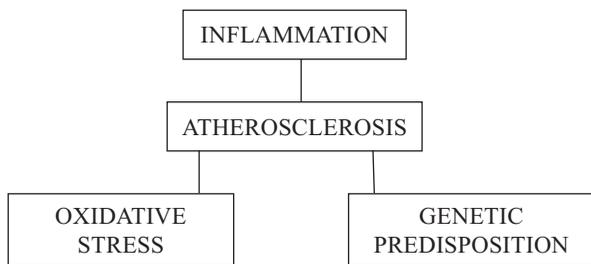


Рис. 1. Основные механизмы, участвующие в патогенезе атеросклероза

Fig. 1. Basic mechanism involved in pathogenesis of atherosclerosis

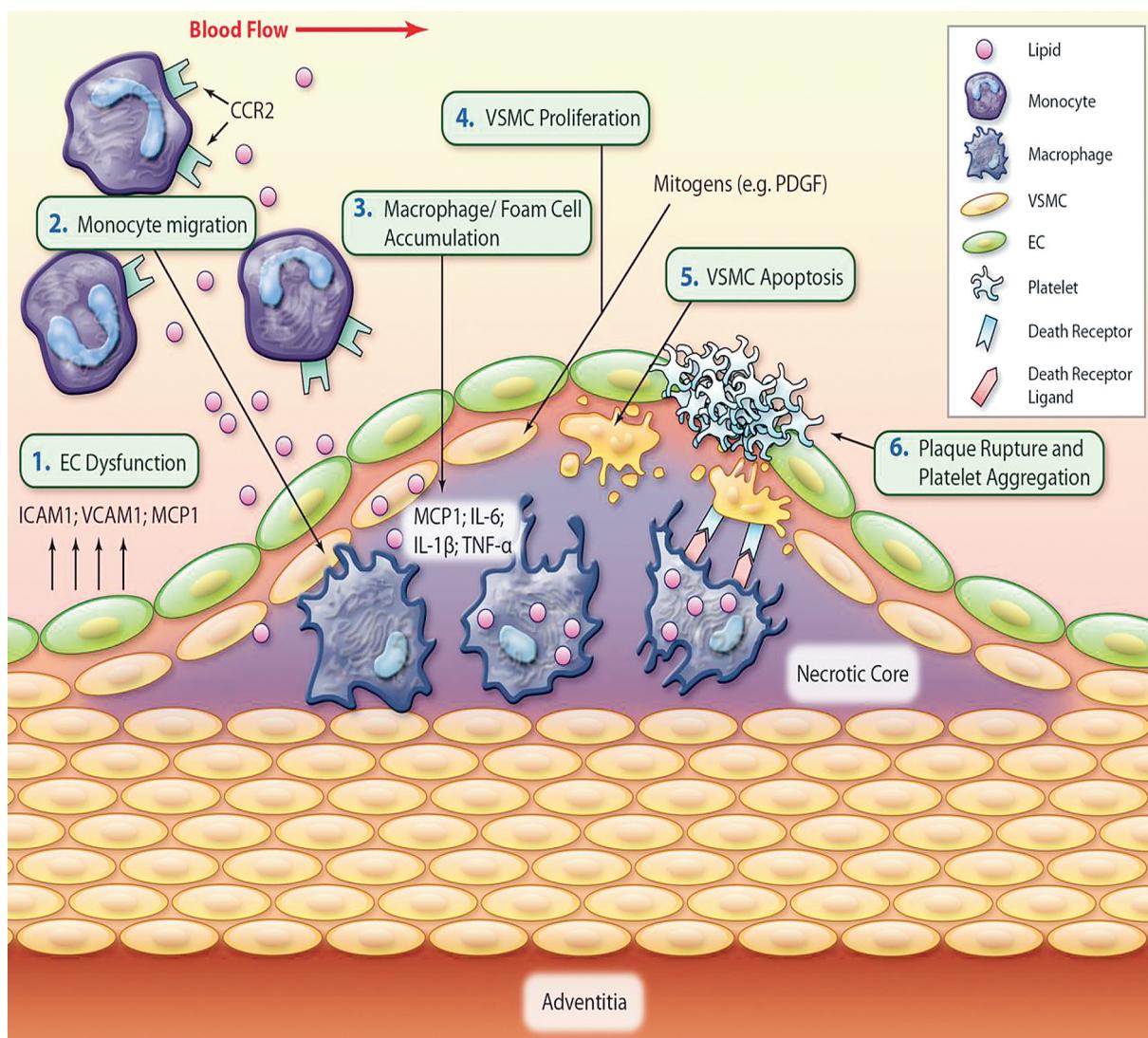


Рис. 2. Схема атерогенеза и формирования нестабильной атеросклеротической бляшки

Fig. 2. Schematic of atherogenesis and an unstable atherosclerotic plaque

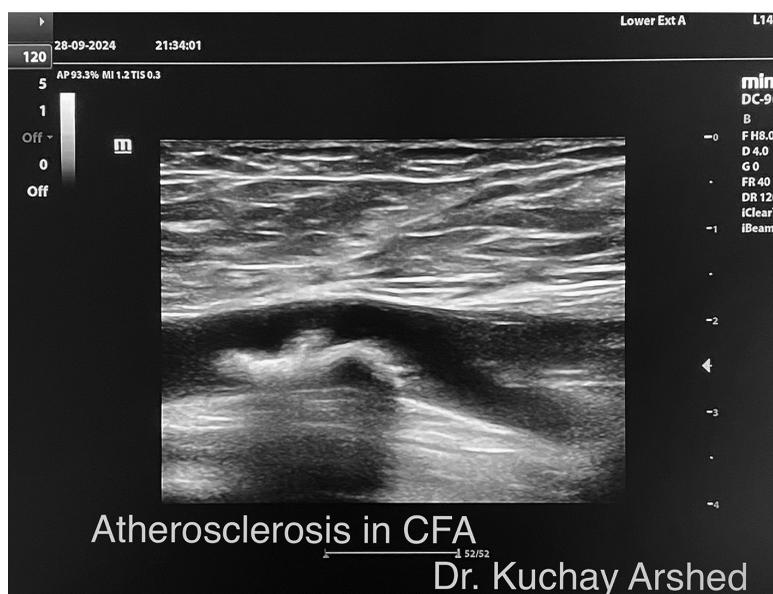


Рис. 3. Основные процессы патогенеза, участвующие в развитии атеросклероза

Fig. 3. Main pathogenesis process involved in atherosclerosis

imbalanced lipid metabolism integrated with mis-conducted immune response leading to chronic inflammatory process in the blood vessel wall.

The mature atherosclerotic plaque comprises an accumulation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) and their secreted products (collagen and elastin), inflammatory cells (macrophages, T lymphocytes, dendritic cells, and mast cells), and both intracellular and extracellular lipid and debris (Fig. 2, 3). The latter is often concentrated in a necrotic core surrounded by a fibrous cap composed predominately of VSMCs. The stability of the atherosclerotic plaque depends on the thickness of the fibrous cap and the degree of cap inflammation. Plaque rupture is increased by cap thinning, promoted by death of VSMCs and breakdown of collagen and extracellular matrix (ECM), which may subsequently lead to myocardial infarction or stroke. However, plaque rupture is frequently subclinical, as VSMCs repair the rupture and reorganize associated thrombus. Indeed, complicated plaques frequently show evidence of multiple ruptures and repair, ultimately resulting in luminal narrowing. Successful plaque repair requires VSMCs to proliferate and synthesize matrix, both properties that are altered by cellular senescence. Indeed, cellular senescence can alter many of the proatherogenic events seen in Figure 2, 3.

The earliest histopathological lesion of atherosclerosis is the development of fatty streaks in the vascular wall at predilection points such as arterial branching sites where the laminar blood flow is disturbed [18]. A complex multiple processes of inflammation and oxidation are implicated in the development of fatty streaks in which LDL-c metabolism specifically appeared as a key factor. The biomechanical forces at arterial branching areas found to be the triggering factor of endothelial dysfunction creating barrier impairment (endothelial misalignment), proinflammatory process and prothrombotic function [17, 20, 25]. Once endothelial dysfunction induced, fatty streaks develop due to exposure of matrix proteoglycans and loss of confluent elastic layer of blood vessel lumen which commonly found at arterial bifurcation sites [27]. Recent updates indicate the role of hypercholesterolemia as a direct cause of endothelial dysfunction by changing the endothelial permeability hence allowing the migration of LDL-c into the vascular wall.

Atherosclerosis initiates upon endothelial dysfunction accompanied by low-density lipoprotein (LDL) retention and its modification in the intima. Modified LDLs, together with additional atherogenic factors, promote the activation of endothelial cells (ECs), leading to monocyte recruitment within the intima. Modified LDLs are avidly captured by differentiated monocytes

and VSMC, which promote foam cell formation [27]. In addition, several inflammatory signaling pathways are activated, allowing the fatty streak formation, which represents the first sign of atherosclerosis and is characterized by a substantial accumulation of lipids both within the cells (macrophages and VSMC) and the extracellular media.

Disruption of the mechanisms involved in vascular homeostasis regulation leads to endothelial dysfunction. Briefly, when ECs lose their ability to maintain homeostasis, vessel walls are predisposed to vasoconstriction, lipid infiltration, leukocyte adhesion, platelet activation, and oxidative stress, among other things [28]. Together, these induce an inflammatory response that is considered the first step of atheromatous plaque formation: the fatty streak. In addition, endothelial dysfunction also plays a remarkable role in subsequent steps of atherosclerosis by participating in plaque development and in its rupture in the last steps of atherosclerosis. Therefore, an increased endothelial dysfunction is considered an early indicator of atherogenesis.

Vessel aging, even in the absence of atherosclerosis, leads to intimal and medial thickening (vascular remodeling) as well as gradual loss of arterial elasticity, resulting in vascular stiffness [34, 38]. Aged vessels show a number of characteristic pathological processes, many of which are also seen in atherosclerosis [39, 40]. For example, aged vessels show reduced medial VSMC number, increased collagen deposition, and fracture of the elastin lamellae, which may lead to vessel dilation and increased lumen size [41]. Increased collagen and decreased elastin content, promoted at least in part by age-associated increases in glycated proteins, matrix metalloproteinase enzyme activity, and trophic stimuli such as angiotensin II signaling, impair vessel elasticity and hence promote vascular stiffness [42] and subsequently hypertension [43]. Hypertension can further stimulate collagen production with increased vessel stiffness and EC dysfunction. In addition to alterations in matrix and cell composition, aged vessels show elevated expression of a number of proinflammatory molecules [44] and increased uptake of plasma lipoproteins [45]. In part, these effects may be due to increased expression of leukocyte adhesion molecules on ECs in aged vessels, which trigger the familiar processes of monocyte migration followed by increased uptake of atherogenic lipoproteins with subsequent inflammation, key events that ultimately promote atherosclerosis (Fig. 2). Aged ECs and VSMCs also show in-

creased secretion of proinflammatory cytokines (see below), resulting in persistent vascular inflammation. Thus, the effects of atherosclerosis are superimposed on normal aging of the underlying vessel.

A number of genetic diseases associated with premature aging also show the typical pathology of vascular aging and are prone to cardiovascular complications including atherosclerosis. For example, Hutchinson Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare, fatal, and progressive premature aging condition due to defects in lamin A that forms nuclear lamina. HGPS vessels from young patients reveal accumulated collagen, fractured elastin lamellae, and a thickened intima, with some vessels showing advanced atherosclerotic lesions containing chronic inflammation, calcification, and VSMC loss [46]. Mouse models of HGPS recapitulate the vascular pathology in patients and also show increased vascular stiffness and hypertension, supporting the concept of premature vascular aging [47]. Another example is Werner syndrome (WS), a loss-of-function mutation in the WS adenosine triphosphate (ATP)-dependent helicase (WRN), which shows a similar pathology and accelerated atherosclerosis. WS knock-out mice also show insulin resistance and increased blood glucose, increased circulating cholesterol, and enhanced lipid deposition [48], indicating that intrinsic vessel aging is superimposed on metabolic effects to promote vascular disease. HGPS and WS serve as important examples to understand any causal relationship between vascular disease and aging.

Because atherosclerosis compounds the pathological changes associated with normal vascular aging and vascular aging promotes atherosclerosis, this brings up the “chicken and egg” argument — does biological aging promote atherosclerosis, or does atherosclerosis promote vessel aging and cellular senescence? We suggest that these scenarios are not mutually exclusive but both occur simultaneously. While both structural changes associated with aging and cellular senescence are associated with atherosclerosis, this review focuses predominately on the latter, particularly on VSMC senescence, although other cell types undergo the same processes after the same stimuli. We will outline evidence of cellular senescence, proposed mechanisms, as well as current therapeutic options targeting vascular aging or cellular senescence in atherosclerosis.

During fibrous plaque development, atheroma plaques undergo a transition from the fatty streak to intimal growing, a step characterized by the presence of a cell-free and lipid-rich area

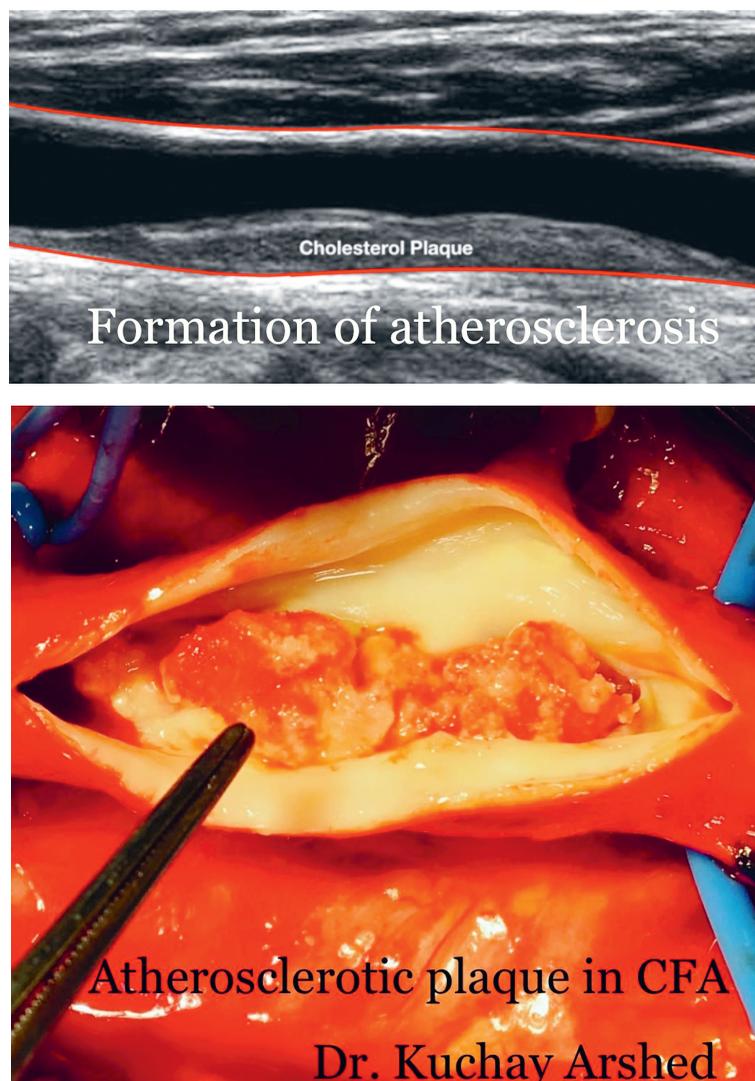


Рис. 4. Формирование бляшек в артерии

Fig. 4. Representation of plaque formation in artery

known as the necrotic core (Fig. 4). To stabilize the plaque, the necrotic core is covered by fibers, thus developing a fibrous cap. The necrotic core and the fibrous cap constitute the hallmark of advanced atherosclerosis [31], and atheroma plaque regression is unlikely to happen in this stage.

The fibrous cap is a subendothelial barrier between the lumen of the vessel and the atherosclerotic necrotic core consisting of VSMCs that have migrated to the luminal side of the artery and ECM derived from VSMCs. The role of the fibrous cap is to serve as a structural support to avoid the exposure of prothrombotic material of the core that otherwise would trigger thrombosis.

At the physiological situation, differentiated VSMCs of the tunica media show a contractile phenotype that regulates the blood vessel

diameter and blood flow. However, in response to injury, VSMCs switch their phenotype to the synthetic one in which migratory and proliferation activities prevail [32]. For that purpose, neighboring cells activate the healing process by producing several growth factors, which include epidermal growth factor, fibroblast growth factor, insulin-like growth factor, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), and vascular endothelial growth factor (VEGF) [32]. In atherosclerosis, in response to the growth factors produced by foam cells (VSMC- or macrophage-derived) or ECs of the intima, VSMCs from the tunica media migrate to the intima. Moreover, Interleukin-1 (IL-1) produced by macrophages enhances the endogenous production of PDGF by VSMC,

and, once in the intima, it autocrinally leads to their proliferation. In addition to migration and subsequent proliferation, VSMCs with a synthetic phenotype also increase the production of ECM components, such as interstitial collagen, elastin, and proteoglycans. These proliferating VSMCs, along with ECM production, generate a fibrous cap that will cover the developing atherosclerotic plaque, thus surrounding the lesion and preventing its rupture. Interestingly, if the mitogen production does not cease, VSMCs do not switch back to the contractile phenotype, which facilitates lesion development. Fibrous-cap features, such as thickness, cellularity, matrix composition, and collagen content, are important determinants of plaque stability.

There are marked changes in multiple cell types in older versus younger individuals, including VSMCs [49, 50], ECs [121], and inflammatory cells [122]. Prematurely and naturally aged cells share several characteristics, including changes in cell proliferative potential, markers of cell senescence, increased propensity to undergo cell death, elevated deoxyribonucleic acid (DNA) damage, and extensive telomere shortening and dysfunction. All of these features can be detected in cells from atherosclerotic plaques, which show additional features of cell senescence.

The necrotic core constitutes the nucleus of the atherosclerotic plaques. Covered by the fibrous cap, the necrotic core consists of a lipid-laden hypocellular region with reduced supporting collagen [33]. While atherosclerotic plaque develops, the necrotic core increases its size mainly as a consequence of two factors, macrophage death and impaired efferocytosis, a process that removes apoptotic cells. Both events contribute to an inflammatory microenvironment, oxidative stress, and thrombogenicity and promote the death of neighboring cells, such as VSMCs, increasing plaque vulnerability.

In the early stages of atherosclerosis, macrophage apoptosis is programmed through the coordinated caspase system, leading to cell death and efferocytosis. However, when atherosclerosis develops, apoptosis enhances in the macrophage and VSMCs due to increased oxidative stress, the activation of receptors involved in death signaling, the inhibition of survival pathways, and nutrient deprivation [33]. At this step, the phagocytic activity of the macrophages is not able to handle the accumulation of apoptotic cells, which undergo a secondary necrotic death with the concomitant release of intracellular oxidative and inflammatory components. This

situation aggravates inflammation and enhances the death of neighboring cells. Efferocytosis also becomes defective in advanced atherosclerosis because the activity of several receptors that mediate the process, such as MerTK, LRP1, CD36, and SR-B1, is impaired. Moreover, the oxidized phospholipids and oxLDLs present in advanced atherosclerotic plaques inhibit the recognition of apoptotic cells by efferocytotic receptors. Efferocytosis impairment in advanced plaques also favors cholesterol crystal accumulation coming from apoptotic cells. At physiological conditions, small cholesterol crystals are rapidly sequestered from interstitial space by phagocytic cells; however, while the lesion advances, phagocytic cells are unable to remove the excess of crystals, which finally increase in size and remain in the subendothelial space. This process activates the complement and increases the proinflammatory state of the plaque. Moreover, as phagocytic cells are unable to internalize large cholesterol crystals by scavenger receptors, their lysosomal content is directly secreted to the interstitial space, promoting a more intense immune response. These events promote the death cell accumulation and necrotic core growth. Furthermore, the metalloproteinases released after cell death reduce the size of the fibrous cap and increase plaque vulnerability. Finally, apoptotic and necrotic cells liberate tissue factor (TF), which, along with oxidized lipids, increases the thrombogenicity of the necrotic core.

Atheroma plaque calcification is another hallmark of advanced atherosclerosis. It exists as a bone-like formation within the plaque and is initiated in inflammatory regions with a local decrease in collagen fibers. The release of matrix vesicles upon the macrophage and synthetic VSMC death initiates the calcification process of the plaque. The nucleation sites accumulate calcium orthophosphate, which is converted to amorphous calcium phosphate and finally to crystalline structures. In addition, other factors, including reduced levels of mineralization inhibitors or increased osteogenic trans differentiation, contribute to the calcification process. In particular, pericytes and VSMCs transdifferentiate into osteoblast-like phenotypes during atherosclerosis development, acquiring the capacity to generate a mineralized matrix and leading to calcium deposits, as it occurs in bone tissue.

Together, this contributes to microcalcifications, the early stage of the vascular calcification cascade in both intima and media. Microcalcifications then evolve into larger calcifications that extend from the bottom of the necrotic core to



Рис. 5. Жировые отложения (бляшка) в поверхностной бедренной артерии (протяженная окклюзия)

Fig. 5. Fatty deposits (plaque) in superficial femoral artery (extended occlusion)

the surrounding matrix. Although calcification is a hallmark of advanced atherosclerosis (it correlates very well with plaque size), the amount and size of calcium deposits are not correlated with plaque vulnerability, which would rather be linked to other features, such as location, calcification type, or the surrounding environment (Fig. 5) [35].

CELL PROLIFERATION

VSMCs in the normal vessel wall have a very low turnover, with barely measurable proliferation indices. Increased cell proliferation is observed during early atherogenesis and on vascular injury [51] and aged VSMCs from rodents also show increased proliferation [49, 50, 52] compared with cells from younger animals. In contrast, human VSMCs derived from both aged vessels and advanced atherosclerotic plaques undergo reduced proliferation and prolonged population doubling times [53, 54]. This observation corresponds to *in vitro* findings in which plaque VSMCs in culture show decreased percentages in S-phase and increased percentages in G₁, consistent with a G₁ growth arrest [54]. While some of the arrest is associated with reduction in responses to mitogens, such as insulin-like growth factor 1 (IGF-1) [55], the arrest is mediated by major changes in the expression of various cell cycle regulators, especially those involved in G₁-S transition. Thus, increased expression of the cyclin-dependent kinase inhibitors p16^{INK4a} and p21 [56], decreased cyclin D and cyclin E [57], and hypophosphorylation of the retinoblastoma protein (pRB) [57–58] are observed in both normal human VSMCs undergoing replicative senescence and human plaque VSMCs. Plaque VSMCs also show reduced expression of the transcription factors E2F1–3 and increased sequestration of E2F1 to pRB [56]. Important-

ly, these cell cycle regulators become potential markers of vascular cell senescence.

Although most of these studies have examined cells that are presumed to be derived from the vessel wall itself, a number of published works suggest that at least a proportion of cells expressing VSMC or EC markers may be derived from bone marrow-derived progenitor cells (BMCs) and endothelial progenitor cells (EPCs) that migrate and integrate into the vessel wall and may themselves be affected by aging [59, 60]. This is a very controversial area [61–63], but dysfunctional EPCs [64] and impaired BMC migration and adhesion [60, 64] are seen in both aged and atherosclerotic mouse models. These cells from aged animals are accompanied by reduced expression of cell surface markers and cytokines for chemotaxis, such as C-X-C chemokine receptor type 4 [60, 65], decreased hypoxia-inducible factor 1A [66, 67], as well as increased oxidative stress and inflammation [68, 69].

APOPTOSIS

Although cell death through multiple processes (necrosis, autophagy, apoptosis) occurs in atherosclerosis, the best described in association with senescence is apoptosis. Apoptosis, identified by morphological and molecular changes, is increased in aged vascular cells and is also increased in VSMCs and other cells in atherosclerotic plaques [51, 54]. While apoptosis occurs in ECs, VSMCs, and macrophages, most cell death in plaques is within the macrophage-rich necrotic core of the plaque. However, many apoptotic cells lose their lineage markers, which makes their precise identity difficult to be determined [51].

Aside from shortened telomeres, VSMCs, ECs, macrophages, and circulating cells from the elderly and patients with atherosclerosis contain increased DNA damage in both nuclei and mitochondria [70–73] compared with younger subjects and those without vascular disease. The accumulation of DNA damage in cells may reflect both ongoing damage-inducing stimuli and defects in the repair machinery. Similar to telomere shortening, DNA damage eventually leads to cell senescence and apoptosis, although minor damage is associated with transient growth arrest as repair is undertaken. DNA damage includes both single- and double-stranded breaks, deleted sections of DNA, nucleotide modifications, and extrusions of DNA from the nucleus (micronuclei), accompanied by altered expression of various damage response (DDR)

proteins [74]. In brief, the DDR is initiated by the identification of “faulty” DNA, either a mismatch base or single- or double-stranded breaks. Identification and signaling is achieved by recruiting various sensor proteins, including phosphorylated forms of ataxia telangiectasia mutated (P-ATM) and histone 2A protein X (γ -H2AX). Expression of both P-ATM and γ -H2AX increase with atherosclerotic plaque grade *in vivo*, and both markers are elevated in plaque VSMCs *in vitro* compared with cells from normal vessels [73]. P-ATM and γ -H2AX are therefore used as common markers to identify DNA damage and the DDR *in vivo*. Recruitment of these proteins triggers an intracellular kinase cascade leading to the activation of a range of effectors to participate in DNA repair, including p53 and Chk2. The normal response is transient cell cycle arrest and repair of the damaged DNA. However, when DNA damage is too extensive to be repaired or when the repairing cascades are impaired, cell senescence and apoptosis occur.

Oxidized LDL induces the endothelial cells to produce inflammatory mediators and to express adhesion molecules, this, in turn, will drive inflammatory process and immune cell infiltration at the lesion sites [22]. Oxidized LDL is implicated in the following pathogenic effects: upregulation of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), selectins and chemo attractants such as lipids, platelets-activating factor, and chemokines such as interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) [29]. Circulating monocytes become adherent to the activated endothelial cells, this adhesion process will be followed by migration of monocytes by process of diapedesis through intercellular junctions to the subendothelial space [16]. Once monocytes reside in subendothelial space they acquire the macrophage characteristics under the effect of macrophage colony stimulating factor [23], and express scavenger receptor (SR) [A, B1, CD36, CD68, lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1)] that will bind modified lipoproteins such as OxLDL, native lipoproteins and anionic phospholipids [21].

Once oxidation of LDL started, it amplifies itself and will be accompanied by monocyte recruitment and further macrophage production. One proposed mechanism for that is the binding of lipoproteins to proteoglycans which are secreted by macrophages this will further amplify and retain Ox-LDL, making lesion's inflammation as a continuous process [23].

Moreover, macrophages release inflammatory mediators, such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF α) which are potent regulators of variety of cells involved in atherosclerotic plaque formation [32]. Interleukin-6 is a key cytokine in pathogenesis of atherosclerotic plaque development and progression [16, 17]. During the past three decades, extensive researches have been conducted in order to explore possible mechanisms by which Ox-LDL plays its role in fatty streak progression. One mechanism was probably through lysophosphatidylcholine a product of LDL oxidation, this product has been shown to be monocytes and T-lymphocytes chemoattractant factor and an inducer for endothelial cells to express the adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 [35]. Lysophosphatidylcholine (LPC) found to be associated with increased levels of the platelets derived growth factor and heparin-binding epidermal growth factor in endothelial and SMCs, these two factors are potent attractant and inducers for SMCs proliferation this explains SMCs growth and migration, and platelets chemoattraction to the atherosclerotic plaque [18]. SMCs proliferation and migration from tunica media to tunica intima play an important role in growth and expansion of atherosclerotic plaque [14, 15]. Interestingly, Ox-LDL can induce metalloproteinase-1 (MMP-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in the vascular wall matrix causing degradation of extracellular collagen leading to weak and unstable atherosclerotic plaque [19].

THE PATHOGENIC ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND OXIDIZED-LOW DENSITY LIPOPROTEIN (OX-LDL) IN ATHEROSCLEROSIS

Oxidative stress is a biomedical term that was coined about three decades ago and further introduced into biomedical field and medicine since 1985. One of the best practical definitions of oxidative stress was given by Lushchak, who defined the oxidative stress as a situation of disturbed cellular metabolism or unregulated cellular function with damaged cellular constituents due to transient or chronic enhancement of reactive oxygen species (ROS) concentration [35]. ROS that play a key role in pathogenesis of atherosclerosis are superoxide anion (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂), nitric oxide (NO) and peroxynitrite (ONOO⁻) [19]. Recently, many articles and books have been published in concern with the topic oxidative

stress. The vast majority of those publications are in the field of medicine relating oxidative stress with the pathogenesis of some diseases such as atherosclerosis, cancer and neurodegenerative disorders. The deleterious effect of ROS on blood vessels and on biological system depends on their amount and on efficacy of antioxidant system. If ROS formed intracellularly in low amount they function as the second messenger for fibroblasts and SMCs growth, in addition to their role in the immune system, but if they are produced in large amount they can cause cytotoxicity, DNA damage and apoptosis [19]. The antioxidant system includes antioxidant enzymes (e.g. superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) and reductase, etc.), nutrient derived antioxidants (e.g. ascorbic acid, tocopherols and tocotrienols, carotenoids, glutathione and lipoic acid), metal-binding proteins (e.g. ferritin, lactoferrin, albumin and ceruloplasmin) and numerous other antioxidant phytonutrients present in a wide variety of plant foods [23]. Whenever the balance between ROS production and antioxidant defense is lost, "oxidative stress" results leading to various pathological conditions. Local arterial wall or systemic oxidative stress is one of the proposed mechanisms for development and progression of atherosclerosis [18].

There is evidence by *in vitro* and by experimental as well as by human studies that oxidized lipids derived from LDL contribute to multiple stages of atherosclerotic plaque development and progression through production of inflammatory cytokines (e.g. TNF α), upregulation of (NADPH) oxidases and increase in renin-angiotensin system. Animal models fed high cholesterol diet have provided the first experimental evidence for the role of LDL in oxidative stress [16, 17]. Before that, there was evidence for the role of ROS O $_2^-$ in lipid peroxidation, as demonstrated by *in vitro* study showed O $_2^-$ generated by vascular SMCs was responsible for oxidative modification of LDL. Due to accumulative formation of Ox-LDL in the atherosclerotic lesions, oxidative stress through Ox-LDL plays its pathological role by acting as potent stimulus for ROS production within the vascular wall. Once Ox-LDL engulfed by macrophages via SR it will contribute to formation of foam cells in vascular intima and propagates further oxidative stress [21]. Oxidized LDL induces ROS production through which it contributes to further foam cells formation at atherosclerotic plaques. Most of ROS produced at vascular endothelium are due to activation of NADPH oxidase following

binding of Ox-LDL to macrophage LOX-1 receptors. The NADPH-oxidase mechanism has been considered as the abundant operating oxidative stress mechanism in atherosclerosis. Furthermore, Ox-LDL will activate macrophage signaling pathway through CD36 SR, leading to more ROS production which mediates secretion and maturation of IL-1 β , subsequently IL-1 β will promote macrophage cell formation by autocrine function [15].

Diet and dietary habits are major driving forces for development and modification of atherosclerotic diseases. Diet and intestinal bacteria (microbiome) are implicated in the pathogenesis of atherosclerosis. This approach was introduced after discovery of the role of metabolic factors other than dietary cholesterol [30]. Phosphatidylcholine found in egg yolk and in red meat carnitine is processed by intestinal bacteria to trimethylamine (TMA) this in turn oxidized in the liver to trimethylamine N-oxide (TMAO) which has been described in animal models and clinical trials as metabolite causing atherosclerosis and elevating risk of CHD [22]. Trimethylamine N-oxide found to promote formation of foamy macrophages (hall mark of fatty streak) [16]. Dietary choline or TMAO supplementation increases the expression of the SR on macrophages and reduces reverse cholesterol transport, promoting foam cell formation. Precursors of TMAO, choline or L-carnitine elicit alterations in cholesterol and sterol metabolic pathways in the vascular wall [23]. People such as vegans lacking intestinal bacteria that can produce trimethylamine; hence, they may be protected against atherosclerosis. Level of TMAO can be influenced by the type of diet, variations in expression of flavin monooxygenases (enzymes that convert TMA to TMAO) and perhaps the composition of gut flora [16]. This principle has raised a new approach for treatment of atherosclerosis through eradication of pathogenic bacteria with antibiotics and recolonization via stool transplantation with beneficial bacteria, but this novel work still under investigation.

Atherosclerosis is a multifactorial arterial disease involving interactions of multiple genetic and environmental factors. Majority of our understanding of the factors contributing to atherosclerosis has come from epidemiologic studies and from studies of Mendelian forms of the disease, such as familial hypercholesterolemia. These have revealed important roles for plasma lipoprotein, blood pressure, diabetes and other risk factors [16]. Genetics have a significant influence on susceptibility to atherosclerotic vascular

diseases. This fact proven through the continuous advances in molecular genetic techniques. The first evidence about role of genes contributing to atherosclerosis was provided by genome wide association studies (GWAS) [16]. Interestingly, unbiased GWAS have identified a number of novel loci robustly associated with atherosclerotic CHD. Recently, an abundance of candidate genes, genetic polymorphisms and susceptibility loci associated with atherosclerotic diseases has been identified. A recent ongoing effort using bioinformatics-based approaches resulted in 98 new candidate genes for CHD. One example of such approach was done by [67], who generated 63 chromatin interaction data sets for 37 active DNA regulatory elements that colocalize with known susceptibility loci for coronary artery disease (CARDIoGRAMplusC4D) and large artery stroke (METASTROKE). On the other hand, epigenome-wide association studies (EWAS) identified a set of 84 genes highlighting the relevance of obesity, inflammation, lipid and carbohydrate metabolism in atherosclerotic CHD. Epigenetic means chemical tags that modify DNA expression independent of the DNA sequence. In other words, epigenetic modifications can alter the expression of genes without changing their sequences [22]. Common types of epigenetic modification include DNA methylation, histone modification and ribonucleic acid (RNA)-associated silencing. Methylation of DNA in the genome was found to play a major role in the development and progression of atherosclerosis. Enzymes which influence DNA methylation such as DNA methyltransferases (DNMTs) are crucial in maintaining endothelial cell integrity, promoting SMC proliferation which are implicated in pathogenesis of atherosclerosis [22]. This approach may be utilized to develop new diagnoses and treatments for atherosclerosis-related diseases. DNA methylation has been linked to oxidative stress and inflammatory processes underlying pathogenesis of atherosclerosis. Diversity of studies have shown that oxidative stress affects DNA methylation and hence ROS influence pathogenesis of atherosclerosis [22–24]. DNA methylation is an important mechanism that regulates gene expression associated with inflammation and atherosclerosis. Alterations in DNA methylation have also been implicated in diseases related to chronic inflammation. Recently, DNA hypermethylation has been linked to inflammation and found to cause increased mortality in atherosclerosis-related diseases [22]. Histone acetylation and methylation

have been reported to play a decisive role in atherosclerosis [26]. Despite evidence-based role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of atherosclerosis, future molecular studies in these fields are recommended to interrelate candidate genes, genetic polymorphisms and susceptibility loci for better mechanistic understanding of atherosclerosis pathogenesis. Moreover, functional assays are required to understand the molecular mechanisms that relate DNA methylation to atherosclerosis and to determine its causal or reversal of causality role aiming for future therapeutic options.

FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF CELL AGING

Aging-associated changes are observed in multiple cell types and are conserved across species, from rodents to primates. As well as loss of normal cellular function, these changes result in specific consequences in each cell type, which may be directly proatherogenic [113].

Aged ECs become flatter, enlarged, and have an increasingly polyploid nucleus, all features associated with cellular senescence [75–78]. These changes are accompanied by modulation in cytoskeleton integrity, proliferation, angiogenesis, and cell migration. Senescent ECs show attenuated endothelial NO production [79] and increased endothelin-1 release [80]. Late-passage ECs also show reduced expression of the adhesion molecules VCAM-1 and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), increased activation of nuclear factor (NF)- κ B, and increased susceptibility to apoptosis [78]. Moreover, there are marked age-associated changes in ICAM-1 function and activity [81]. Thus, EC senescence is associated with loss of EC function and a shift toward a proinflammatory and proapoptotic state, predicted to enhance monocyte migration into the vessel wall.

VSMCs in human plaques or derived from plaques show reduced proliferation, early senescence, and increased susceptibility to apoptosis. These properties would reduce the ability to repair plaques that undergo rupture. Aged rodent aortas also show increased levels of IL-6 and aged aortic VSMCs have a higher basal secretion of IL-6 than young VSMCs. Indeed, secretion of a common set of secreted proteins as cells age is a widespread phenomenon known as the “senescence-associated secretory phenotype”, or SASP. Moreover, aged VSMCs exhibit upregulation of chemokines (chemokine CC-motif ligand 2), adhesion molecules (e.g., ICAM-1), and innate immune receptors (e.g., Toll-like receptor 4 [82]). These properties generate a proinflammatory

environment, further promoting migration of inflammatory cells. VSMC senescence thus promotes atherosclerosis progression and inhibits plaque repair.

Monocytes from patients with atherosclerosis demonstrate an increased burst of free radicals on activation and increased secretion of a number of cytokines, including monocyte chemoattractant protein (MCP) -1, IL-6, IL-1 β , and tumor necrosis factor- α [83]. Importantly, many of these differences are also observed in aged versus young monocytes and can be recapitulated by agents that disrupt telomeres [83]. Thus, there is direct evidence that aging promotes proinflammatory changes in monocyte/macrophages that are relevant to atherosclerosis [83]. Coupled with altered adhesion molecules on aged ECs, aging would be predicted to promote both migration and activation of macrophages within plaques.

Cell senescence is defined as the irreversible loss of the ability of cells to divide. There are 2 general types of cell senescence, replicative senescence and stress-induced premature senescence (SIPS). Replicative senescence occurs with exhaustion of proliferative lifespan over time, a characteristic of aging, and is associated with critically shortened telomeres at chromosomal ends, which then induce a DNA damage response (DDR) (see below). In contrast, SIPS is triggered by external stimuli, including oxidizing agents and radiation, which activate the intracellular senescence cascade prematurely. While SIPS shares many morphological and molecular characteristics to replicative senescence, SIPS is not usually characterized by telomere shortening.

As well as altered expression of cell cycle regulators, senescent cells are characterized by “specific” markers, including senescence-associated β galactosidase (SA β G), a lysosomal enzyme seen in senescence of multiple human cell types [123]. Increased numbers of SA β G-positive VSMCs, ECs, and monocyte/macrophages are observed in aged vessels and atherosclerotic lesions when compared with their respective young and normal counterparts [56, 124], reinforcing the idea that atherosclerosis is associated with premature cellular senescence. However, a word of caution is required when interpreting SA β G staining. In particular, cells with a high lysosomal content, such as macrophage foam cells, show SA β G reactivity that may not reflect senescence.

TARGETING AGING IN ATHEROSCLEROSIS

The association between aging and atherosclerosis and the increasing evidence demon-

strating that accelerated cellular senescence occurs in vascular disease have resulted in the search for treatments that can promote longevity and delay senescence. Indeed, pharmaceutical companies are now developing drugs that target specific mechanisms of premature aging, including telomerase activity, DNA methylation, DNA damage repair, and micro ribonucleic acid (miRNA). Specific agents may also target the DNA damage machinery and DDR directly. For example, chloroquine has been demonstrated in animal models to reduce atherosclerosis through a p53-dependent ataxia-telangiectasia mutated (ATM) signaling pathway [84]. Similarly, pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor agonist, can increase telomerase activity, TRF-2 expression, and phosphorylation of Akt and reduce the expression of the senescence markers p16, cell-cycle checkpoint kinase 2, and p53 [85].

Currently, it is debatable whether telomere length and telomerase are targets in atherosclerosis. As described above, although atherosclerosis is associated with telomere shortening in multiple cell types, apart from VSMCs [56] there is a paucity of evidence to demonstrate that shortening occurs to critical lengths that impair function. There is also only a little evidence [83] to show that the telomere shortening *in vivo* makes leukocytes proatherosclerotic. Furthermore, there is minimal evidence to suggest that telomere shortening initiates atherosclerosis rather than being a feature of advanced plaques. Although the lifespan of VSMCs and ECs can be extended by ectopic expression of telomerase, it is not clear if this is due to effects only on telomere length, and the fact that plaque VSMCs cannot be extended indefinitely indicates that plaque VSMCs have other causes for their senescence [56]. In addition, as described above, the mouse studies of telomerase manipulation in atherosclerosis are contradictory. Finally, and most importantly, increasing telomerase expression systemically has considerable risks. Agents that inhibit telomerase are being developed for cancer, [86] indicating that augmenting telomerase has the potential to be carcinogenic and can add the undesirability of uncontrolled proliferation of VSMCs. Therefore, much more research must be undertaken in this area before manipulation of telomere length or telomerase activity as a primary mode of action could be considered for therapeutics in atherosclerosis, although agents that indirectly promote telomere stability in cells on the vessel wall may still be beneficial.

In addition to more specific mechanisms, a number of currently available drugs and compounds are likely to delay premature aging as part of their mechanisms of action through changes in ROS and oxidative DNA damage. Examples of these include antioxidants, statins, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs). Dietary manipulation and augmentation of sirtuin activity also have potential to reduce vascular aging, cellular senescence, and atherosclerosis.

Expression of naturally occurring antioxidants including ferritin and glutathione are reduced with age and in atherosclerosis [87, 88]. Coupled with evidence of increased ROS in atherosclerosis and the demonstration that ROS promote premature aging, this has resulted in intensive study of the use of antioxidants to prevent cardiovascular diseases and aging. However, although antioxidants have been demonstrated to have significant antiatherosclerosis effects *in vitro* and in animal models, their efficacy in humans is questionable. For example, Vitamin E can reduce the uptake of oxLDL by macrophages and inhibit the subsequent inflammatory responses that stimulate atherosclerosis development [89, 90]. Also, antioxidants can modulate epigenetic patterns through regulating levels of methyl donors and methyltransferase inhibitors [91]. However, there is now extensive evidence indicating that supplementing dietary antioxidants has no significant effect on reducing cardiovascular risk [92, 93].

Although there may be many reasons why antioxidants might not reduce atherosclerosis, the therapeutic failure of dietary supplementation has stimulated interest in enhancing natural antioxidant pathways. For example, overexpression of nuclear factor E2 — related factor-2 (Nrf2), a key transcription factor orchestrating antioxidant and cytoprotective responses, in VSMCs and ECs reduces oxidative stress and attenuates inflammatory responses [94, 95]. Nrf2 activators such as Protandim can increase the production of multiple antioxidant enzymes [96]. In contrast, Nrf2 knockout mice develop smaller atherosclerotic plaques with improved arterial stiffness, regardless of increased serum cholesterol and lipid oxidation [97]. This phenotype is achieved, at least in part, through downregulation of the CD36 receptor required for oxLDL uptake by macrophages, which reduces macrophage apoptosis and the subsequent inflammatory responses. These findings demonstrate that Nrf2 mediates multiple pathways independent of its antioxidant effects, and more studies are re-

quired before using Nrf2 as a therapeutic option for atherosclerosis [125–135].

The hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) reduce cholesterol synthesis and hence reduce atherogenesis, the progression of established plaques, and cardiovascular risk. Although their major effect may be via cholesterol reduction, statins have multiple effects that are not necessarily associated with their primary mechanism, including improved endothelial function and reduced inflammation responses. More specifically, statins target mechanisms inducing premature aging, leading to enhanced telomere protection through upregulating TRF2 [100], decreased DNA damage by accelerating DNA damage repair [73, 101], and suppressing oxidative stress in part by increasing antioxidant defenses [102]. Statins can also delay VSMC replicative senescence and reduce markers of DNA damage *in vivo* in atherosclerosis [73].

Angiotensin II increases ROS and promotes oxidative DNA damage, promoting senescence through telomeric and nontelomeric DNA damage [103]. Whereas ACE inhibitors/ARBs have multiple cardiovascular effects, they can also reduce oxidative stress and subsequent DNA damage. At present, it is not known whether these drugs reduce premature aging *in vivo* and whether this is an important mode of their action. However, bradykinin, a hormone that mediates some of the vasoprotective effects of ACE inhibitors, protects ECs from superoxide-induced senescence through bradykinin B2 receptor-mediated and NO-mediated inhibition of DNA damage [104].

Nutritional status and diet are associated with age-related vascular changes and with atherosclerosis [105]. In particular, caloric restriction (CR) is a common method to manipulate diet and the beneficial effects of CR on vessel aging have been proven in animal models [106, 116, 107], including preservation of matrix components within the vessel wall [108], improving EC function through augmenting NO generation [109], reducing sensitivity to oxLDL [110], reducing oxidative stress by upregulating antioxidants and protecting mitochondria function [109, 111], and inhibiting inflammation [112]. Although CR may be inappropriate in many patients, drugs and dietary supplements that mimic CR effects without affecting nutritional balance may offer a wider therapeutic option.

Sirtuins (SIRT1–7) are a family of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)⁺-dependent deacetylases and adenosine diphosphate-ribose transferases that may be partially responsible

for the age-delaying effects of CR. Sirtuins have been reviewed as part of this series [113]; therefore only limited discussion is provided here, focusing on SIRT1, the most well-studied member. CR increases SIRT1 in some experimental models, leading to improved endothelial function [107, 116] while knocking down SIRT1 interferes with the CR-mediated antioxidant and anti-inflammatory vascular effects [112]. Similar to CR, overexpression of SIRT1 in the endothelium can improve vascular stiffness and attenuate the development of atherosclerosis [114], probably by activating endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and promoting NO production [114, 115] and preventing EC senescence [117]. Indeed, SIRT deacetylation of eNOS may contribute to the atheroprotective effects of laminar stress [118]. SIRT1 in hematopoietic cells also prevents foam cell formation and reduces atherosclerosis [119]. The agent Resveratrol, which can increase SIRT1 expression, reduces EC apoptosis and increases aortic elasticity in aged rodents [120], although how much of this effect is due to SIRT1 is unclear. Moreover, other sirtuin members, such as SIRT3–5, as sensors of nutritional status may be protective in vascular system, regulating the cellular response to stress, energy production, apoptosis, and ROS production [98, 99].

CONCLUSIONS

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the inner wall of large- and medium-sized arteries. Its basic pathogenic mechanisms are inflammation and oxidative stress involving interactions with multiple genetic, epigenetic and environmental factors. The LDL-c and its oxidative modified forms contribute to multiple stages of atherosclerotic plaque development through production of inflammatory cytokines. Understanding of pathogenic role of genetics, epigenetics, inflammatory and immune mechanisms in atherosclerosis at molecular level may be attractive targets for disease prevention and/or treatment.

The normal vascular aging and atherosclerosis are associated with cellular senescence. Cellular senescence impairs cell proliferation resulting in irreversible growth arrest and impairs survival, due to an accumulation of nuclear and mitochondrial DNA damage, increased proinflammatory state and ROS. Both cellular senescence and vascular aging are associated with increased expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules further pro-

moting inflammation and also affect the synthesis and maintenance of extracellular matrix proteins. Aging can be identified by both structural changes and by a number of senescence-associated biomarkers. Advanced atherosclerosis is likely to manifest irreversible changes, prevention of accelerated cell aging becomes a major therapeutic opportunity. Understanding the mechanisms contributing to such changes is therefore crucial for both the prevention and the development of treatment for atherosclerosis and other age-related diseases.

During the last few years, we are witnessing an increased burden of atherosclerotic disease that contributes to CVD risk, which is becoming a global epidemic. The study of cellular and molecular biology mechanisms of atherosclerosis has provided remarkable insights into the processes that lead to atheroma development and the clinical manifestations of this disease. Knowledge and continued research about the functions of non-coding RNAs in plaque development have improved, showing that miRNAs and lncRNAs alter the transcription of genes implicated in atherosclerosis. In addition, microbiota have been linked to the development of atherosclerosis by identifying microbial ecosystems residing in different habitats of the human body that contribute to metabolic and cardiovascular disorders. The role of microbiota in atherosclerosis development is supported by increasing mechanistic evidence; however, further studies are needed to understand the contribution of microbiota to atherosclerosis. Finally, the importance of analyzing sex-specific differences as risk factors associated with atherosclerosis is important for individualized risk-management strategies to prevent the development and progression of atherosclerosis. The progress in understanding the mechanisms that lead to atherosclerosis development will surely provide therapies to address the unacceptable burden of persistent risk and will ultimately improve the diagnosis and prognosis of the disease.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение 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 работ.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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 / REFERENCES

- Lorkowski S., Cullen P. Atherosclerosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Encycl Life Sci.* 2007;2007:1–11.
- Aziz M., Yadav K. Pathogenesis of atherosclerosis a review. *Med Clin Rev.* 2016;2(3):1–6.
- Helkin A., Stein J.J., Lin S. et al. Dyslipidemia part 1 — review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vasc Endovascular Surg.* 2016;50(2):107–118.
- Eckardstein A. Atherosclerosis: diet and drugs. *The American Journal of the Medical Sciences.* Vol. 258. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005.
- Nus M., Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(11):1217–1237.
- Tulenko T.N., Sumner A.E. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(6):638–649.
- Cockburn A., Barraco R.A., Reyman T.A. et al. Autopsy of an Egyptian mummy. *Science.* 1975;187(4182):1155LP–1160.
- Ruffer M.A. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 B.C.—525 A.D.). *J Pathol Bacteriol.* 1911;15(4):453–462.
- Fishbein M.C., Fishbein G.A. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(6):335–342.
- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;1685–1695. DOI: 10.1056/NEJMra043430.
- Di Raimondo T.A., Di Sciacca D., Pecoraro R. et al. Arterial stiffness and ischemic stroke in subjects with and without metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2012;225(1):216–219.
- WHO. 2017. Cardiovascular diseases (2017). World Health Organization. [cited 2017 Jul 12]. Available at: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (accessed: 11.01.2025).
- Yusuf S., Reddy S., Ôunpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases, part I. *Circulation.* 2001;27:2746–2753.
- Lara-Guzmán O.J., Gil-Izquierdo Á., Medina S. et al. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages. *Redox Biol.* 2018;15(2017):1–11.
- Liu W., Yin Y., Zhou Z. et al. OxLDL-induced IL-1β secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation. *Inflammation Res.* 2013;63(1):33–43.
- Lusis A.J. Genetics of Atherosclerosis. *Trends Genet.* 2012;28(6):267–275.
- Reschen M.E., Lin D., Chalisey A. et al. Genetic and environmental risk factors for atherosclerosis regulate transcription of phosphatase and actin regulating gene PHACTR1. *Atherosclerosis.* 2016;250:95–105.
- Patel K., Strong A., Tohyama J. et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116(5):789–796.
- Sakakura K., Nakano M., Otsuka F. et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22(6):399–411.
- Zeller I., Srivastava S. Macrophage functions in atherosclerosis. *Circ Res.* 2014;115(12):e83–e85.
- Randolph G.J. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis. *Circ Res.* 2014;114(11):1757–1771.
- Hai Z., Zuo W. Aberrant DNA methylation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2016;456:69–74.
- Afanas'ev I. Mechanisms of superoxide signaling in epigenetic processes: relation to aging and cancer. *Aging Dis.* 2015;6(3):216–227.
- O'Hagan H.M., Wang W., Sen S. et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1 and polycomb members to promoter CpG Islands. *Cancer Cell.* 2011;20(5):1–23.
- Weitzman S.A., Turk P.W., Milkowski D.H. et al. Free radical adducts induce alterations in DNA cytosine methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(4):1261–1264.
- Greiβel A., Culmes M., Burgkart R. et al. Histone acetylation and methylation significantly change with severity of atherosclerosis in human carotid plaques. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(2):79–86.
- Allahverdian S., Chehroudi A.C., McManus B.M., Abraham T., Francis G.A. Contribution of Intimal Smooth Muscle Cells to Cholesterol Accumulation and Macrophage-Like Cells in Human Atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129:1551–1559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015.
- Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546–549. DOI: 10.1161/hc0502.104540.

29. Gimbrone M.A., Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
30. Chen J.-Y., Ye Z.-X., Wang X.-F., Chang J., Yang M.-W., Zhong H., Hong F.-F., Yang S.-L. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018;97:423–428. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.122.
31. Lusis A.J. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407:233–241. DOI: 10.1038/35025203.
32. Louis S.F., Zahradka P. Vascular smooth muscle cell motility: From migration to invasion. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010;15:e75–e85.
33. Gonzalez L., Trigatti B.L. Macrophage Apoptosis and Necrotic Core Development in Atherosclerosis: A Rapidly Advancing Field with Clinical Relevance to Imaging and Therapy. *Can. J. Cardiol.* 2017;33:303–312. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.010.
34. Lomashvili K.A., Cobbs S., Hennigar R.A., Hardcastle K.I., O'Neill W.C. Phosphate-Induced Vascular Calcification: Role of Pyrophosphate and Osteopontin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15:1392–1401. DOI: 10.1097/01.ASN.0000128955.83129.9C.
35. Pugliese G., Iacobini C., Fantauzzi C.B., Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis.* 2015;238:220–230. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
36. Farhat N., Thorin-Trescases N., Voghel G., Villeneuve L., Mamarbachi M., Perrault L.P., Carrier M., Thorin E. Stress-induced senescence predominates in endothelial cells isolated from atherosclerotic chronic smokers. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86:761–769.
37. Niemann B., Chen Y., Teschner M., Li L., Silber R.E., Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:577–585.
38. Bolton E., Rajkumar C. The ageing cardiovascular system. *Rev Clinical Gerontol.* 2010;21:99–109.
39. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J., Robinson M., Herderick E.E., Cornhill J.F., Guo S.Y., Liu T.H., Ou D.Y., O'Rourke M. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol.* 1991;139:1119–1129.
40. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1–13.
41. Ziemann S., Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail.* 2004;10:144–149.
42. Astrand H., Stalhand J., Karlsson J., Karlsson M., Sonesson B., Lanne T. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex. *J Appl Physiol.* 2011;110:176–187..
43. Franklin S.S., Gustin W.T., Wong N.D., Larson M.G., Weber M.A., Kannel W.B., Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308–315.
44. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q., Spinetti G., Pintus G., Monticone R., Kolodgie F.D., Virmani R., Lakatta E.G. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension.* 2007;50:219–227.
45. Hashimoto M., Ishinaga Y., Honda M., Ohoka M., Morioka S., Moriyama K. Age-related increase in the uptake of acetylated low density lipoprotein into cultured endothelial cells from rat aorta. *Exp Gerontol.* 1991;26:397–406.
46. Olive M., Harten I., Mitchell R. et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30:2301–2309.
47. Varga R., Eriksson M., Erdos M.R. et al. Progressive vascular smooth muscle cell defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:3250–3255.
48. Massip L., Garand C., Turaga R.V., Deschenes F., Thorin E., Lebel M. Increased insulin, triglycerides, reactive oxygen species, and cardiac fibrosis in mice with a mutation in the helicase domain of the Werner syndrome gene homologue. *Exp Gerontol.* 2006;41:157–168.
49. Stemerman M., Weinstein R., Rowe J., Maciag T., Fuhro R., Gardner R. Vascular smooth muscle cell growth kinetics in vivo in aged rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79:3863–3866.
50. Hariri R.J., Hajjar D.P., Coletti D., Alonso D.R., Weksler M.E., Rabellino E. Aging and arteriosclerosis: cell cycle kinetics of young and old arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol.* 1988;131:132–136.
51. Lutgens E., de Muinck E.D., Kitslaar P.J., Tordoir J.H., Wellens H.J., Daemen M.J. Biphasic pattern of cell turnover characterizes the progression from fatty streaks to ruptured human atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res.* 1999;41:473–479.
52. Moon S.K., Cha B.Y., Kim C.H. In vitro cellular aging is associated with enhanced proliferative capacity, G1 cell cycle modulation, and matrix metalloproteinase-9 regulation in mouse aortic smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys.* 2003;418:39–48.
53. O'Brien E.R., Alpers C.E., Stewart D.K., Ferguson M., Tran N., Gordon D., Benditt E.P., Hinohara T., Simpson J.B., Schwartz S.M. Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue: implications for antiproliferative therapy. *Circ Res.* 1993;73:223–231.
54. Bennett M.R., Evan G.I., Schwartz S.M. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from

- normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1995;95: 2266–2274.
55. Patel V.A., Zhang Q.J., Siddle K., Soos M.A., Goddard M., Weissberg P.L., Bennett M.R. Defect in insulin-like growth factor-1 survival mechanism in atherosclerotic plaque-derived vascular smooth muscle cells is mediated by reduced surface binding and signaling. *Circ Res.* 2001;88:895–902.
 56. Matthews C., Gorenne I., Scott S., Figg N., Kirkpatrick P., Ritchie A., Goddard M., Bennett M. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res.* 2006;99:156–164.
 57. O'Sullivan M., Scott S.D., McCarthy N., Figg N., Shapiro L.M., Kirkpatrick P., Bennett M.R. Differential cyclin E expression in human in-stent stenosis smooth muscle cells identifies targets for selective anti-restenosis therapy. *Cardiovasc Res.* 2003;60:673–683.
 58. Bennett M.R., Macdonald K., Chan S.W., Boyle J.J., Weissberg P.L. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 1998;82:704–712.
 59. Edelberg J.M., Tang L., Hattori K., Lyden D., Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function. *Circ Res.* 2002;90:E89–E93.
 60. Xu Q., Wang J., He J., Zhou M., Adi J., Webster K.A., Yu H. Impaired CXCR4 expression and cell engraftment of bone marrow-derived cells from aged atherogenic mice. *Atherosclerosis.* 2011;219:92–99.
 61. Bentzon J.F., Weile C., Sondergaard C.S., Hindkjaer J., Kassem M., Falk E. Smooth muscle cells in atherosclerosis originate from the local vessel wall and not circulating progenitor cells in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2696–2702.
 62. Hagensen M.K., Raarup M.K., Mortensen M.B., Thim T., Nyengaard J.R., Falk E., Bentzon J.F. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to regeneration of endothelium after murine arterial injury. *Cardiovasc Res.* 2012;93:223–231.
 63. Hagensen M.K., Shim J., Thim T., Falk E., Bentzon J.F. Circulating endothelial progenitor cells do not contribute to plaque endothelium in murine atherosclerosis. *Circulation.* 2010;121:898–905.
 64. Heiss C., Keymel S., Niesler U., Ziemann J., Kelm M., Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1441–1448.
 65. Shao H., Xu Q., Wu Q., Ma Q., Salgueiro L., Wang J., Eton D., Webster K.A., Yu H. Defective CXCR4 expression in aged bone marrow cells impairs vascular regeneration. *J Cell Mol Med.* 2011;15:2046–2056.
 66. Bosch-Marce M., Okuyama H., Wesley J.B. et al. Effects of aging and hypoxia-inducible factor-1 activity on angiogenic cell mobilization and recovery of perfusion after limb ischemia. *Circ Res.* 2007;101:1310–1318.
 67. Chang E.I., Loh S.A., Ceradini D.J., Chang E.I., Lin S.E., Bastidas N., Aarabi S., Chan D.A., Freedman M.L., Giaccia A.J., Gurtner G.C. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization during ischemia. *Circulation.* 2007;116:2818–2829.
 68. Zhang Y., Herbert B.S., Rajashekhar G., Ingram D.A., Yoder M.C., Clauss M., Rehman J. Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor-alpha via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *FASEB J.* 2009;23:1358–1365.
 69. Carracedo J., Merino A., Briceno C., Soriano S., Buentia P., Calleros L., Rodriguez M., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R. Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2011;25:1314–1322.
 70. Botto N., Rizza A., Colombo M.G., Mazzone A.M., Manfredi S., Masetti S., Clerico A., Biagini A., Andreassi M.G. Evidence for DNA damage in patients with coronary artery disease. *Mutat Res.* 2001;493:23–30.
 71. Martinet W., Knaapen M.W., De Meyer G.R., Herman A.G., Kockx M.M. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2002;106:927–932.
 72. Botto N., Berti S., Manfredi S., Al-Jabri A., Federici C., Clerico A., Ciofini E., Biagini A., Andreassi M.G. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutat Res.* 2005;570:81–88.
 73. Mahmoudi M., Gorenne I., Mercer J., Figg N., Littlewood T., Bennett M. Statins use a novel Nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 2008;103:717–725.
 74. Gray K., Bennett M. Role of DNA damage in atherosclerosis: bystander or participant? *Biochem Pharmacol.* 2011;82:693–700.
 75. Wagner M., Hampel B., Bernhard D., Hala M., Zwerschke W., Jansen-Durr P. Replicative senescence of human endothelial cells in vitro involves G1 arrest, polyploidization and senescence-associated apoptosis. *Exp Gerontol.* 2001;36:1327–1347.
 76. Asai K., Kudej R.K., Shen Y.T., Yang G.P., Takagi G., Kudej A.B., Geng Y.J., Sato N., Nazareno J.B., Vatner D.E., Natividad F., Bishop S.P., Vatner S.F. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1493–1499.
 77. Shi Q., Aida K., Vandeberg J.L., Wang X.L. Passage-dependent changes in baboon endothelial cells—relevance to in vitro aging. *DNA Cell Biol.* 2004;23:502–509.

78. Khaidakov M., Wang X., Mehta J.L. Potential involvement of LOX-1 in functional consequences of endothelial senescence. *PLoS One*. 2011;6:e20964.
79. Sato I., Morita I., Kaji K., Ikeda M., Nagao M., Murota S. Reduction of nitric oxide producing activity associated with *in vitro* aging in cultured human umbilical vein endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195:1070–1076.
80. Donato A.J., Gano L.B., Eskurza I., Silver A.E., Gates P.E., Jablonski K., Seals D.R. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H425–H432.
81. Zhou X., Perez F., Han K., Jurivich D.A. Clonal senescence alters endothelial ICAM-1 function. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:779–785.
82. Song Y., Shen H., Schenten D., Shan P., Lee P.J., Goldstein D.R. Aging enhances the basal production of IL-6 and CCL2 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:103–109.
83. Calvert P.A., Liew T.V., Gorenne I. et al. Leukocyte telomere length is associated with high-risk plaques on virtual histology intravascular ultrasound and increased proinflammatory activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2157–2164.
84. Razani B., Feng C., Semenkovich C.F. p53 is required for chloroquine-induced atheroprotection but not insulin sensitization. *J Lipid Res*. 2010;51:1738–1746.
85. Werner C., Gensch C., Poss J., Haendeler J., Bohm M., Laufs U. Pioglitazone activates aortic telomerase and prevents stress-induced endothelial apoptosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:23–34.
86. Harley C.B. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:167–179.
87. Hoen P.A., Van der Lans C.A., Van Eck M., Bijsterbosch M.K., Van Berkel T.J., Twisk J. Aorta of ApoE-deficient mice responds to atherogenic stimuli by a prelesional increase and subsequent decrease in the expression of antioxidant enzymes. *Circ Res*. 2003;93:262–269.
88. Collins A.R., Lyon C.J., Xia X., Liu J.Z., Tangirala R.K., Yin F., Boyadjian R., Bikineyeva A., Pratico D., Harrison D.G., Hsueh W.A. Age-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate antioxidant genes. *Circ Res*. 2009;104:e42–e54.
89. Fuhrman B., Volkova N., Aviram M. Oxidative stress increases the expression of the CD36 scavenger receptor and the cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein in macrophages from atherosclerotic mice: protective role of antioxidants and of paraoxonase. *Atherosclerosis*. 2002;161:307–316.
90. Ricciarelli R., Zingg J.M., Azzi A. Vitamin E reduces the uptake of oxidized LDL by inhibiting CD36 scavenger receptor expression in cultured aortic smooth muscle cells. *Circulation*. 2000;102:82–87.
91. Park L.K., Friso S., Choi S.W. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:75–83.
92. Yusuf S., Dagenais G., Pogue J., Bosch J., Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:154–160.
93. Cook N.R., Albert C.M., Gaziano J.M., Zaharris E., MacFadyen J., Danielson E., Buring J.E., Manson J.E. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1610–1618.
94. Chen X.L., Dodd G., Thomas S., Zhang X., Wasserman M.A., Rovin B.H., Kunsch C. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1862–H1870.
95. Levenon A.L., Inkala M., Heikura T., Jauhiainen S., Jyrkkanen H.K., Kansanen E., Maatta K., Romppanen E., Turunen P., Rutanen J., Yla-Herttua S. Nrf2 gene transfer induces antioxidant enzymes and suppresses smooth muscle cell growth *in vitro* and reduces oxidative stress in rabbit aorta *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:741–747.
96. Velmurugan K., Alam J., McCord J.M., Pugazhenth S. Synergistic induction of heme oxygenase-1 by the components of the antioxidant supplement Protandim. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:430–440.
97. Sussan T.E., Jun J., Thimmulappa R., Bedja D., Antero M., Gabrielson K.L., Polotsky V.Y., Biswal S. Disruption of Nrf2, a key inducer of antioxidant defenses, attenuates ApoE-mediated atherosclerosis in mice. *PLoS One*. 2008;3:e3791.
98. Huang J.Y., Hirschey M.D., Shimazu T., Ho L., Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804:1645–1651.
99. Verdin E., Hirschey M.D., Finley L.W., Haigis M.C. Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem Sci*. 2010;35:669–675.
100. Spyridopoulos I., Haendeler J., Urbich C., Brumendorf T.H., Oh H., Schneider M.D., Zeiher A.M., Dimmeler S. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2004;110:3136–3142.
101. Pernice F., Floccari F., Caccamo C., Belghity N., Mantuano S., Pacile M.E., Romeo A., Nostro L., Barilla A., Crasci E., Frisina N., Buemi M. Chromosomal damage and atherosclerosis: a protective effect from simvastatin. *Eur J Pharmacol*. 2006;532:223–229.
102. Schupp N., Schmid U., Heidland A., Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage *in vitro* via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis*. 2008;199:278–287.

103. Herbert K.E., Mistry Y., Hastings R., Poolman T., Niklason L., Williams B. Angiotensin II-mediated oxidative DNA damage accelerates cellular senescence in cultured human vascular smooth muscle cells via telomere-dependent and independent pathways. *Circ Res*. 2008; 102:201–208.
104. Oeseburg H., Iusuf D., van der Harst P., van Gilst W.H., Henning R.H., Roks A.J. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. *Hypertension*. 2009;53:417–422.
105. Fontana L., Vinciguerra M., Longo V.D. Growth factors, nutrient signaling, and cardiovascular aging. *Circ Res*. 2012;110:1139–1150.
106. Guo Z.M., Yang H., Hamilton M.L., VanRemmen H., Richardson A. Effects of age and food restriction on oxidative DNA damage and antioxidant enzyme activities in the mouse aorta. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1771–1786.
107. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Burekovic I., Barazzoni R., Stebel M., Guarnieri G. Caloric restriction improves endothelial dysfunction during vascular aging: effects on nitric oxide synthase isoforms and oxidative stress in rat aorta. *Exp Gerontol*. 2010;45:848–855.
108. Fornieri C., Taparelli F., Quaglino D., Contri M.B., Davidson J.M., Algeri S., Ronchetti I.P. The effect of caloric restriction on the aortic tissue of aging rats. *Connect Tissue Res*. 1999;40:131–143.
109. Ungvari Z., Parrado-Fernandez C., Csiszar A., de Cabo R. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging. *Circ Res*. 2008;102:519–528.
110. Yang H., Shi M., Story J., Richardson A., Guo Z. Food restriction attenuates age-related increase in the sensitivity of endothelial cells to oxidized lipids. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:316–323.
111. Shinmura K. Cardiovascular protection afforded by caloric restriction: essential role of nitric oxide synthase. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:143–156.
112. Csiszar A., Labinskyy N., Jimenez R., Pinto J.T., Balabh P., Losonczy G., Pearson K.J., de Cabo R., Ungvari Z. Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. *Mech Ageing Dev*. 2009;130:518–527.
113. Oellerich M., Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. *Circ Res*. 2012;110:1238–1251.
114. Zhang Q.J., Wang Z., Chen H.Z., Zhou S., Zheng W., Liu G., Wei Y.S., Cai H., Liu D.P., Liang C.C. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008;80:191–199.
115. Mattagajasingh I., Kim C.S., Naqvi A., Yamamori T., Hoffman T.A., Jung S.B., DeRicco J., Kasuno K., Irani K. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:14855–14860.
116. Rippe C., Lesniewski L., Connell M., LaRocca T., Donato A., Seals D. Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress. *Aging Cell*. 2010;9:304–312.
117. Ota H., Akishita M., Eto M., Iijima K., Kaneki M., Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:571–579.
118. Chen Z., Peng I.C., Cui X., Li Y.S., Chien S., Shyy J.Y. Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:10268–10273.
119. Stein S., Lohmann C., Schafer N., Hofmann J., Rohrer L., Besler C., Rothgiesser K.M., Becher B., Hottiger M.O., Boren J., McBurney M.W., Landmesser U., Luscher T.F., Matter C.M. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010;31:2301–2309.
120. Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N. et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab*. 2008;8:157–168.
121. Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J., Creager M.A. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. 1996;27:849–853.
122. Chung H.Y., Sung B., Jung K.J., Zou Y., Yu B.P. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8:572–581.
123. Dimri G., Lee X., Basile G., Acosta M., Scott G., Roskelley C., Medranos E., Linskens M., Rubelj I., Pereira-Smith O., Peacocke M. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:9363–9367.
124. Minamino T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;105:1541–1544.
125. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kuryanov P.S. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;3(52):37–43.
126. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance*. 2022;10(S3):187–189.
127. Kuchay A.A., Lipin A.N., et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(4):54–64.
128. Kuchay A.A., Lipin A.N. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multilevel infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic

- critical limb ischemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):25–35. DOI: 10.17816/PED626430.
129. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research (St. Petersburg)*. 2024;9(1):33–46. DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005.
130. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (a case report). *Forcipe*. 2022;5(4):29–35.
131. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. *Forcipe*. 2022;5(3):4–14.
132. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Annals of vascular surgery*. 2020;62(68):417–25.
133. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S., Atmadzas K.A., Orlov A.G., Muhammedov H.A. Comparison of clinical outcome of bypass surgery versus below-the-knee angioplasty and stenting in infrapopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(2):50–56. DOI: 10.56871/RBR.2024.50.12.006.
134. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries Regional blood circulation and microcirculation. 2024;23(2):60–66. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66.
135. Kuchay A.A., Lipin A.N. Hybrid interventions on distal sections of the main arteries in extended chronic occlusions of the superficial femoral artery in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2021;2(55):33–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004.

УДК 616.366+616.839-008.6+615.83+537.363+615.847.8
DOI: 10.56871/UTJ.2025.75.69.010

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ДИСКИНЕЗИЕЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

© *Вера Васильевна Кирьянова¹, Галина Анатольевна Сулова¹, Василий Михайлович Сулов¹, Оксана Владимировна Булина¹, Елена Вадимовна Петрова², Антон Юрьевич Крившенко¹, Виктория Юрьевна Плисецкая³, Анастасия Владиславовна Мороз¹*

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

² Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи. 190020, г. Санкт-Петербург, Рижский пр., д. 43

³ Детский санаторий «Солнечное». 197739, г. Санкт-Петербург, п. Солнечное, ул. 2-я Боровая, д. 6

Контактная информация: Оксана Владимировна Булина — к.м.н., доцент кафедры реабилитологии. E-mail: oksanabulina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777> SPIN: 7960-2040

Для цитирования: Кирьянова В.В., Сулова Г.А., Сулов В.М., Булина О.В., Петрова Е.В., Крившенко А.Ю., Плисецкая В.Ю., Мороз А.В. Физические факторы в комплексном лечении соматоформной вегетативной дисфункции у детей с дискинезией желчного пузыря. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):116–129. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.69.010>

Поступила: 23.09.2024

Одобрена: 17.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. В статье рассматривается вопрос формирования соматоформной вегетативной дисфункции (СВД) у больных с дискинезией желчного пузыря. Отмечено, что процесс в большинстве случаев начинается в периоде новорожденности и связано это и с послеродовыми врожденными повреждениями, и с наследственными причинами, а также с последующими заболеваниями. В то же время существуют физические факторы, способные восстановить СВД, а вместе с ней нормализовать работу желчного пузыря. Это и магнитные поля, и постоянный ток, крайне высокочастотная терапия, фотохромотерапия, водолечение. Все это обеспечит работу кишечника и сохранит здоровье в будущем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчный пузырь, соматоформная вегетативная дисфункция, физиотерапия, электрофорез, магнитотерапия, КВЧ-терапия, бальнеолечение

PHYSICAL FACTORS IN COMPLEX TREATMENT OF SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH GALLBLADDER DYSKINESIS

© *Vera V. Kiryanova¹, Galina A. Suslova¹, Vasily M. Suslov¹, Oksana V. Bulina¹, Elena V. Petrova², Anton Yu. Krivshenko¹, Victoria Yu. Plisetskaya³, Anastasiya V. Moroz¹*

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

² Leningrad regional Center for specialized types of medical care. 43 Rizhsky ave., Saint Petersburg 190020 Russian Federation

³ Children's sanatorium "Solnechnoye". 6 2nd Borovaya str., Saint Petersburg Solnechnoye settlement 197739 Russian Federation

Contact information: Oksana V. Bulina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Rehabilitation. E-mail: oksanabulina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777> SPIN: 7960-2040

For citation: Kiryanova VV, Suslova GA, Suslov VM, Bulina OV, Petrova EV, Krivshenko AYU, Plisetskaya VYu, Moroz AV. Physical factors in complex treatment of somatoform autonomic dysfunction in children with gallbladder dyskinesia. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):116–129. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.75.69.010>

Received: 23.09.2024

Revised: 17.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The article examines the issue of the formation of somatoform autonomic dysfunction (SVD) in patients with gallbladder dyskinesia. It is noted that the process in most cases begins in the neonatal period and this is associated with postpartum congenital damage, and with hereditary causes, as well as with subsequent diseases. At the same time, there are physical factors that can restore SVD, and with it normalize the functioning of the gallbladder. These are: magnetic fields, direct current, extremely high frequency therapy, photochromotherapy, hydrotherapy. All this will ensure bowel function and maintain health in the future.

KEYWORDS: gallbladder, somatoform autonomic dysfunction, physiotherapy, electrophoresis, magnetic therapy, ENF therapy, balneotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Соматоформная вегетативная дисфункция (СВД) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением вегетативной регуляции работы внутренних органов, сосудов, обменных процессов (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов дыхания, желез внутренней секреции) в результате первично или вторично возникших морфологических и /или функциональных изменений в вегетативной нервной системе. По данным эпидемиологических исследований, в популяции СВД встречается в 12–25% наблюдений. Причем у девочек она встречается в 2,5 раза чаще, чем у мальчиков. У школьников частота встречаемости СВД 40–60%, а у подростков ее распространение возрастает до 82%. У детей, по сравнению со взрослыми, при нарушении вегетативной регуляции соматические проявления более выражены [1–5].

Причинами являются:

- наследственно-конституциональные факторы с формированием синдрома дезадаптации (астения вегетативной нервной системы), органическое поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы на фоне первичных нейродегенеративных процессов и наследственных нарушений обмена веществ в нервной ткани или на фоне приобретенных заболеваний нервной системы;
- воздействия экзогенных факторов — черепно-мозговая травма, позвоночно-мозговая травма, травма периферической нервной системы, инфекции, психотравмирующие ситуации, алиментарно-токсические факторы, метеорологические факторы;
- воздействия эндогенных факторов — гормональная перестройка, заболевания эндокринно-нервной системы, тяжело протекающие соматические заболевания;
- смешанные факторы [3–6].

Часто причиной СВД, особенно в детском возрасте, становятся заболевания ЖКТ. Так, в монографии С.В. Зайцева «Печень в традиционной китайской медицине» подмечено, что постоянная беспрепятственная циркуляция жизненной энергии Ци в канале Печени и Желчном пузыре не позволяет возникать болезням и является важным фактором поддержания здоровья. Жизненная энергия Ци течет по энергетическим каналам, наполняя все органы и ткани. Если это течение нарушается, возникает застой [1]. В работе С.Б. Бережанской (2016) у 124 новорожденных детей с поражением ЦНС тяжелой степени в периоде новорожденности преобладающими являлись дискинетические нарушения, приводящие к холестазу, в то время как у новорожденных с поражением ЦНС средней степени тяжести доминировал гипотонический тип дискинезии [2]. При динамическом наблюдении установлена возрастная динамика функциональных нарушений желчевыведения. К трем годам дискинетические нарушения более чем у половины детей обеих групп были обусловлены гипертонией сфинктеров желчевыведительной системы (64,7 и 64,5%) [2].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) представляют собой уникальную аномалию развития организма человека, характеризующуюся высокой частотой выявляемости, недостаточной изученностью ряда звеньев патогенеза, прогрессивностью течения, полиорганностью поражения, неоднозначной клинической симптоматикой, отсутствием четких диагностических критериев и методов лечения, возможностью инвалидизации в молодом возрасте [3–5]. Частота выявления НДСТ достаточно велика: от 26 до 80%, в зависимости от группы исследования [4, 6]. По данным Г.И. Нечаевой и соавт., от 74 до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки дисплазий соединительной ткани (ДСТ). Вегетативная дисфункция у больных с дисплазией носит конституциональный

характер с опосредованным влиянием гипоталамуса на синтез коллагена [6].

Из всех органов ЖКТ желчный пузырь — самый незаметный орган, несмотря на то что он определяет формирование и течение многих заболеваний человека, а по существу является «дирижером» желудочно-кишечного тракта [7–13].

Цель нашей работы — обосновать применение физических факторов в комплексном лечении СВД у детей с дискинезией желчного пузыря.

Желчный пузырь, как правило, по форме представляет собой мешок, вмещающий в среднем 30–70 мл жидкости. Реже встречается коническая форма этого органа. Стенка желчного пузыря легко растяжима, он может вмещать до 200 мл желчи. Размеры желчного пузыря: длина — 6–10 см, ширина — 2,5–4 см. Желчь — это продукт секреции печеночных клеток, щелочной реакции, золотисто-желтой окраски, изотоничный плазме крови. Состав желчи: минеральные вещества, желчные кислоты, пигмент, холестерин, муцин и др. Секреция желчи идет непрерывно в течение суток. У здорового человека в сутки выделяется 500–1200 мл желчи, в среднем 10,5–11,0 мл/кг массы тела. Желчь синтезируется в клетках печени — гепатоцитах. Они объединяются в более крупные дольки. Внутри долек проходят желчные капилляры и мелкие протоки, по которым образовавшаяся желчь движется к более крупным протокам (правому и левому долевым протокам). Из них секрет направляется к общему печеночному протоку в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку. Вместе с протоками желчный пузырь образует билиарную систему [7, 8].

Желчь выполняет регуляторную роль, являясь стимулятором желчеобразования, желчевыведения, моторной и секреторной деятельности тонкой кишки, пролиферации и слущивания эпителиоцитов (энтероцитов). Она принимает участие в нейтрализации соляной кислоты и пепсина, поддерживает оптимальный pH в кишечнике для эффективного пищеварения, активации кишечных и панкреатических ферментов, фиксации энзимов на ворсинках, эмульгировании жиров, участвует в процессах всасывания жирных кислот, каротина. Также расщепленные жиры переносят жирорастворимые витамины: А, D, Е, К. Сокращение желчного пузыря происходит под действием гормона холецистокинина. Холецистокинин (панкреозимин) — нейро-

пептидный гормон, вырабатываемый клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимальным отделом тощей кишки. Стимуляторы образования холецистокинина — соляная кислота и жирные кислоты. В тонкой кишке выявлены три молекулярные формы холецистокинина (ХК), различающиеся по числу аминокислотных остатков, — ХК-8, ХК-12, ХК-33. На долю ХК-8 приходится 60–70% состава. Последовательность аминокислотных остатков в холецистокиnine представлена следующим образом: лизин, аланин, пролин, глицин, аргинин, серин, метионин.

Холецистокинин выступает регулятором поведенческих физиологических актов. Обладает свойствами антидепрессантов, имеет отношение к эмоциям страха и патогенезу шизофрении. Влияет на пищевое поведение человека, вызывает чувство сытости и контролирует аппетит. Он вызывает также сокращение гладких мышц желчного пузыря и его опорожнение в двенадцатиперстную кишку, стимулирует расслабление сфинктера Одди, увеличивает ток печеночной желчи, повышает панкреатическую секрецию, снижает давление в билиарной системе, вызывает сокращение привратника желудка [14]. Антиурохолецистокинин образуется в слизистой оболочке желчного пузыря и пузырного протока и является антагонистом холецистокинина и урохолецистокинина. Атропин снижает реакцию желчного пузыря на холецистокинин; секретин, мотилин стимулируют сокращение желчного пузыря; соматостатин ингибирует сокращение желчного пузыря. Выделение холецистокинина происходит под действием пищи. При попадании пищи в двенадцатиперстную кишку возникает выброс холецистокинина, желчный пузырь сокращается, а сфинктер Одди расслабляется. Желчь выделяется в двенадцатиперстную кишку. Весь этот процесс зависит от состояния и тонуса мускулатуры желчного пузыря, сфинктера и характера пищи. Наибольшее количество желчи выводится при употреблении жиров [9, 10, 14].

Кроме того, желчь обеспечивает стимулирование холереза в печени, экскрецию лекарственных, токсических веществ, ядов и др. Холерез занимает 3-е место среди заболеваний и патологии пищеварительного тракта [8]. Ему подвержены люди пенсионного возраста, женщины старше 40 лет, беременные, офисные работники и школьники (долгое ограничение в движении и неправильная поза за рабочим столом). Холестаз может повлечь за собой не только нарушение функции ЖКТ,

но и серьезные заболевания, связанные с патологией обмена веществ: авитаминоз, остеопороз, желудочно-кишечные заболевания, холецистит, цирроз печени, сахарный диабет. Желчь — высококонцентрированный секрет, и если она находится долго в неподвижном состоянии, начинает формироваться осадок, сначала в виде хлопьев, а затем образуются камни [8, 15].

Функциями желчного пузыря являются: резервуарная; сократительная (двигательная), концентрационная; абсорбционная (аминокислоты, альбумин, неорганические вещества); секреторная (слизь, ферменты, электролиты); гормональная (антихолецистокинин); ограничение во времени действия холецистокинина и наступающие в межпищеварительный период расслабление желчного пузыря и повышение тонуса сфинктера Одди; регуляция и поддержание оптимального уровня давления желчи в желчных путях [10, 12, 14].

В иннервации желчного пузыря участвуют блуждающий нерв (сокращение желчного пузыря) и симпатическая нервная система — боковые рога спинного мозга Th₇–Th₁₂ (расслабление желчного пузыря). Вегетативная нервная система является частью периферической нервной системы, то есть нервов, отходящих от головного и спинного мозга. Вегетативная система контролирует все непроизвольные процессы внутри организма. Три ее отдела — симпатическая система (борьба или бегство), парасимпатическая система (отдых и переваривание) и энтеральная система (пищеварение). Эфферентные вегетативные нервы в парасимпатической и симпатической системах имеют двухнервную систему с ганглиями, которые передают сигнал между ними. Первый нерв является «преганглионарным», а второй — «постганглионарным».

Энтеральная нервная система не использует ту же серию двух нейронов, что и остальная часть вегетативной нервной системы. Она имеет свои собственные сенсорные нейроны. Энтеральные нервные волокна образуют сложную сеть по всему пищеварительному тракту. Многие из этих волокон формируют рефлекторные пути, позволяющие быстро регулировать функции пищеварения. Энтеральная система обычно контролирует механизмы пищеварения независимо от остальной нервной системы. Некоторые симпатические и парасимпатические постганглионарные нервы синапсируют на энтеральных нервах, чтобы модулировать функцию пищеварения. Энтеральная нервная система использует раз-

личные нейротрансмиттеры, включая ацетилхолин, оксид азота и серотонин. Расстройства вегетативной нервной системы могут быть следствием генетических факторов или травм головного, спинного мозга или периферических нервов [4–6, 16, 17].

ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Дискинезия (дисфункция) желчных путей — это нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и желчных путей, без анатомических и воспалительных изменений в них, из-за несогласованных, недостаточных или чрезмерных сокращений желчного пузыря и сфинктеров Одди (сфинктер большого дуоденального сосочка), Люткенса (сфинктер в шейке желчного пузыря) и Миррици (сфинктер при слиянии правого и левого печеночных протоков). Принято различать первичные и вторичные дисфункциональные расстройства. Независимо от данного разделения все дисфункциональные расстройства желчевыводящих путей имеют в своей основе моторные расстройства билиарного тракта — дискинезию. Именно под этим наименованием данная патология уже много десятилетий пристально изучается гастроэнтерологами в нашей стране [10, 12].

В основе механизма развития заболевания лежит неправильная координация работы билиарной системы из-за расстройства моторной функции при перегоне желчи. В раннем детстве причинами дискинезии, как уже указывалось, являются: различные поражения центральной нервной системы во время внутриутробного развития или родов (гипоксия плода, родовые травмы, внутриутробная асфиксия и т.д.), врожденные аномалии развития органов желудочно-кишечной системы при ДСТ (дисплазии соединительной ткани), дисхолия желчного пузыря, при которой видоизменяется состав желчи, инфицирование ребенка в пренатальный период [3–6].

Причинами дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) у детей после рождения становятся инфекционные заболевания печени и ЖКТ (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, сальмонеллез, дизентерия), паразитарные поражения организма, хронические воспалительные процессы в организме (гайморит, синусит и т.п.). В подростковом возрасте ДЖВП может манифестировать на фоне СВД, частых неврозов, интенсивных физических и умственных нагрузок. Первичными факторами также могут стать изменения

гладкомышечных клеток желчного пузыря, снижение чувствительности к нейрогуморальным стимулам, дискоординация желчного пузыря и пузырного протока; увеличенное сопротивление пузырного протока. Вторичными факторами могут стать такие состояния и заболевания, как резекция желудка, наложение анастомозов, ваготомия; системные заболевания: диабет, цирротическая стадия хронических гепатитов, целиакия, миотония, дистрофия; воспалительные заболевания желчного пузыря и наличие конкрементов; гормональные заболевания и состояния: беременность, соматостатинома, терапия соматостатином [9, 10, 12, 14].

По функциональному состоянию выделяют: Римский консенсус. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (СО):

1. E1 Функциональное расстройство желчного пузыря.
2. E2 Функциональное билиарное расстройство СО.
3. E3 Функциональное панкреатическое расстройство СО.

Клинические синдромы: болевой, диспепсический, холестатический, астеновегетативный, нарушение функции желчного пузыря. Наличие болей билиарного типа (приступообразные, в правом подреберье или эпигастрии, не менее 20 минут, в течение 3 месяцев и более, в сочетании с иррадиацией в спину или правую лопатку, возникающих после приема пищи или в ночные часы); тошнота, рвота. Отсутствие структурных изменений билиарной системы: 1) гиперкинетический тип — отсутствуют признаки воспаления желчных путей, повышена двигательная и снижена концентрационная функция желчного пузыря; 2) гипокинетический тип — отсутствуют признаки воспаления желчных путей, снижена двигательная и повышена концентрационная функция желчного пузыря [7–9].

Независимо от этиологии дисфункций, основной целью терапии при функциональных нарушениях билиарного тракта является восстановление нормальных потоков желчи во внепеченочных желчных путях и своевременного ее оттока в двенадцатиперстную кишку [18–20].

Прежде всего, это улучшение нейрогуморальных регуляторных механизмов желчевыделения, устранение дистонии вегетативной нервной системы; устранение патологических рефлексов с мускулатуры желчных путей, желчных протоков и сфинктера, восстановление тонуса желчного пузыря, моторики.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Немедикаментозная терапия включает: правильную организацию труда и отдыха, соблюдение распорядка дня, занятия физической культурой, рациональное питание, психотерапию, водолечение и бальнеотерапию, аппаратную физиотерапию, массаж, иглорефлексотерапию [12, 14].

При всех вариантах СВД показана физическая активность, которая повышает тонус сердечно-сосудистой системы, улучшает микроциркуляцию, нормализует обменные процессы, высокомолекулярные белки, ферменты, гормоны. Даже при симпатикотонии умеренная мышечная активность способствует снижению избытка катехоламинов, улучшая центральную и периферическую гемодинамику. При СВД рекомендованы следующие виды спортивных занятий: оздоровительное плавание, велосипед, спортивная ходьба, виды медленного бега, командно-игровые виды (волейбол, баскетбол и т.д.), коньки, лыжи [10, 14].

Из всех методов физиотерапии предпочтение отдается лекарственному электрофорезу седативных препаратов: рекомендуется по эндоназальной методике использовать 0,5% раствор седуксена (+), 1–2% раствор брома (–), сила тока до 1–2 мА, по ощущению легкого покалывания, в течение 15 минут ежедневно или через день, курс — 10 процедур, повторный курс возможен через 1 месяц. Седуксен блокирует активизирующее влияние ретикулярной формации ствола на кору головного мозга, усиливая процессы торможения в коре головного мозга. Бром проникает через слизистые, альвеолярно-капиллярное русло и гематоэнцефалический барьер, усиливает процессы торможения в коре головного мозга [21].

Электрофорез на воротниковую зону при ваготонии: применяются 3% раствор CaCl_2 (+), 1% раствор кофеина (+), 1% раствор мезатона (+). Сила тока: 5–10 мА, продолжительность процедуры 10–15 минут, ежедневно или через день, курс — 10 процедур [19]. Электрофорез на воротниковую зону — преимущественно при преобладании симпатической нервной системы, назначаются 4% раствор MgSO_4 (+), 2% раствор папаверина (+), 0,5% раствор дибазола (+), 1% раствор эуфиллина (–), 3–5% раствор NaBr . Сила тока 5–10 мА, продолжительность процедуры 10–15 минут, ежедневно или через день, курс — 10 процедур [21].

Гальванический воротник по Щербаку рекомендуется при выраженной астенизации. Опосредованно через шейные симпатические ганглии и вегетативные центры головного мозга нормализуются кровообращение, трофические и рефлекторные процессы. Методика: анод в виде воротника помещается на воротниковую зону; катод — на поясницу. Сила тока: 6 мА; ежедневно увеличивают на 1 мА, доводят до 16 мА. Время процедуры: 6 минут; ежедневно повышают на 1 минуту, доводят до 16 минут. Курс — 10–12 процедур, ежедневно [21].

У детей первых месяцев жизни с перинатальным поражением головного мозга гипоксически-ишемического генеза широко используются методики применения гальванизации, электрофореза магния, лидазы током малой силы (рис. 1, 2).

В исследовании Н.Е. Лосинской (2009) 139 детей были разделены на две основные группы: «А» — 27 детей с функциональными заболеваниями желчевыделительных путей (ФЗ ЖВП) без неврологических отклонений и «Б» — 112 детей с ФЗ ЖВП с последствиями перинатальной патологии ЦНС (ППП ЦНС)

[20]. В исследовании применялась следующая методика: раздвоенный анод, площадью 25 см², помещался на глаза, катод, площадью 48 см², — на уровень шестого-седьмого шейного позвонка; сила тока составляла 0,15–0,25 мА (150–250 мкА); плотность тока 0,0059 мА/см²; продолжительность воздействия 8–10 минут; курс лечения — 8–10 процедур, проводимых ежедневно [22].

Установлено, что применение в комплексе с медикаментозной терапией гальванизации малой силы тока наиболее показано детям с перинатальным поражением головного мозга гипоксически-ишемического генеза при гипорезорбтивных нарушениях [22].

Электрофорез лидазы рекомендован при выраженных клинических проявлениях вегетовисцерального синдрома. Электрофорез магния назначается для наиболее полного купирования гипертензионно-гидроцефального синдрома и ликвидации гипорезорбтивных нарушений. По отдаленным результатам наблюдения после проведенного физиотерапевтического лечения нормализация нейросонографических показателей, указывающих на гипорезорбтивные нарушения, наступает у

«Глазнично-затылочная методика / Orbito-occipital technique»



Рис. 1. Методика гальванизации и лекарственного электрофореза

Fig. 1. Galvanization and medicinal electrophoresis technique

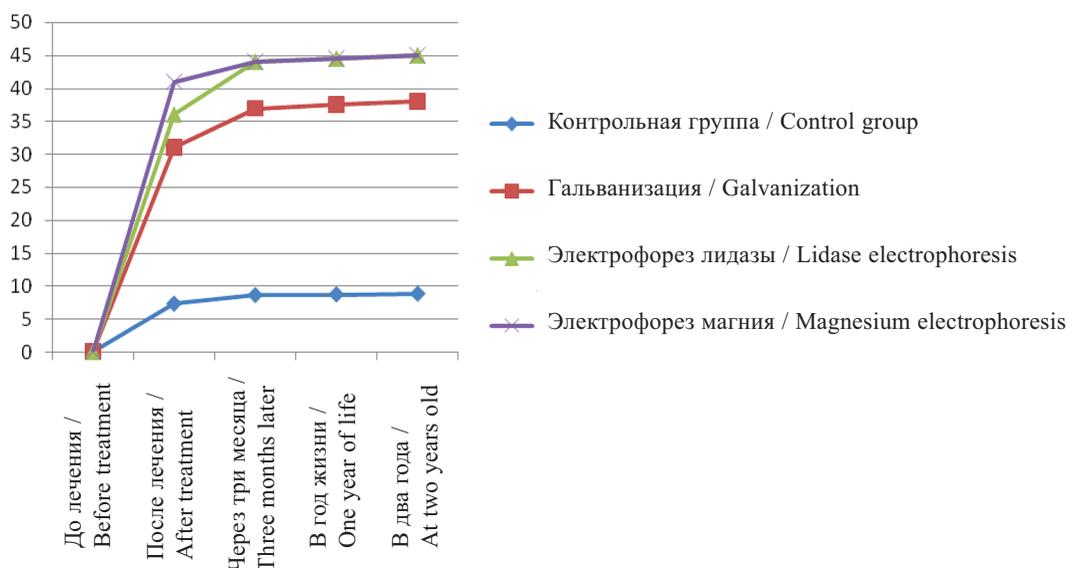


Рис. 2. Интегральная оценка динамики НСГ показателей после курса физиотерапевтического лечения

Fig. 2. Integral assessment of the dynamics of NSG indicators after a course of physiotherapeutic treatment

всех детей на первом году жизни. При медикаментозном лечении указанные нарушения сохраняются в первый год жизни у 20,0% детей, а у 13,3% детей признаки гипорезорбции сохраняются и в 2 года жизни [22].

Под влиянием импульсных токов, в частности электросна, происходит угнетение импульсной активности аминэргических нейронов голубого пятна и ретикулярной формации; активация серотонинэргических нейронов дорсального ядра шва; снижение условно-рефлекторной деятельности и эмоциональной активности; уменьшение восходящих активирующих влияний и усиление торможения в коре головного мозга. Рекомендована глазнично-ретромастоидальная методика, частота 5–10 Гц, длительность импульса 0,2 мс, сила тока не более 8 мА, по ощущению легкой вибрации; время процедуры 20–40 минут, ежедневно или через день; курс лечения 10–15 процедур; повторный курс лечения через 6 месяцев [23]. При этом меняется функциональное состояние ЦНС, активируется функция подкорковых структур головного мозга, нормализуется деятельность вегетативной и эндокринной систем. Подбирается частота импульсов индивидуально: 40–80 Гц. Транскраниальная электроанальгезия (ТЭС) — характеризуется продолжительностью импульсов до 7 мс, частотой 100 имп./с, пачками по 20–50 импульсов, напряжением до 8–10 В, выполняется в течение 20 минут (при остром болевом синдроме до 30–40 минут), через день, на курс 10–15 процедур [23].

Дарсонвализация — применение импульсного переменного тока высокой частоты (110 кГц), высокого напряжения (20 кВ) и малой силы (0,02 мА). Местное возбуждающее действие обуславливает афферентную импульсацию в кору головного мозга, в подкорковые центры, продолговатый и спинной мозг, что приводит к изменению функционального состояния ЦНС и вегетативной нервной системы (в первую очередь возникает вазомоторная реакция: расширяются капилляры и артериолы, повышается тонус вен, в результате усиливается кровообращение и улучшается трофика. Время процедуры 8–10–15 минут, ежедневно, на курс 6–8–10 процедур [23].

Как было установлено И.И. Коколадзе, функциональные заболевания желчевыводящих путей у 19,4% детей развиваются на фоне хронической патологии гастродуоденальной зоны, у 80,6% детей — на фоне ППП ЦНС. У детей с функциональными нарушениями желчевыделительных путей (ФН ЖВП) на фоне хронической патологии гастродуоденальной зоны регистрируется нормо- или гипертонический тип сокращения желчного пузыря, который протекает на фоне нормального вегетативного статуса [24]. В то же время у детей с ФН ЖВП на фоне ППП ЦНС регистрируется хаотичное, некоординированное сокращение желчного пузыря, которое протекает на фоне измененного вегетативного статуса. У детей с ФН ЖВП на фоне ППП ЦНС обнаружены изменения вегетативного статуса: с преобладанием симпатикотонии —

у 68,7%, парасимпатикотонии — у 11,6%, смешанного генеза — у 19,6% [20, 24].

Для лечения детей с функциональными заболеваниями билиарной системы на фоне хронических заболеваний гастродуоденальной зоны достаточно эффективна общепринятая медикаментозная терапия, которая полностью устраняет болевой, диспепсический, астенические синдромы, значительно снижает патологические изменения, встречаемые при ультразвуковом исследовании. КВЧ-воздействие в комплексной терапии является эффективным методом лечения функциональных нарушений билиарной системы, протекающих на фоне ППП ЦНС [20, 24]. Метод прост, доступен, экономичен, не имеет побочных эффектов, может применяться как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Методика КВЧ-воздействия на точку акупунктуры центрального действия является наиболее эффективной для лечения ФЗ ЖВП у детей с ППП ЦНС, благодаря нормализующему влиянию на процессы регуляции деятельности билиарной системы [20, 24]. При комбинации с медикаментозной терапией купируется болевой, диспепсический, астенический синдромы, значительно улучшается моторно-эвакуаторная функция желчевыводящей системы, нормализуется вегетативный статус. Используются всего две акупунктурные точки: точка VG-14 расположена между шейным и грудным позвонками — С7 и Т1. Эта биологическая активная точка (БАТ) относится к заднесрединному меридиану. Точка VB 24 расположена в седьмом межреберье на медиоклавикулярной линии. Эта БАТ относится к меридиану желчного пузыря. Детям с ФН ЖВП и выраженными болевым и диспепсическим синдромами рекомендуется КВЧ-воздействие на БАТ местного действия. Детям с выраженным астеническим синдромом, нарушениями вегетативного статуса и сократительной функции желчного пузыря рекомендуется применение КВЧ-терапии на БАТ центрального действия. Детям с тяжелыми нарушениями сократительной функции желчного пузыря в сочетании с синдромом холестаза рекомендуется применение КВЧ-терапии с комбинацией БАТ центрального и местного действия [20, 24].

Аэроионотерапия. Автором основных работ в области воздействия на организм человека атмосферного электричества и аэроионов является русский ученый проф. А.Л. Чижевский. В свое время ученые установили, что применение аэроионов отрица-

тельной полярности позволяет снизить усталость, утомляемость, усиливает иммунитет, резко сокращает заболеваемость. Для лечения некоторых заболеваний — бронхиальной астмы, болезней крови, легких, нервной системы аэроионы являются действенным средством. Пациенты вдыхают воздух, отрицательно заряженный, в результате лечения повышается газообмен, увеличивается потребность в кислороде, уменьшаются головные боли, слабость, нормализуется сон, давление. Курс состоит из 10–12–14 процедур по 15–20–30 минут.

Общая магнитотерапия в комплексном лечении детей с церебральной ишемией. Н.Ф. Давыдкина и О.И. Денисова обосновали применение магнитотерапии (рис. 3) по разработанной ими методике. Было показано, что эпидемиология церебральной ишемии (ЦИ) составляет 60–80% всех заболеваний раннего детского возраста; последствия ЦИ занимают 1-е место в структуре детской инвалидности; смертность среди новорожденных с тяжелыми формами ЦИ составляет 10–60% [25]. общую магнитотерапию (ОМТ) проводили от аппарата «Колибри-эксперт» в конфигурации «призма», вращающимся импульсным магнитным полем, 1-м режимом, частота импульсов — 100 Гц, величина магнитной индукции — 0,35 мТл. Длительность сеанса составляла 8–12 минут, лечение проводили за 30–40 минут до или через 30–40 минут после кормления. Курс лечения 8–10 процедур, ежедневно. На фоне проведенного комплексного лечения у 152 пациентов первых месяцев жизни с ЦИ средней степени тяжести выявлена положительная динамика как гипорезорбтивных, так и ликвородинамических церебральных изменений.

Влияние электроимпульсных токов от аппарата «Миоритм» и светодиодного излучения с длиной волны 540 нм на церебральную гемодинамику. В работе Е.А. Братовой «Влияние различных методов лечения на состояние церебральной гемодинамики и когнитивных функций у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС» отмечается, что частота перинатальной патологии ЦНС в популяции составляет 15–20%, а в структуре заболеваний новорожденных и детей первого года жизни — 60–80% (рис. 4). ППП ЦНС способствуют увеличению частоты нервно-психических заболеваний у детей, влияют на своевременность и гармоничность развития высших корковых функций в детском возрасте; являются неблагоприятным



Рис. 3. Проведение процедуры магнитотерапии

Fig. 3. Conducting a magnetic therapy procedure

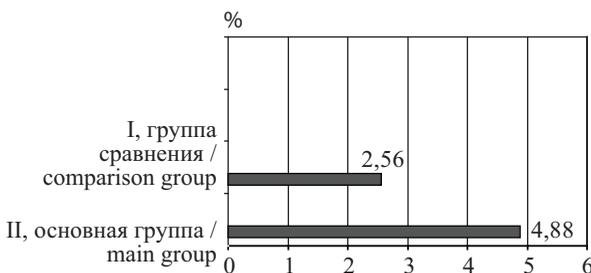


Рис. 4. Число детей в возрасте 1 года с неврологической инвалидностью

Fig. 4. Number of children aged 1 year with neurological disabilities

фоном для растущего детского организма; предрасполагают к развитию хронического дезадапционного синдрома, раннему возникновению и тяжелому течению у взрослых ИБС, гипертонической болезни и т.д. Неудовлетворенность результатами лечения пациентов с последствиями поражений ЦНС, ограничение применения некоторых лекарственных препаратов в детском возрасте и возможность развития побочных эффектов диктует необходимость дальнейшего поиска новых методов лечения [26].

Углубленное обследование прошли 128 детей в возрасте 6–10 лет, при этом количество мальчиков превышало более чем в 2 раза количество девочек (1:0,43). Был сделан вывод, что недооценка ранних симптомов проявлений перинатальной патологии ЦНС и несвоевременность их коррекции на первом году жизни являются причинами формирования ППП ЦНС. У детей с последствиями перина-

тальных поражений соматическая патология представлена нарушениями осанки (100%), патологией желудочно-кишечного тракта (85,9%), проявлениями вегетативной дисфункции (58,6%), аллергическими заболеваниями (26,6%); неврологическая патология представлена синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (57%), неврозоподобными состояниями (32%); спинальными нарушениями в виде синдрома периферической цервикальной недостаточности (69%), миотонического синдрома (32,4%); нарушения когнитивных функций проявляются снижением функции внимания (концентрации и объема внимания) у 71,8% детей и объема кратковременной памяти у 57,8% детей [26].

У детей с ППП ЦНС изменения со стороны краниовертебральной области выявлены у 88,3%, изменения на шейных спондилограммах — у 95,2%, нарушения церебральной гемодинамики — у 100%, нарушения функции стволовых структур — у 85,45%.

Клинические проявления ППП ЦНС имеют возрастную эволюцию: с возрастом нарастают частота и степень выраженности головных болей, раздражительности, астенических проявлений и укачивания в транспорте, появляются головокружения.

Электроимпульсная терапия нейроподобными токами аппарата «Миоритм-040». Воздействие на шейный отдел позвоночника и надплечья по четырем полям (рис. 5). *Параметры воздействия:* подача импульсов в режиме «дрейфа», режим работы каналов — групповой; период подачи импульсов 4–8 секунд. Продолжительность процедур от 10 до 25 минут. Курс — 10 процедур, проводимых ежедневно с чередованием полей.

Электроимпульсная терапия нейроподобными токами при воздействии на шейный отдел позвоночника и надплечья, обладая обезболивающим, спазмолитическим и трофостимулирующим действием, приводит к исчезновению или уменьшению нарушений в краниовертебральной области, улучшению церебральной гемодинамики в каротидном и вертебробазилярном бассейнах.

Применение электромагнитных волн видимой части оптического диапазона в виде отдельных длин волн, составляющих спектр солнца, составляет основу фотохромотерапии. Проведено воздействие монохромным некогерентным излучением электромагнитных волн оптического диапазона (длина волны 540 нм) на заднюю поверхность шеи и воротниковую зону у детей. *Параметры воздействия:*

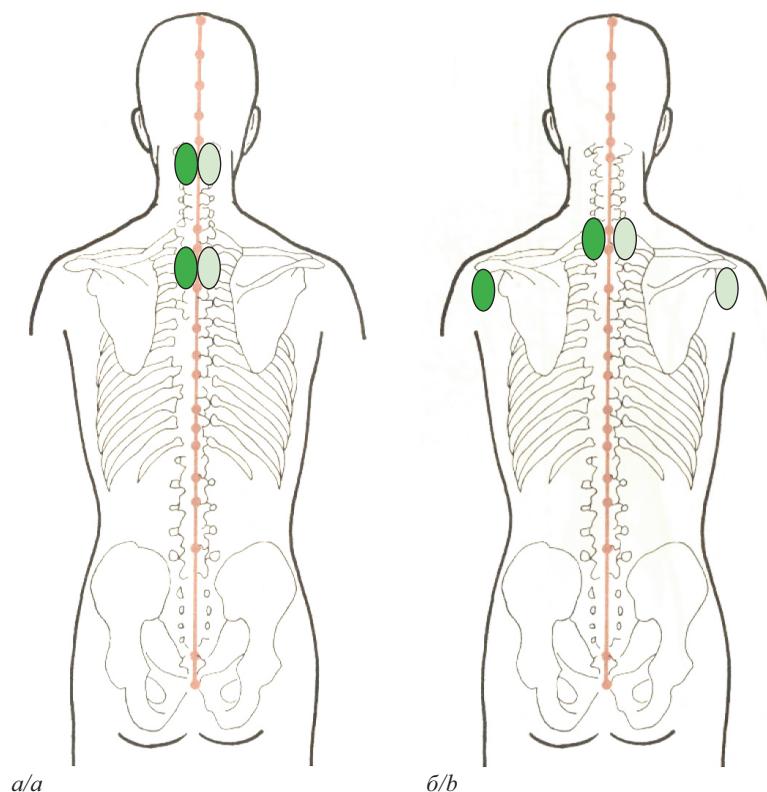


Рис. 5. Точки воздействия на шейный отдел позвоночника и надплечья по четырем полям нейроподобными токами аппарата «Миоритм-040» на 1-й день (а), а затем на 2-й день (б)

Fig. 5. Points of impact on the cervical spine and the upper arm along four fields by neuropodic currents from the Miorhythm-040 apparatus on day 1 (a), and then on day 2 (b)

интенсивность излучения 100%, максимальная плотность мощности 5 мВт/см², доза облучения от 1,5 до 2,1 Дж/см². продолжительность процедур от 5 до 7 минут. Курс — 10 процедур, проводимых ежедневно [26].

Монохромное некогерентное излучение (длина волны 540 нм) электромагнитных волн оптического диапазона при воздействии на заднюю поверхность шеи и воротниковую зону, обладая спазмолитическим и седативным действием, уменьшает выраженность головных болей, нарушения сна и возбудимости, улучшает когнитивные функции и церебральную гемодинамику, преимущественно, в вертебробазиллярном бассейне [26].

Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения детей с ППП ЦНС показал, что медикаментозная терапия оказывает оптимальный терапевтический эффект на клинические проявления и когнитивные функции, улучшает церебральную гемодинамику, преимущественно, в каротидном бассейне; электроимпульсная терапия нейроподобными токами наиболее положительно влияет на изменения в краниовертебральной

области, улучшает церебральную гемодинамику в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах; фотохромотерапия (зеленый свет), преимущественно, уменьшает возбудимость, гиперактивность, нарушения сна, улучшает когнитивные функции и церебральную гемодинамику в вертебробазиллярном бассейне [27].

Гидротерапия — лечебное применение пресной воды. Пресная вода издревле применяется при комплексном лечении и профилактике многих заболеваний. Среди методов гидротерапии наиболее приемлемы души и ванны. Души — лечебное действие на тело человека струями воды различной формы, давления и температуры.

При ваготонии рекомендуются:

- Циркулярный душ — воздействие многочисленными горизонтальными струйками воды, получаемыми с помощью специальной системы вертикальных труб с тонкими отверстиями. Температура воды снижается постепенно с 34–36 до 25 °С; давление 1–1,5 атм., курс — 10 процедур, ежедневно (3–5 минут).

Показания: астенические состояния, гипотонические состояния, неврастения по гипостеническому типу.

- Игольчатый душ — пациент находится под сеткой душа, в зависимости от диаметра отверстий которой поток проходящей воды падает в виде острых струек. Температура воды снижается постепенно с 38 до 20 °С, давление 1–1,5 атм.
- Струевой контрастный душ (Шарко) — на пациента, находящегося на расстоянии 3–4 м от душа, направляют поток воды (веером, а потом струей): с ног до головы сначала спереди, затем на боковые поверхности и заднюю поверхность, потом — на конечности по ходу магистральных сосудов и веером на живот. Температура воды снижается постепенно с 34–36 до 20 °С, давление 1,5–2,5 атм.
- Подводный душ-массаж — пациент находится в ванне, на него воздействуют струей воды с расстояния 15–20 см по общим правилам массажа. Меняя расстояние, можно имитировать различные приемы массажа (поглаживание, растирание, разминание, вибрацию). Температура — 36 °С, продолжительность процедуры 15–20 минут, курс — 10 дней, ежедневно или через день.
- Лечебные ванны. При проведении процедуры водолечения на больного действует вода определенного состава и температуры в течение всей процедуры. В зависимости от химического состава и температуры воды выделяют различные виды ванн: пресные, ароматические, газовые минеральные, радонотерапию. Жемчужные ванны — оказывают тонизирующий эффект, температура — 33–36 °С, продолжительность процедуры 10–15 минут, курс — 10–12 процедур ежедневно. Хлоридно-натриевые ванны — нормализуют процессы возбуждения и торможения, стимулируют кровообращение, усиливают обменные процессы. Температура — 36 °С, продолжительность процедуры 10–15 минут, курс — 10–15 процедур, ежедневно.

При симпатикотонии показаны:

- Йодобромные ванны — с целью нормализации компенсаторно-приспособительных и восстановительных реакций за счет влияния компонентов на симпатико-адреналовую систему, гипофизарно-надпочечниковую систему и т.д. При-

меняется минеральная вода (йод 5 мг/л и бром 35 мг/л), в 1 л воды добавляют 100 г Na (K) йодида и 250 г K (Na) бромида. На 200 мл воды берут 100 мл раствора. Температура: 36–37 °С, продолжительность процедуры 12–15 минут, курс — 10–12–15 процедур.

- Радоновые ванны оказывают седативный эффект, усиливают торможение в нервной системе, улучшают трофику. Температура — 36–37 °С, продолжительность процедуры 12–15 минут, курс — 10–12 процедур, ежедневно или через день.
- Шалфейные ванны, ванны с валерианой, мятой, пустырником — на 1 л воды 100 г сухого вещества. Температура — 36–37 °С, продолжительность процедуры 12–15 минут, курс — 10–12, ежедневно или через день.

Теплолечение. В результате воздействия тепловым фактором (парафин, озокерит) на шейно-затылочную область восстанавливают баланс в деятельности основных отделов вегетативной нервной системы, нормализуют работу сосудов и нервную проводимость, улучшают обмен веществ и кровообращения в органах и тканях [23].

Грязевые аппликации на воротниковую зону — нормализуют вегетативный тонус. Кроме того, грязевые аппликации оказывают благоприятное влияние на функциональное состояние нервной системы, нейрогуморальные процессы, стимулируют иммунные и адаптационные реакции, уменьшают степень сенсibilизации организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первично или вторично возникшая соматоформная дисфункция вегетативной регуляции работы внутренних органов, сосудов, обменных процессов формируется в периоде новорожденности и связана с послеродовыми врожденными повреждениями и с наследственными причинами, а также с последующими заболеваниями. То есть формирование СВД происходит в антенатальном или раннем детском возрасте. Как правило, формирование СВД идет параллельно с развитием дискинезии желчного пузыря. Дискинезия желчного пузыря приводит к нарушению оттока желчи, а это ведет к многочисленным последствиям в организме. Желчь участвует в эмульгировании жиров, активации ферментов поджелудочной железы, всасывании жирораствори-

мых витаминов (А, D, Е, К) и микроэлементов, стимуляции моторной и секреторной функции тонкой кишки, нейтрализации соляной кислоты и пепсина, фиксации энзимов на ворсинках и принимает участие в иммунных процессах. У подростков ДЖВП диагностируется в 82% случаев. Диагностика данного состояния и применение методов физиотерапии рекомендуются с 5-недельного возраста.

Использование физических факторов позволяет привести к регрессу СВД. Это и аппаратные методы физиотерапии, в частности гальванический ток, магнитотерапия, КВЧ-терапия, светолечение и импульсные токи. Кроме того, широко применяется водолечение, теплелечение.

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. Зайцев С.В. Печень в традиционной китайской медицине. М.: Синофарм; 2023.
2. Бережанская С.Б., Ищенко Е.В., Каушанская Е.Я., Лукьянова Е.А. Динамика морфофункциональных нарушений печени у детей, перенесших перинатальную гипоксию, на протяжении первого года жизни. Педиатрия. 2013;92(2):52–56.
3. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен»? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):73–78.
4. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008;2:15.
5. Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008;2:22–28.
7. Битти А.Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии. Пер. с англ. В.Л. Ривкина, О.О. Орехова. М.: Медицина; 1995.
8. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. М.: МИА; 2011.
9. Заболевания органов пищеварения у детей. Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М.: Медицина; 1996.
10. Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах. Справ. рук-во. СПб.: СпецЛит; 1998.
11. Захарова И.Н., Пыков М.И., Коровина Н.А. и др. Проблемы диагностики дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей. Медицинский совет. 2009;2:19–24.
12. Запруднов А.М., Харитоновна Л.А. Билиарная патология у детей. М.: МИА; 2008.
13. Зилов В.Г., Смирнов В.М. Физиология детей и подростков. М.; 2008.
14. Зайцева О.В., Намазова О.С., Царькова О.Н., Самсыгина Г.А. Современные представления о лечении детей с дискинезиями желчевыводящих путей. Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктологии. 1998;1:84–87.
15. Иванченкова Р.А., Свиридова А.В., Грачев С.В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М.; 2005.
16. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.: Институт кардиологической техники; 2004. стр
17. Реева С.В. Оценка вегетативной регуляции у лиц молодого возраста. Педиатр. 2016;7(3):70–75. DOI: 10.17816/PED7370-75.
18. Филимонов Р.М. Курортное лечение заболеваний органов пищеварения. М.; 2012.
19. Чернущ Н.П. Диагностика и лечение дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей (клинико-инструментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1993.

20. Царькова О.Н., Харитоновна Л.А., Запруднов А.М. Течение и исход билиарного сладжа у детей. Материалы V съезда гастроэнтеролога России. М.; 2005.
21. Улащик В.С., Пономаренко Г.Н. Лекарственный электрофорез. СПб.: Нева-Трейд; 2010.
22. Лосинская Н.Е. Применение гальванизации, электрофореза магния, лидазы током малой силы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008.
23. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. Общая физиотерапия. СПб.; 2011.
24. Кокотадзе И.Н. Клинические варианты и повышение эффективности лечения функциональных заболеваний билиарной системы с помощью КВЧ-терапии. СПб.; 2006.
25. Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И., Каганова Т.И. Динамика показателей кислотно-основного состояния крови на фоне комплексного лечения церебральной ишемии у детей с использованием физиотерапевтических методов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 57(5):18–21.
26. Братова Е.А. Влияние различных методов лечения на состояние церебральной гемодинамики и когнитивной функции у детей с последствиями послеродовых повреждений центральной нервной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2004.
27. Беляева Л.М., Колупаева Е.А., Король С.М., Микельчик Н.В. Синдром вегетативной дисфункции у детей: мифы и реальность. Медицинские новости. 2013;5:1–11.
8. П'ченко А.А. Diseases of the gallbladder and bile ducts: a guide for doctors. Moscow: MIA; 2011. (In Russian).
9. Digestive diseases in children. Pod red. A.A. Baranova, E.V. Klimanskoj, G.V. Rimarchuk. Moscow: Medicine; 1996. (In Russian).
10. Pajkov V.L., Hackel' S.B., Erman L.V. Gastroenterology of childhood in diagrams and tables. Reference. Hand. Saint Petersburg: SPb.: SpecLit; 1998. (In Russian).
11. Zaharova I.N., Pykov M.I., Korovina N.A. i dr. Problems of diagnosing dysfunctional disorders of the biliary tract in children. Medicinskij sovet. 2009; 2:19–24. (In Russian).
12. Zaprudnov A.M., Haritonova L.A. Biliary pathology in children. Moscow; 2008. (In Russian).
13. Zilov V.G., Smirnov V.M. Physiology of children and adolescents. Moscow; 2008. (In Russian).
14. Zajceva O.V., Namazova O.S., Car'kova O.N., Samyagina G.A. Modern ideas about the treatment of children with biliary dyskinesias. Ross. zhurn. gastroenterol. gepatol., koloproktologii. 1998;1:84–87. (In Russian).
15. Ivanchenkova R.A., Sviridova A.V., Grachev S.V. Chel bladder cholesterosis: a modern view of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. Moscow; 2005. (In Russian).
16. Zemtsovsky E.V., Tikhonenko V.M., Reeva S.V., Demidova M.M. Functional diagnostics of the state of the vegetative nervous system. Saint Petersburg: Institute of Cardiology Technology; 2004. (In Russian).
17. Reeva S.V. Evaluation of vegetative regulation in persons of young age. Pediatr. 2016;7(3):70–75. (In Russian). DOI: 10.17816/PED7370-75.
18. Filimonov R.M. Spa treatment of diseases of the digestive system. Moscow; 2012. (In Russian).
19. Chernus' N.P. Diagnosis and treatment of dyskinesia of the gallbladder and biliary tract (clinical and instrumental study). PhD thesis. Moscow; 1993. (In Russian).
20. Car'kova O.N., Haritonova L.A., Zaprudnov A.M. The course and outcome of biliary sludge in children. Materials of the V Congress of Russian Gastroenterologists. Moscow; 2005. (In Russian).
21. Ulashhik V.S., Ponomarenko G.N. Medicinal electrophoresis. Saint Petersburg: Neva-Trade; 2010. (In Russian).
22. Losinskaya N.E. Application of galvanization, magnesium electrophoresis, lidase with low-current. PhD thesis. Saint Petersburg; 2008. (In Russian).
23. Ponomarenko G.N., Ulashhik V.S. Obshhaya fizioterapiya. Saint Petersburg; 2011. (In Russian).
24. Kokoladze I.N. Clinical options and increasing the effectiveness of treatment of functional diseases of the biliary system using EHF therapy. Saint Petersburg; 2006. (In Russian).

REFERENCES

1. Zajcev S.V. Liver in Traditional Chinese Medicine. Moscow: Sinofarm; 2023. (In Russian).
2. Berezhanskaya S.B., Ishchenko E.V., Kaushanskaya E.Ya., Luk'yanova E.A. Dynamics of morphofunctional liver disorders in children who suffered perinatal hypoxia during the first year of life. Pediatriya. 2013;92(2):52–56. (In Russian).
3. Zemcovskij E.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia. "Carthage must be destroyed"? Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008;7(6):73–78. (In Russian).
4. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2008;2:15. (In Russian).
5. Klemenov A.V. Clinical significance of undifferentiated connective tissue dysplasia. PhD thesis. Moscow, 2005. (In Russian).
6. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. i dr. Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis, treatment. Lechashchij vrach. 2008;2:22–28. (In Russian).
7. Bitti A.D. Diagnostic tests in gastroenterology. Trans. from English V.L. Rivkin, O.O. Orekhov. Moscow: Medicine; 1995. (In Russian).

25. Davydkin N.F., Denisova O.I., Kaganova T.I. Dynamics of indicators of the acid-base state of the blood against the background of complex treatment of cerebral ischemia in children using physiotherapeutic methods. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(5):18–21. (In Russian).
26. Bratova E.A. The influence of various treatment methods on the state of cerebral hemodynamics and cognitive function in children with consequences of postpartum damage to the central nervous system. PhD thesis. Saint Petersburg; 2004. (In Russian).
27. Belyayeva L.M., Kolupayeva Ye.A., Korol' S.M., Mikul'chik N.V. Autonomic dysfunction syndrome in children: myths and reality. *Medicziinskie novosti*. 2013;5:1–11. (In Russian).

УДК 616.379-008.64
DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.81.011

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

© Александр Олегович Поздняк¹, Ольга Сергеевна Елсукова²,
Елена Александровна Никитина²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Кировский государственный медицинский университет. 610014, г. Киров, ул. Карла, Маркса, д. 112

Контактная информация: Елена Александровна Никитина — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней.
E-mail: nikitinae1991@mai.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7316-3252> SPIN: 6136-9905

Для цитирования: Поздняк А.О., Елсукова О.С., Никитина Е.А. Медикаментозная коррекция факторов прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):130–137. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.81.011>

Поступила: 01.10.2024

Одобрена: 22.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Коррекция факторов развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) играет ключевую роль в снижении сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов. **Цель исследования** — изучить возможности алоглиптина и пиоглитазона в коррекции факторов развития и прогрессирования НАЖБП у пациентов с СД2 и ожирением. **Материалы и методы.** Обследовали 30 пациентов с СД2 и ожирением. Оценивали факторы развития и прогрессирования НАЖБП: антропометрические данные, показатели углеводного и липидного обмена, маркеры висцерального ожирения (индекс конусности, индекс накопления продуктов липидов, отношение окружности талии к росту) исходно и в динамике через 6 месяцев после начала применения алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг. Дополнительно анализировали индекс фиброза печени FIB-4 на фоне проводимой терапии. **Результаты.** На фоне приема алоглиптина и пиоглитазона за 6 месяцев наблюдения у пациентов с СД2 и ожирением отмечено достоверное улучшение показателей гликемического контроля, эффективное снижение инсулинорезистентности, значимое улучшение липидного спектра с положительным влиянием на расчетные показатели маркеров висцерального ожирения и индекса фиброза печени FIB-4. **Выводы.** Комбинация алоглиптина и пиоглитазона не только улучшает гликемический контроль без риска развития гипогликемии, но и эффективна в коррекции основных метаболических факторов развития и прогрессирования НАЖБП у пациентов СД2 и ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, алоглиптин, пиоглитазон

DRUG CORRECTION OF PROGRESSION FACTORS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

© Aleksandr O. Pozdnyak¹, Olga S. Elsukova², Elena A. Nikitina²

¹ Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH. 36 Butlerov str., Kazan 420012 Russian Federation

² Kirov State Medical University. 112 K. Marx str., Kirov 610014 Russian Federation

Contact information: Elena A. Nikitina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Internal Medicine Department. E-mail: nikitinae1991@mai.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7316-3252> SPIN: 6136-9905

For citation: Pozdnjak AO, Elsukova OS, Nikitina EA. Drug correction of progression factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes and obesity. *University Therapeutic Journal*. 2025;7(1):130–137. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.81.011>

Received: 01.10.2024

Revised: 22.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. Correction of factors for the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) plays a key role in reducing cardiovascular events and adverse outcomes. **Aim of the study** — to study the possibilities of alogliptin and pioglitazone in correcting factors for the development and progression of NAFLD in patients with T2DM and obesity. **Materials and methods.** We examined 30 patients with T2DM and obesity. The factors for the development and progression of NAFLD were assessed. They included anthropometric data, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, markers of visceral obesity (conicity index, accumulation index of lipid products, waist circumference to height ratio) initially and over time 6 months after the start of the use of alogliptin 25 mg and pioglitazone 30 mg. Additionally, the liver fibrosis index FIB-4 was analyzed during the therapy. **Results.** Taking alogliptin and pioglitazone over 6 months of observation in patients with T2DM and obesity led to improvement in glycemic control, an effective reduction in insulin resistance, a significant improvement in the lipid spectrum with a positive effect on the calculated indicators of visceral obesity markers and the FIB-4 liver fibrosis index. **Conclusions.** The combination of alogliptin and pioglitazone not only improves glycemic control without the risk of hypoglycemia, but is also effective in correcting the main metabolic factors for the development and progression of NAFLD in patients with T2DM and obesity.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, alogliptin, pioglitazone

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — это не только проблема гипергликемии, но и ассоциация со многими коморбидными заболеваниями [1]. Одним из наиболее часто встречающихся вариантов коморбидности при СД2 является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Согласно результатам последних исследований, частота НАЖБП среди пациентов с СД2 достигает 50–80% [2]. В настоящее время НАЖБП определяется как заболевание, при котором происходит накопление жира в печени (>5% гепатоцитов), не связанное с чрезмерным употреблением алкоголя [3]. По данным изученной литературы, ряд авторов рассматривают НАЖБП одним из компонентов метаболического синдрома, другие — ассоциированным состоянием. На международном конгрессе EASL — 2023 (European Association Study of the Liver) предложено не использовать термин NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) — НАЖБП, введя в широкое обращение термин SLD (Steatotic Liver Disease) — стеатозная болезнь печени — зонтик для всех заболеваний печеночной паренхимы, в

том числе для MASLD (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease, метаболической ассоциированной стеатозной болезни печени) [4]. Частое развитие НАЖБП при СД2 обусловлено общим связующим патогенетическим звеном — инсулинорезистентностью (ИР). ИР с висцеральным ожирением (ВО) и гипертриглицеридемией способствует развитию и прогрессированию стеатоза в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени [5]. Хорошо известно, что коморбидное течение НАЖБП и СД2 отрицательно влияет на прогноз по обоим заболеваниям. СД2 способствует прогрессированию НАЖБП до цирроза и гепатоцеллюлярного рака, приводит к увеличению смертности от всех причин и заболеваний печени у пациентов с НАЖБП. Микро- и макрососудистые осложнения СД2 значительно чаще встречаются у пациентов с НАЖБП. Кроме того, НАЖБП, как и СД2, — установленный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствующий развитию сердечно-сосудистых событий и смерти от них [6, 7]. Гипокалорийная диета и увеличение физической активности для снижения избыточной массы тела — основные направления немедикаментозной терапии

НАЖБП — обычно не позволяют достичь желаемого результата особенно при СД2. В таком случае назначаются лекарственные препараты, которые не только эффективно устраняют гипергликемию, но и корректируют основные факторы развития и прогрессирования НАЖБП, прежде всего ИР, висцеральное ожирение и атерогенную дислипидемию, таким образом замедляя прогрессирование стеатоза и/или стеатогепатита в фиброз. С этой целью перспективно использование фиксированной комбинации (ФК) алоглиптина и пиоглитазона. Наряду с сахароснижающим действием, их применение также демонстрирует доказанный гепатопротекторный эффект.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности алоглиптина и пиоглитазона в коррекции основных факторов развития и прогрессирования НАЖБП у пациентов с СД2 и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе первого эндокринологического отделения КОГБУЗ «ККБ № 7 им. В.И. Юрловой». В открытое проспективное нерандомизированное 6-месячное исследование включены 30 пациентов (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст $50,9 \pm 11,4$ лет) с СД2 и ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), исходно находящихся на монотерапии метформином (средняя доза 2000 мг/сут). На момент включения в иссле-

дование уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у всех пациентов превышал индивидуальные целевые значения. Работа прошла экспертизу в локальном этическом комитете КОГБУЗ «ККБ № 7 им. В.И. Юрловой» (протокол № 3 от 26.08.2023 г.). Получено информированное согласие на участие в исследовании от каждого пациента. Критерии невключения: возраст до 18 лет, диабетический кетоацидоз, повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата с действующими веществами пиоглитазон и алоглиптин, хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), диагностированные заболевания печени (вирусные гепатиты В и С, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит), макрогематурия неясной этиологии, злокачественные новообразования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Включенным в исследование пациентам на 6 месяцев была назначена фиксированная комбинация (ФК) алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг 1 раз в сутки. Исходно и после курсовой терапии проводили антропометрическое обследование пациентов (подсчет индекса массы тела, измерение окружности талии (ОТ)), оценку показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная глюкоза плазмы (ППГ), уровень HbA1c), анализ параметров липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП),

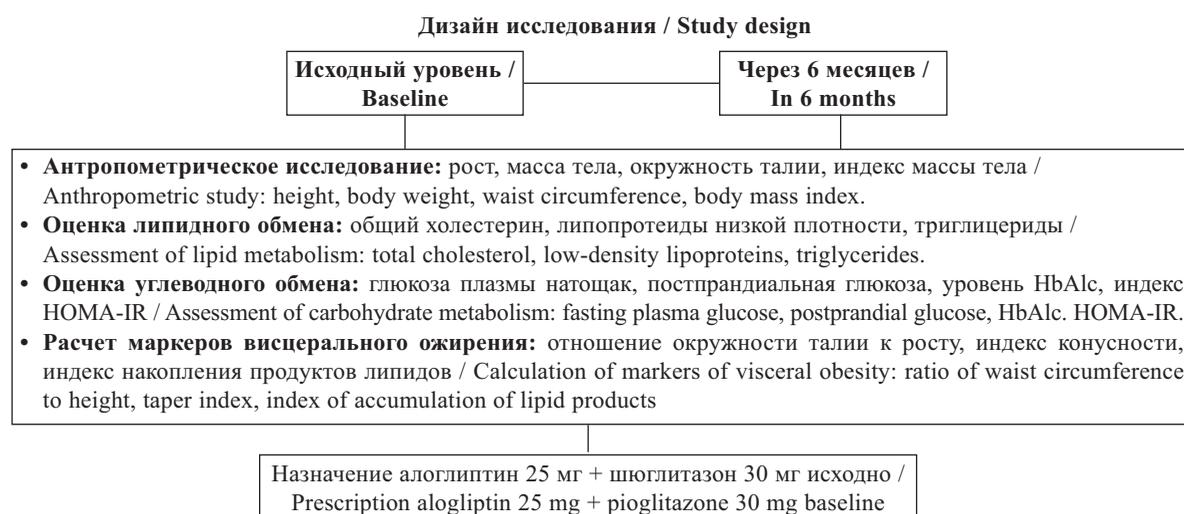


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

триглицериды (ТГ)), расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле $\text{НОМА-IR} = \text{ГПН} \cdot \text{инсулин натощак}$ и индекса фиброза печени FIB-4 (Index for Liver Fibrosis) по формуле $\text{FIB-4} = \text{Возраст} \cdot \text{АСТ/тромбоциты} (10^9/\text{л}) \cdot \sqrt{\text{АЛТ}}$. При значении индекса НОМА-IR $\geq 2,7$ диагностировали ИР. Дополнительно рассчитывали маркеры ВО: индекс конусности (ИК) по R. Valdez и соавт., $\text{ИК} = \text{ОТ}/0,109 \cdot \sqrt{(\text{рост}/\text{вес})}$, индекс накопления липидных продуктов (LAP) по H.S. Kahn, $\text{LAP} = (\text{ОТ} - 65) \cdot \text{ТГ}$, отношение $\text{ОТ}/\text{рост}$ (ООТР). Проводился также анализ симптомных гипогликемических состояний (уровень глюкозы крови при самоконтроле $< 3,9$ ммоль/л) и тяжелых гипогликемий.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США) и SPSS (IBM, США). Количественные данные представлены в виде Me [Q₁; Q₃], где Me — медиана, а Q₁-Q₃ — межквартильный размах. Качественные данные описывались в виде: абсолютное число, доля в группе. Для сравнения количественных данных применяли критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных переменных — критерий χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные исходные характеристики пациентов обобщены в таблице 1. Ни у одного пациента, включенного в исследование, не было атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, за-

болевания артерий нижних конечностей). У каждого второго пациента была ранее диагностирована НАЖБП.

Назначение алоглиптина и пиоглитазона пациентам с СД2, ранее находящихся на монотерапии метформином (средняя доза 2000 мг/сут), через 6 месяцев приводило к достоверно значительному улучшению гликемического контроля: отмечалось снижение ГПН с 9,0 [7,7; 9,9] ммоль/л до 6,2 [5,8; 6,7] ммоль/л ($p < 0,001$) и ППГ с 9,9 [8,6; 11,9] ммоль/л до 8,0 [7,3; 8,2] ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень HbA_{1c} снизился с 8,9 до 6,9% ($p = 0,001$). Индивидуальное целевое значение HbA_{1c} достигнуто у 73% пациентов спустя 6 месяцев лечения. Зафиксировано снижение индекса НОМА-IR с 2,95 до 2,69 ($p = 0,031$). На протяжении всего периода наблюдения случаев симптомных гипогликемических состояний и тяжелых эпизодов гипогликемии, зарегистрировано не было.

Алоглиптин и пиоглитазон 30 при добавлении к терапии метформином не вызывали статистического значимого изменения антропометрических показателей: вес больных СД2 снизился в среднем на 2,5 кг ($p = 0,350$) с 94,5 [88,2; 103,7] кг до 92,0 [84,5; 102,7] кг, ОТ уменьшилась на 2,5 см ($p = 0,500$) с 106,5 [100,0; 114,7] см до 104,0 [100,0; 110,0] см.

Использование алоглиптина и пиоглитазона у больных СД2 сопровождалось положительными изменениями параметров липидного обмена: выявлено снижение липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) с 2,8 [2,2; 4,1] ммоль/л до 2,1 [1,9; 2,3] ммоль/л ($p = 0,090$) и ТГ с 2,3 [2,1; 3,2] ммоль/л до 1,6 [1,5; 1,8] ммоль/л ($p = 0,022$).

В ходе 6-недельной терапии алоглиптином и пиоглитазоном отмечено положительное

Таблица 1

Демографические и клинические исходные характеристики пациентов

Table 1

Demographic and clinical baseline characteristics of patients

Показатель / Indicators	Значение / Value
Возраст, лет / Age, years	48 [42; 61]
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	18 (60)
Продолжительность заболевания, лет / Duration of disease, years	3 [2; 10]
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	32,6 [28,8; 37,1]
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	106,5 [100,1; 114,8]
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	26 (86,7)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%) / Non-alcoholic fatty liver disease, n (%)	15 (50)
Дислипидемия, n (%) / Dyslipidemia, n (%)	27 (90)

Таблица 2

Маркеры висцерального ожирения на фоне терапии алоглиптином и пиоглитазоном

Table 2

Markers of visceral obesity during therapy with alogliptin and pioglitazone

Показатель / Indicators	Исходно / Originally	Через 6 месяцев / In 6 months	p
Индекс конусности / Taper index	64,2 [56,1; 75,7]	59,8 [54,1; 70,5]	0,203
Индекс накопления липидных продуктов / Lipid product accumulation index	87 [84; 111]	70 [60; 101]	0,235
Отношение окружности талии к росту / Waist circumference to height ratio	0,61 [0,58; 0,65]	0,59 [0,56; 0,63]	0,326

влияние на изучаемые в динамике маркеры ВО (табл. 2).

На фоне приема комбинации алоглиптина и пиоглитазона в течение 6 месяцев регистрировали снижение индекса FIB-4 с 1,37 [0,97; 2,04] до 1,26 [0,84; 1,83] ($p=0,900$), что указывало на уменьшение выраженности фиброза печени, хотя и не достигшего статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание НАЖБП и СД2 — серьезная проблема современной внутренней медицины из-за высокой распространенности, значительных экономических расходов на лечение и существенного неблагоприятного влияния на прогноз [8]. И поэтому актуальным представляется разработка оптимального подхода к лечению пациентов с НАЖБП и СД2. В терапии НАЖБП велика роль немедикаментозного лечения в виде снижения массы тела за счет гипокалорийного питания и увеличения уровня физической активности, но эти мероприятия могут быть малоэффективными при СД2, что требует назначения медикаментозной терапии [9]. В этом случае оптимально назначение антидиабетического препарата, позволяющего не только улучшать гликемический контроль, но и корректировать основные факторы развития и прогрессирования НАЖБП. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона демонстрирует устойчивое сахароснижающее действие с благоприятным профилем безопасности и переносимости. В исследовании R.A DeFronzo и соавт. (2012) добавление к исходной терапии метформином (доза ≥ 1500 мг/сут) алоглиптина 25 мг и пиоглитазона 30 мг приводило к снижению HbA_{1c} в среднем на 1,4% ($p < 0,001$) и ГПН в среднем на 2,5 ммоль/л ($p < 0,001$) за период наблюдения. Частота нежелательных явлений оказалась сходной между монотерапией пиоглитазоном и ФК алоглиптина и пиоглитазона

пиоглитазоном и ФК алоглиптина и пиоглитазона [10]. В проведенном нами исследовании HbA_{1c} в среднем снизился на 2% ($p=0,001$) и ГПН в среднем на 2,8 ммоль/л ($p < 0,001$). Гипогликемических состояний и тяжелой гипогликемии за период наблюдения зарегистрировано не было. Устойчивый и выраженный гликемический контроль ФК алоглиптина и пиоглитазона объясняется воздействием на широкий спектр патогенетических механизмов: подавление секреции глюкагона и усиления инсулина, улучшение действия инкретинов, повышение опосредованного инсулином поглощения глюкозы периферическими тканями, снижение липолиза и глюконеогенеза [11]. Перечисленные эффекты приводят к снижению ИР — основного патогенетического фактора развития и прогрессирования НАЖБП [12]. В проведенном нами исследовании на фоне приема алоглиптина и пиоглитазона получено снижение индекса НОМА-IR с 2,95 до 2,69 ($p=0,031$) за период наблюдения. Терапия, направленная на коррекцию ИР, в настоящее время занимает одно из главных мест в лечении пациентов с НАЖБП [13].

Исследование С. Aoki и соавт. (2017) показало эффективное снижение индекса массы тела у пациентов с СД2 и различной степенью ожирения, принимающих алоглиптин и пиоглитазон [14]. Результаты проведенной нами работы не противоречат этим данным. На фоне терапии алоглиптином и пиоглитазоном не зарегистрировано достоверного увеличения массы тела пациентов (исходно 94,5 [88,2; 103,7] кг, через 6 месяцев 92,0 [84,5; 103,7] кг, $p=0,270$). Набор массы тела — частое нежелательное явление, связанное с приемом тиазолидиндионов, происходит за счет задержки жидкости и накопления подкожного жира. При этом наблюдается перераспределение жировой ткани в сторону уменьшения висцерального жира и увеличения подкожного, что способствует снижению нега-

тивного влияния отложения липидов, прежде всего в тканях печени [15].

Атерогенная дислипидемия при НАБЖП характеризуется повышенным уровнем ТГ, увеличением количества малых плотных частиц ЛПНП, снижением липопротеидов высокой плотности. Данное нарушение значительно ухудшает прогноз пациентов с НАЖБП и СД2 [16]. В работе В. Eliasson и соавт. (2012) зарегистрировано позитивное влияние комбинации алоглиптина и пиоглитазона в виде снижения ТГ на 0,81 ммоль/л ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными [17]. Нами был получен схожий результат, ТГ в среднем снизились на 0,70 ммоль/л ($p=0,022$) за период наблюдения. Благотворное влияние ФК алоглиптина и пиоглитазона на метаболизм липидов также подтверждено рядом других исследований: на фоне приема препарата отмечалось значительное снижение уровня постпрандиальных ТГ и липопротеинов, богатых ТГ [18, 19].

Обновленные стандарты ADA (American Diabetes Association, Американской диабетической ассоциации) 2023 г. рекомендуют отдавать предпочтение пиоглитазону в лечении пациентов СД2 с НАЖБП в анамнезе [20]. Согласно проведенным исследованиям, назначение как отдельно пиоглитазона, так и в комбинации с алоглиптином улучшает гистологическую картину печени при НАЖБП за счет повышения концентрации адипонектина плазмы [21] и профилактирует развитие стеатоза и фиброза печени у данных групп пациентов [22]. В проведенном нами исследовании регистрировали снижение индекса FIB-4 с 1,37 [0,97; 2,04] до 1,26 [0,84; 1,83] ($p=0,900$), что указывало на уменьшение выраженности фиброза печени, хотя и не достигшего статистической значимости.

Таким образом, комбинация алоглиптина и пиоглитазона обеспечивает не только оптимальный гликемический контроль, но обладает гепатопротекторным эффектом, положительно действуя на большинство ФР развития и прогрессирования НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне проводимого лечения алоглиптином и пиоглитазоном получен устойчивый и выраженный сахароснижающий эффект без ускользания и гипогликемий, с достижением целевых показателей более чем у 70% пациентов. Данная терапия сопровождалась положительной динамикой антропометрических показателей: снижением веса и уменьшением

ОТ. Зафиксировано существенное снижение ИР. Отмечено улучшение показателей липидного профиля, преимущественно за счет снижения уровня ТГ. Выявлено положительное влияние на расчетные показатели индексов ВО и индекса FIB-4. Изложенные данные позволяют рассматривать ФК пиоглитазона и алоглиптина как препарат выбора у пациентов с НАЖБП при СД2 и ожирении.

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. American diabetes association professional practice committee. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S43–S51. DOI: 10.2337/dc24-S003.
2. Манкиева Э.Г., Кухарева Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(4):103–108. DOI: 10.17116/dokgastro202312041103.

3. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В. и др. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):7–18. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18.
4. Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease — стеатозная болезнь печени — международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;216(8):24–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
5. Теплюк Д.А., Семеновская М.Ч., Сороколетов С.М. и др. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;192(8):167–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174.
6. Куфтова Ю.В., Глинкина И.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;5:17–25.
7. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3696. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996.
8. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;194(10):5–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.
9. Южакова Е.В., Шанько Ж.Е., Смирнова Е.Н. Гепатотропные эффекты сахароснижающих препаратов: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;214(6):121–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-121-129.
10. De Fronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1615–1622. DOI: 10.1210/jc.2011-2243.
11. Мкртумян А.М., Белолипецкий Я.А. ТанDEM алоглиптина и пиоглитазона — новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2-го типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(31):18–36. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36.
12. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):412–423. DOI: 10.14341/DM12234.
13. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В. и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(4):7–13. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13.
14. Аметов А.С., Пьяных О.П., Вовк П.С. Перспективы применения пиоглитазона в профилактике и терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022;11(2):56–63. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-2-56-63.
15. Моргунова Т.Б. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона при сахарном диабете 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2023;12(2):47–56. DOI: 10.33029/2304-9529-2023-12-2-47-56.
16. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):313–319. DOI: 10.14341/omet12758.
17. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2012;55(4):915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.
18. Kim J.M., Kim S.S., Kim J.H. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus glimepiride after metformin and alogliptin combination therapy: a randomized, open-label, multicenter, parallel-controlled study. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):67–77. DOI: 10.4093/dmj.2018.0274.
19. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):565–574. DOI: 10.1530/EJE-13-0639.
20. Elsayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140–S157. DOI: 10.2337/dc23-S009.
21. Салухов В.В., Шипилова Д.А., Минаков А.А. Отдаленные результаты перевода пациентки с терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в комбинации с метформином на ингибитор дипептидилпептидазы-4 в комбинации с пиоглитазоном и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет.* 2024;27(1):104–109. DOI: 10.14341/DM13062.
22. Amano Y., Tsuchiya S., Imai M. et al. Combination effects of alogliptin and pioglitazone on steatosis and hepatic fibrosis formation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;497(1):207–213. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.055.

REFERENCES

1. American diabetes association professional practice committee. Prevention or delay of diabetes and associ-

- ated comorbidities: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S43–S51. DOI: 10.2337/dc24-S003.
2. Mankieva Je.G., Kuhareva E.I. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dokazatel'naja gastrojenterologija*. 2023;12(4):103–108. (In Russian). DOI: 10.17116/dokgastro202312041103.
 3. Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaja N.V. i dr. Phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease in different regions of the Russian Federation, diagnostic and therapeutic approach in clinical practice. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2023;33(2):7–18. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18.
 4. Lazebnik L.B. Steatotic liver disease — an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2023;216(8):24–26. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
 5. Tepljuk D.A., Semenistaja M.Ch., Sorokoletov S.M. i dr. Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2021;192(8):167–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174. (In Russian).
 6. Kuftova Ju.V., Glinkina I.V. Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease in the practice of the therapist. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2018;5:17–25. (In Russian).
 7. Drapkina O.M., Koncevaja A.V., Kalinina A.M. i dr. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2024;23(3):3696. (In Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996.
 8. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD Associated Comorbidity. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2021;194(10):5–13. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.
 9. Juzhakova E.V., Shan'ko Zh.E., Smirnova E.N. Hepatotropic effects of glucose-lowering drugs: non-alcoholic fatty liver disease in focus. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2023;214(6):121–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-121-129.
 10. De Fronzo R.A., Burant C.F., Fleck P. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615–1622. DOI: 10.1210/jc.2011-2243.
 11. Mkrtumjan A.M., Belolipeckij Ja.A. Tandem of alogliptin and pioglitazone is a new alliance in the fight against diabetes type 2. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2021;17(31):18–36. (In Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-31-18-36.
 12. Mishina E.E., Majorov A.Ju., Bogomolov P.O. i dr. Association of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Saharnyj diabet*. 2020;23(5):412–423. (In Russian). DOI: 10.14341/DM12234.
 13. Cukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V. i dr. Practical aspects of clinical manifestations, pathogenesis and therapy of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: expert opinion. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2023;33(4):7–13. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13.
 14. Ametov A.S., P'janyh O.P., Vovk P.S. Benefits for pioglitazone in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2022;11(2):56–53. (In Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-2-56-63.
 15. Morgunova T.B. Alogliptin and pioglitazone combination for type 2 diabetes mellitus. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2023;12(2):47–56. (In Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2023-12-2-47-56.
 16. Kiseleva E.V., Demidova T.Ju. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Ozhirenje i metabolizm*. 2021;18(3):313–319. (In Russian). DOI: 10.14341/omet12758.
 17. Eliasson B., Möller-Goede D., Eeg-Olofsson K. et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915–925. DOI: 10.1007/s00125-011-2447-3.
 18. Kim J.M., Kim S.S., Kim J.H. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus glimepiride after metformin and alogliptin combination therapy: a randomized, openlabel, multicenter, parallel-controlled study. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):67–77. DOI: 10.4093/dmj.2018.0274.
 19. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565–574. DOI: 10.1530/EJE-13-0639.
 20. Elsayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140–S157. DOI: 10.2337/dc23-S009.
 21. Saluhov V.V., Shipilova D.A., Minakov A.A. Long-term results of transferring the patient from therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in combination with metformin to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in combination with pioglitazone and inhibitor of type 2 sodium-glucose cotransporter in type 2 diabetes. *Saharnyj diabet*. 2024;27(1):104–109. (In Russian). DOI: 10.14341/DM13062.
 22. Amano Y., Tsuchiya S., Imai M. et al. Combination effects of alogliptin and pioglitazone on steatosis and hepatic fibrosis formation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;497(1):207–213. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.055.

УДК 616.366-003.7-089.87-008.8+37.013.46+614.2
DOI: 10.56871/UTJ.2025.74.37.012

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

© Антон Викторович Кошчев¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3},
Кямаля Низамитдиновна Наджафова², Арина Дмитриевна Гаркави³,
Екатерина Владимировна Снимщикова³, Юлия Витальевна Аксенова³,
Виктория Васильевна Слюсарева³, Рамин Рафигович Наджафов⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Ленинградская областная клиническая больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 37–39

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>
SPIN: 4547-2436

Для цитирования: Кошчев А.В., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Гаркави А.Д., Снимщикова Е.В., Аксенова Ю.В., Слюсарева В.В., Наджафов Р.Р. Ранние и отдаленные исходы холецистэктомии. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):138–145. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.74.37.012>

Поступила: 16.10.2024

Одобрена: 26.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в мире постоянно растет. Пропорционально увеличивается и количество холецистэктомий, выполнение которых остается основным способом лечения ЖКБ. Проблема последствий холецистэктомии остается весьма дискуссионной, поскольку существует так называемый постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), развитие которого заставляет пациента снова обращаться за медицинской помощью. ПХЭС — полиэтиологический синдром, включающий органические и функциональные причины, приводящие к развитию жалоб после перенесенной холецистэктомии. По данным разных авторов, распространенность синдрома среди пациентов, перенесших холецистэктомию, весьма варьирует. В статье приведены данные собственного наблюдения, посвященного анализу историй болезни пациентов, перенесших холецистэктомию, а также повторно госпитализированных в стационар. Приведена структура осложнений и основные причины повторных обращений за изученный период. Освещены также некоторые теоретические аспекты развития функциональных и органических расстройств в рамках постхолецистэктомического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, ретроспективный анализ, повторные госпитализации

EARLY AND LONG-TERM OUTCOMES OF CHOLECYSTECTOMY

© Anton V. Koshcheev¹, Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Kyamalya N. Nadzhafova², Arina D. Garkavi³,
Ekaterina V. Snimshchikova³, Yulia V. Aksenova³, Victoria V. Slyusareva³, Ramin R. Nadzhafov⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital. 37–39 Liteiny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: kyamalyok@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

For citation: Koshcheev AV, Fominykh YuA, Nadzhafova KN, Garkavi AD, Snimshchikova EV, Aksenova YuV, Slyusareva VV, Nadzhafov RR. Early and long-term outcomes of cholecystectomy. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):138–145. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.74.37.012>

Received: 16.10.2024

Revised: 26.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. The incidence of gallstone disease in the world is constantly growing. The number of cholecystectomies increases proportionally, the performance of which remains the main method of treating gallstone disease I. The problem of the consequences of cholecystectomy remains very controversial, since there is a so-called postcholecystectomy syndrome, the development of which forces the patient to seek medical help again. Postcholecystectomy syndrome is a polyetiological syndrome that includes organic and functional causes that lead to the development of complaints after undergoing cholecystectomy. According to different authors, the prevalence of the syndrome among patients who have undergone cholecystectomy varies greatly. The article presents data from our own observation devoted to the analysis of the medical histories of patients who underwent cholecystectomy, as well as those who were re-admitted to the hospital. The structure of complications and the main causes of repeated calls during the studied period are given. Some theoretical aspects of the development of functional and organic disorders within the framework of postcholecystectomy syndrome are also presented.

KEYWORDS: gallstone disease, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, retrospective analysis, re-hospitalizations

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространенных болезней органов пищеварения. В России холелитиазом страдают 21,7% женщин и 12,5% мужчин. Распространенность заболевания постоянно возрастает, в том числе среди детей, у которых холелитиаз выявляется с частотой около 5% [1].

Основным методом лечения ЖКБ остается операция по удалению желчного пузыря, которую стали выполнять с конца XIX в. В результате совершенствования хирургических технологий в 90-х гг. XX в. лапароскопическая холецистэктомия глубоко внедрилась в рутинную хирургическую практику, в том числе благодаря низкой частоте осложнений и благоприятным результатам вмешательства в послеоперационном периоде [2].

При наличии симптомов ЖКБ холецистэктомия приводит к их купированию в 53,0–81,5% случаев, уменьшению явлений диспепсии и болевого синдрома — в 56 и 72% случаев соответственно. Однако, несмотря на значительный опыт выполнения, хирургическое лечение далеко не всегда приводит к полному излечению, и более 40% пациентов не отмечают облегчения симптомов после вмешательства. Кроме того, у 80% пациентов наблюдается бессимптомное течение ЖКБ. У таких пациентов часто жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта появляются

сначала именно после выполнения холецистэктомии [3].

К возникновению жалоб после оперативного лечения ЖКБ приводит так называемый постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) — полиэтиологический синдром, включающий и органические, и функциональные причины. По данным разных авторов, распространенность синдрома среди пациентов, перенесших холецистэктомию, весьма варьирует.

ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) может проявляться симптомами, сходными с теми, которые наблюдались до холецистэктомии. Чаще всего эти симптомы проявляются в виде болей в верхней части живота, преимущественно в правом подреберье, и диспепсии, и могут быть ранними, если возникают в послеоперационном периоде, и поздними, если проявляются через месяцы или годы.

Существуют разные классификации ПХЭС (рис. 1, табл. 1).

Примерно в половине случаев боль и диспепсия после холецистэктомии связаны с развитием органических заболеваний. К частым причинам относят развитие холедохолитиаза, рубцовых стриктур терминального отдела холедоха, хронического рецидивирующего панкреатита, болезни большого дуоденального сосочка, дивертикулов двенадцатиперстной

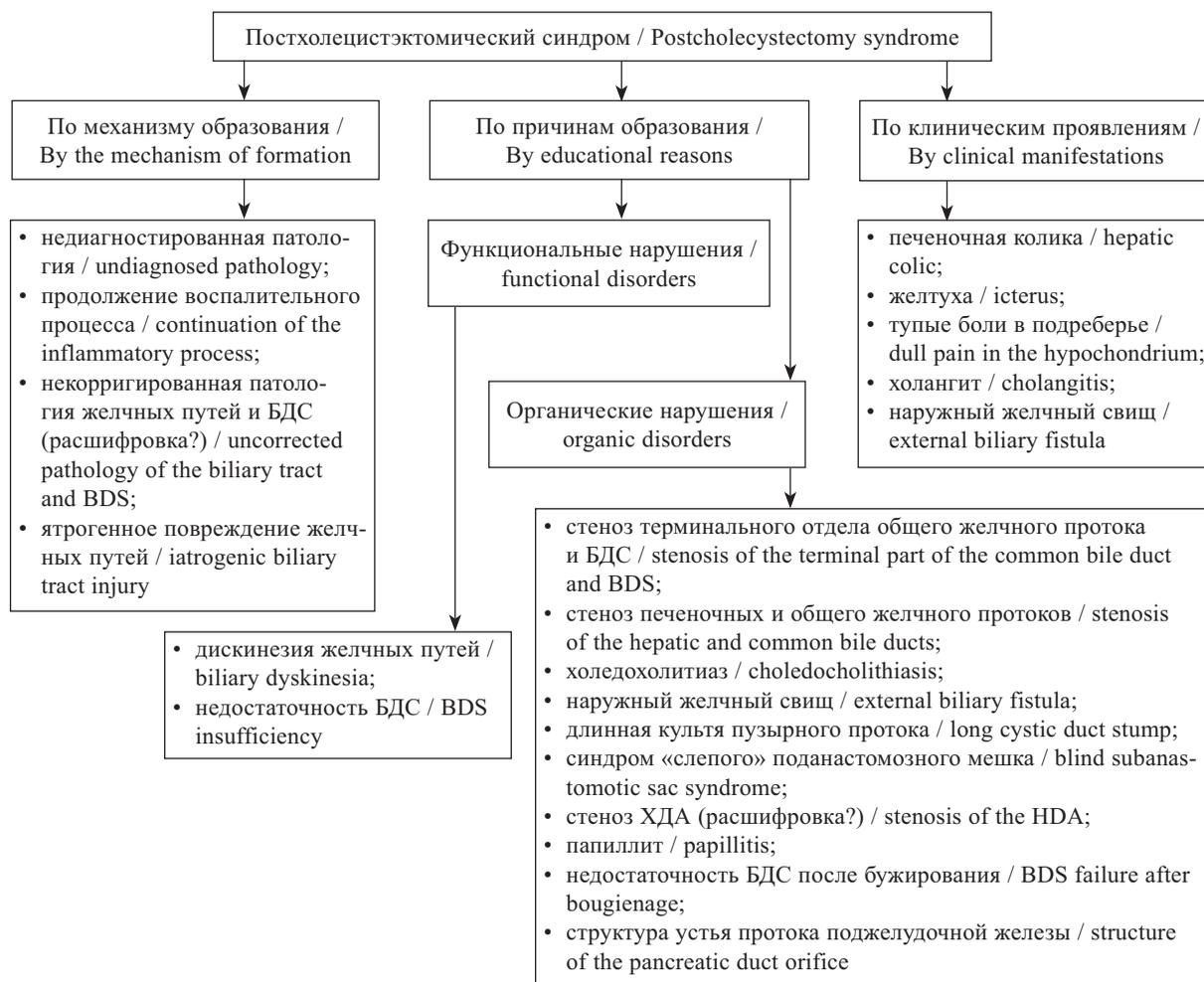


Рис. 1. Классификация постхолецистэктомического синдрома

Fig. 1. Classification of postcholecystectomy syndrome

кишки. В то же время известно, что после холецистэктомии билиарнозависимый вторичный панкреатит и заболевания органов гастродуоденальной зоны со временем прогрессируют и, начиная доминировать в клинической картине, ошибочно расцениваются как последствия оперативного вмешательства [4].

Вторая половина случаев боли и диспепсии после холецистэктомии приходится на функциональные причины, включая дисфункцию сфинктера Одди и функциональные нарушения моторики кишечника. Согласно IV Римским критериям, функциональные расстройства сфинктера Одди разделены на билиарный и панкреатический типы. К критериям билиарного расстройства сфинктера Одди относят: характерную билиарную боль, повышенную активность печеночных ферментов или расширение холедоха, отсутствие камней и структурных изменений в желчевыводящих путях, а также дополнительные признаки —

нормальную активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии, манометрии сфинктера Одди [5].

Известно, что спазм сфинктера Одди приводит к формированию транзиторной билиарной и протоковой гипертензии, что может способствовать развитию рецидивирующего обтурационного панкреатита [6]. К критериям панкреатического расстройства сфинктера Одди отнесены: атаки панкреатита в анамнезе (панкреатическая боль, повышение активности амилазы/липазы в крови выше трех норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации), исключение иных причин панкреатита и отсутствие изменений по данным эндоУЗИ, наличии дополнительного подтверждающего признака — характерных изменений по данным манометрии сфинктера Одди [7].

Одной из причин развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) у больных после холецистэктомии является ускоренный

Таблица 1

Заболевания в структуре постхолецистэктомического синдрома

Table 1

Diseases in the structure of postcholecystectomy syndrome

Прямо связанные с оперативным вмешательством / Directly related to surgical intervention	Напрямую не связанные с выполненной операцией / Not directly related to the performed operation
<ul style="list-style-type: none"> • Резидуальный холедохолитиаз / Residual choledocholithiasis. • Длинная культя пузырного протока или неполное удаление желчного пузыря / A long stump of the cystic duct or incomplete removal of the gallbladder. • Стенозирующий папиллит / Stenosing papillitis. • Стеноз терминального отдела холедоха / Stenosis of the terminal choledochus. • Травматические стриктуры протоков вследствие ятрогенного повреждения гепатикохоледоха / Traumatic strictures of the ducts due to iatrogenic damage to hepaticocholedochus. • Инородные тела желчных протоков (лигатуры, дренажи) / Foreign bodies of the bile ducts (ligatures, drains) 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронический гастрит / Chronic gastritis. • Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Peptic ulcer of the stomach and duodenum. • Дуоденит / Duodenite. • Хроническая дуоденальная непроходимость / Chronic duodenal obstruction. • Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis. • Хронический гепатит / Chronic hepatitis; • Хронический колит / Chronic colitis. • Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта / Functional disorders of the gastrointestinal tract.

пассаж содержимого по тонкой и толстой кишке, сопровождающийся гипермоторикой гладкой мускулатуры кишечника. Усиленная моторика, в свою очередь, сопровождается спазмом и болью. Психосоматический фон у части таких пациентов является фактором риска закрепления симптоматики. IV Римские критерии определяют СРК как функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, которая возникает минимум 1 раз в неделю и характеризуется двумя или более признаками: связь с дефекацией, с изменением ее частоты и/или формы кала. Данные симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности заболевания не менее 6 месяцев. Если же пациент страдал СРК до холецистэктомии, то после выполнения операции весьма вероятно усиление диспепсических жалоб [5].

Кроме того, формирование симптомов ПХЭС может быть ассоциировано с развитием таких заболеваний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта; с физиологическими изменениями, включая дуоденогастральный рефлюкс, вызывающий химический гастрит, и мальабсорбцию желчных кислот, провоцирующую развитие холагенной диареи; с хирургическими осложнениями, такими как повреждение общего желчного протока или послеоперационная грыжа. Отдельного внимания заслуживают и метаболические последствия холецистэктомии, вклю-

чающие нарушения липидного, углеводного обмена и повышение риска развития ожирения в постхолецистэктомическом периоде [3].

В структуре ПХЭС выделяют состояния, прямо связанные с оперативным вмешательством и напрямую с ним не связанные (табл. 1).

Существует также разделение на истинный и условный ПХЭС [8].

Функциональный, или истинный, ПХЭС включает следующие расстройства:

- дисфункцию сфинктера Одди (гипертонус, гипотония, диссинергизм);
- функциональную форму синдрома хронической дуоденальной недостаточности;
- другие функциональные расстройства, обусловленные соматизированной депрессией, тонкокишечным дисбиозом (синдром избыточного бактериального роста) и др. [9].

При ПХЭС дисфункция сфинктера Одди определяется примерно в четверти случаев. При гипертонусе сфинктера Одди отмечается повышение его базального давления с 19–20 мм рт.ст. до 40 мм рт.ст. с одновременным повышением частоты его сокращений. При гипотонии базальное давление в зоне сфинктера Одди снижается до 10–12 мм рт.ст. Диссинергизм сфинктера Одди проявляется несогласованностью его функции с экзокринной функцией поджелудочной железы и моторно-эвакуаторной функцией двенадцатиперстной кишки [10].

Функциональные формы синдрома хронической дуоденальной недостаточности чаще

всего протекают с дуоденальной гипертензией, когда давление в просвете двенадцатиперстной кишки повышается с 80–130 мм вод. ст. до 150–220 мм вод. ст., затрудняя отток желчи из печени в двенадцатиперстной кишке и вызывая дуоденогастральный рефлюкс. Нарушения, связанные с синдромом хронической дуоденальной недостаточности, встречаются при ПХЭС более чем в 20% случаев [11].

Органический, или условный, ПХЭС включает последствия ошибок и погрешностей хирургического вмешательства, таких как:

- посттравматическая рубцовая стриктура холедоха;
- длинная культя пузырного протока;
- ампуционная невринома и гранулема;
- послеоперационный подпеченочный спаечный процесс;
- неполная холецистэктомия с образованием резервного желчного пузыря из оставленной культи желчного пузыря;
- восходящий инфекционный холангит;
- послеоперационный хронический свищ (фистула) [12].

Кроме того, органический ПХЭС включает патологические процессы, осложнившие течение холелитиаза до операции и не диагностированные ни до, ни во время ее проведения [13]:

- билиарнозависимый (вторичный) хронический панкреатит;
- язвенная болезнь луковицы и постбульбарная язва двенадцатиперстной кишки;
- парапапиллярный дуоденальный дивертикул, осложненный дивертикулитом;
- папиллостеноз, развившийся вследствие длительной микротравматизации большого дуоденального сосочка мигрирующими микролитами;
- киста холедоха, осложнившаяся его аневризматической дилатацией;
- синдром Мирizzi;
- холестатический и реактивный гепатит, стеатоз и фиброз печени;
- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы [14].

Таким образом, холецистэктомия, которая зачастую расценивается как радикальный способ лечения ЖКБ, может служить отправной точкой для развития ряда органических и функциональных расстройств.

ДАнные СОбСТвенного НаБлюдения

Цель исследования — изучить структуру осложнений и повторных хирургических вме-

шательств после выполнения холецистэктомии по поводу ЖКБ.

Материалы и методы. Было изучено 54 истории болезни пациентов, которым выполнялась холецистэктомия в условиях хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Оценивалась структура и частота интра- и послеоперационных осложнений, также анализировались повторные госпитализации и вмешательства в течение 12 месяцев после холецистэктомии.

Результаты. Возраст пациентов в анализированных историях болезни составил от 30 до 77 лет. По полученным данным доля пациентов женского пола составила 51,9%, мужского — 48,1%. Преобладание женского пола традиционно для ЖКБ, и если для лиц молодого возраста соотношение женского пола к мужскому составляет 2-3:1, то у лиц более старших возрастных групп соотношение полов выравнивается. Холецистэктомия выполнялась лапароскопическим способом 50 пациентам (92,6%), традиционным способом — 4 пациентам (7,4%), также 1 пациенту выполнялась папиллосфинктеротомия и литоэкстракция из холедоха после выполнения холецистэктомии. У 1 пациента интраоперационно диагностирован гангренозный холецистит в инфильтрате.

Ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 8 пациентов (14,8%). У 2 пациентов было диагностировано скопление жидкости в ложе желчного пузыря, у 2 — послеоперационное кровотечение, желчеистечение наблюдалось у 1 пациента. Местный перитонит был диагностирован у 3 пациентов, им была выполнена санация брюшной полости. У 1 пациента с перитонитом были диагностированы также острые язвы желудка. В результате проведенных лечебных мероприятий все осложнения были разрешены. Все пациенты по завершению пребывания в стационаре были выписаны на амбулаторное лечение.

По данным анализа изученных историй болезни повторные госпитализации на хирургическое отделение стационара в течение года состоялись у 4 пациентов по следующим поводам: дренирование абсцесса печени — у 1 пациента (больной с перенесенным послеоперационным желчеистечением), устранение послеоперационной троакарной грыжи — у 1 пациента, литоэкстракция конкрементов из холедоха — у 2 больных. Ранние послеоперационные осложнения и причины повторных госпитализаций приведены в таблице 2, структура их отражена на рисунке 2.

Таблица 2

Ранние и отдаленные последствия холецистэктомии

Table 2

Early and long-term consequences of cholecystectomy

Ранние послеоперационные осложнения / Early postoperative complications n=54	Причины повторных госпитализаций на хирургическое отделение / Reasons for repeated hospitalizations to the surgical department n=54
<ul style="list-style-type: none"> • Скопление жидкости в ложе желчного пузыря / Accumulation of fluid in the bed of the gallbladder — 2 (3,8%). • Кровотечение / Bleeding — 2 (3,8%). • Желчеистечение / Bile discharge — 1 (1,9%). • Местный перитонит / Local peritonitis — 3 (5,7%). • Острые язвы желудка / Acute gastric ulcers — 1 (1,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Дренирование абсцесса печени / Drainage of liver abscess — 1 (1,9%). • Устранение послеоперационной троакарной грыжи / Elimination of postoperative trocar hernia — 1 (1,9%). • Литоэкстракция конкрементов из холедоха / Lithoextraction of concretions from choledochus — 2 (3,8%)

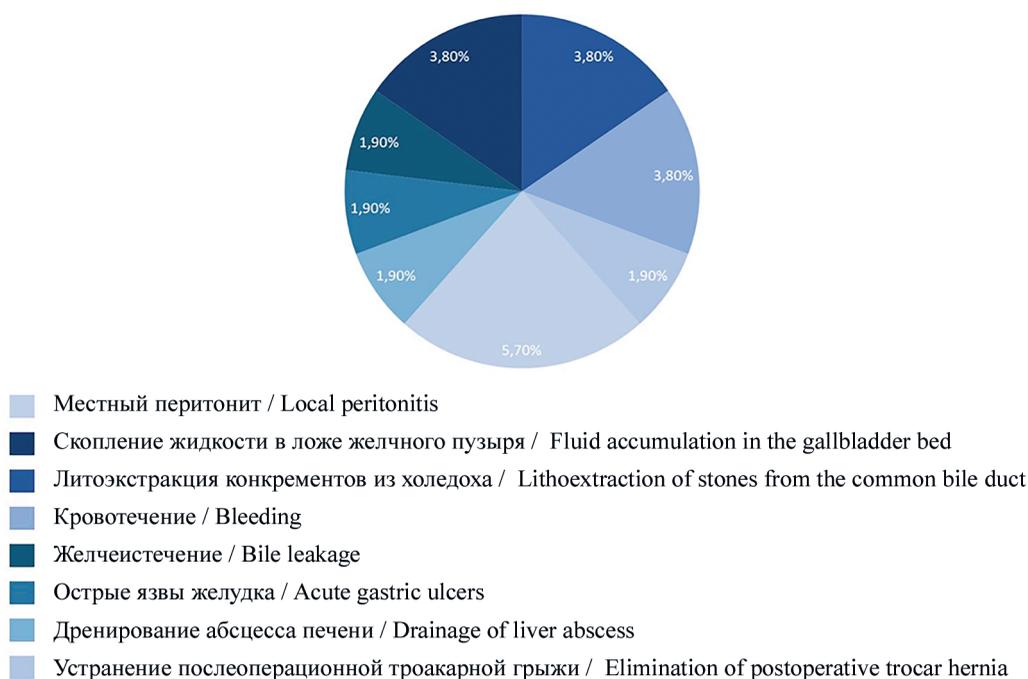


Рис. 2. Структура ранних осложнений и повторных госпитализаций (n=54)

Fig. 2. The structure of early complications and repeated hospitalizations (n=54)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешно проведенная холецистэктомия при ЖКБ зачастую не означает, что пациент избавился от проблемы полностью и не нуждается в медикаментозной поддержке. В основе терапии таких пациентов лежит комплексный подход: купирование боли, нормализация химического состава желчи, восстановление проходимости и сократительной способности желчевыводящих путей, обеспечение нормального поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и коррекция

давления в ее просвете, нормализация моторики кишечника. Эффективная фармакотерапия должна адекватно компенсировать все те сложные патофизиологические изменения, которые лежат в основе ПХЭС.

Хорошо известно, что симптомная ЖКБ чревата серьезными осложнениями, предотвратить которые помогает своевременное хирургическое вмешательство. В результате совершенствования технологий холецистэктомия глубоко внедрилась в рутинную хирургическую практику, в том числе благодаря низкой частоте осложнений и благоприятным

результатам вмешательства в послеоперационном периоде. Однако любое вмешательство сопровождается рисками осложнений, в том числе жизнеугрожающих. И потому потенциальная польза от выполнения холецистэктомии должна быть тщательно взвешена ввиду большой распространенности ЖКБ и ее бессимптомных форм.

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. Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Метаболизм желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Университетский терапевтический вестник. 2022;4:88–89.
2. Наджафова К.Н., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А. Влияние холецистэктомии на метаболизм липидов и желчных кислот: данные оригинального исследования. Университетский терапевтический вестник. 2023;5:102–109. DOI: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010.

3. Родионов Г.Г., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Некоторые аспекты физиологии желчи в норме и патологии. Университетский терапевтический вестник. 2022;4:20–29. DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021;9:27–33.
5. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;2:54–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. Университетский терапевтический вестник. 2020;2:23–29.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021;93:209–214. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616.
8. Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018;22(1):52. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52.
9. Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. J Clin Med. 2023;12(5):1897. DOI: 10.3390/jcm12051897.
10. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. Gastroenterol Res Pract. 2019;4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373.
11. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы. 2012;83.
12. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика. 2010;39.
13. Циммерман Я.С., Кунстман Т.Г. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему. Клиническая медицина. 2006;84(8):4–11.
14. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;144(8):4–11.

REFERENCES

1. Rodionov G.G., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Bile acids metabolism in patients with cholelithiasis.

- University Therapeutic Journal. 2022;4:88–89. (In Russian).
- Nadzhafova K.N., Rodionov G.G., Fominykh Yu.A. Effect of cholecystectomy on lipid and bile acid metabolism: data from an original study. University Therapeutic Journal. 2023;5:102–109. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2023.34.54.010.
 - Rodionov G.G., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Some aspects of bile physiology in norm and pathology. University Therapeutic Journal. 2022;4:20–29. (In Russian). DOI: 10.56871/6991.2022.15.46.003.
 - Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Experience of using a combination regimen with ursodeoxycholic acid and mebeverine in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy. Vrach. 2021;9:27–33. (In Russian).
 - Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G. Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022;2:54–63. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-54-63.
 - Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Remote consequences of laparoscopic cholecystectomy. University Therapeutic Journal. 2020;2:23–29. (In Russian).
 - Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Vovk A.V., Koshcheev A.V. Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome. Terapevticheskiy arkhiv. 2021;93:209–214. (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200616.
 - Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018;22(1):52. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52.
 - Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. J Clin Med. 2023;12(5):1897. DOI: 10.3390/jcm12051897.
 - Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review. Gastroenterol Res Pract. 2019;4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373.
 - Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and clinical aspects of problem. Meditsinskiy sovet. 2010;39. (In Russian).
 - Bystrovskaya E.V. Postcholecystectomy syndrome: clinical variants, prognosis and prevention. 2010;39. (In Russian).
 - Tsimmerman I.S., Kunstman T.G. Post-cholecystectomy syndrome: the modern view of the problem. Klinicheskaya Meditsina. 2006;84(8):4–11. (In Russian).
 - Tsimmerman I.S. Post-cholecystectomy syndrome: its essence, clinical manifestations, diagnostics and treatment. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017;144(8):4–11. (In Russian).

УДК 616.74-007.23-071.3-036.868+613.25-053.9+617.735-007.23
DOI: 10.56871/UTJ.2025.29.51.013

СНИЖЕНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

© Николай Михайлович Агарков^{1, 2, 3}, Андрей Евгеньевич Копылов¹,
Виталий Вячеславович Аксенов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Тамбовский филиал. 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, д. 1

² Юго-Западный государственный университет. 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, д. 94

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Контактная информация: Николай Михайлович Агарков — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии. E-mail: vitalaxen@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692> SPIN: 8921-6602

Для цитирования: Агарков Н.М., Копылов А.Е., Аксенов В.В. Снижение инструментальной функциональной активности пациентов с саркопеническим ожирением и возраст-ассоциированной патологией органа зрения. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):146–153. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.29.51.013>

Поступила: 31.10.2024

Одобрена: 26.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Саркопеническое ожирение в сочетании с возраст-ассоциированной патологией органа зрения не только увеличивает риск развития серьезных осложнений, но также существенно ухудшает функциональную активность пациентов. **Цель исследования** — оценить влияние саркопенического ожирения и возраст-ассоциированной патологии органа зрения на функциональные способности пациентов. **Материалы и методы.** Было проведено обследование 132 пациентов с саркопеническим ожирением и 134 пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией. Для выявления саркопенического ожирения использовались критерии, рекомендованные Европейской рабочей группой по саркопениции у пожилых людей (EWGSOP2, 2018). Возрастная макулярная дегенерация диагностировалась согласно клиническим рекомендациям. Уровень инструментальной активности в повседневной жизни оценивался с помощью шкалы Лоутона. **Результаты.** Саркопеническое ожирение и возрастная макулярная дегенерация вызывают статистически значимое снижение всех видов инструментальной активности в повседневной жизни, за исключением поддержания быта в доме (квартире) — $0,70 \pm 0,06$ баллов против $0,73 \pm 0,07$ баллов ($p > 0,05$). Установлено, что саркопеническое ожирение и возрастная макулярная дегенерация в большей степени снижают инструментальную активность в повседневной жизни ($M = 4,72 \pm 0,07$ баллов), чем только саркопеническое ожирение ($M = 5,91 \pm 0,09$ баллов) ($p < 0,001$). Наибольшие различия между группами в ухудшении инструментальной активности в повседневной жизни наблюдались по таким видам, как совершение телефонных звонков — $0,57 \pm 0,05$ баллов среди пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией и $0,89 \pm 0,07$ баллов среди пациентов с саркопеническим ожирением в 1,56 раза ($p < 0,001$), совершение покупок — $0,62 \pm 0,06$ и $0,76 \pm 0,08$ баллов ($p < 0,01$), выполнение финансовой деятельности — $0,48 \pm 0,05$ и $0,61 \pm 0,04$ баллов ($p < 0,001$) соответственно. **Выводы.** Сочетание саркопенического ожирения с возрастной макулярной дегенерацией оказывает более значительное влияние на снижение инструментальной деятельности в повседневной жизни и особенно выражено в таких видах повседневной деятельности, как пользование транспортом, совершению телефонных звонков, покупок и проведению финансовых операций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркопеническое ожирение, возраст-ассоциированная патология органа зрения, возрастная макулярная дегенерация, инструментальная активность в повседневной жизни, пожилые, виды ограничений в инструментальной активности в повседневной жизни

REDUCTION OF INSTRUMENTAL FUNCTIONAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH SARCOPENIC OBESITY AND AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY OF THE ORGAN OF VISION

© Nikolay M. Agarkov^{1, 2, 3}, Andrey E. Kopylov¹, Vitally V. Aksenov²

¹ S.N. Fedorov National medical research center “Intersectoral Scientific and Technical Complex Eye Microsurgery”, Tambov branch. 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000 Russian Federation

² Southwest State University. 94, 50 years of October str., Kursk 305040 Russian Federation

³ Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information: Nikolay M. Agarkov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Biomedical Engineering. E-mail: vitalaxen@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4821-3692> SPIN: 8921-6602

For citation: Agarkov NM, Kopylov AE, Aksenov VV. Reduction of instrumental functional activity in patients with sarcopenic obesity and age-associated pathology of the organ of vision. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):146–153. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.29.51.013>

Received: 31.10.2024

Revised: 26.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. Sarcopenic obesity in combination with age-associated pathology of the visual organ not only increases the risk of serious complications, but also significantly impairs the functional activity of patients. **Aim** — to study the effect of sarcopenic obesity and age-associated pathology of the visual organ on the functional abilities of patients. **Materials and methods.** 132 patients with sarcopenic obesity and 134 patients with sarcopenic obesity and age-related macular degeneration were examined. Criteria recommended by the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP2, 2018) were used to identify sarcopenic obesity. Age-related macular degeneration was diagnosed according to clinical guidelines. The level of instrumental activity in everyday life was assessed using the Lawton scale. **Results.** Sarcopenic obesity and age-related macular degeneration cause a statistically significant decrease in all types of instrumental activity in everyday life, with the exception of maintaining household life in a house (apartment) — 0.70 ± 0.06 points versus 0.73 ± 0.07 points ($p > 0.05$). It was found that sarcopenic obesity and age-related macular degeneration reduce instrumental activity in daily life to a greater extent ($M = 4.72 \pm 0.07$ points) than only sarcopenic obesity ($M = 5.91 \pm 0.09$ points) ($p < 0.001$). The greatest differences between the groups in the deterioration of instrumental activity in daily life were observed in such types as making phone calls — 0.57 ± 0.05 points among patients with sarcopenic obesity and age-related macular degeneration and 0.89 ± 0.07 points among patients with sarcopenic obesity by 1.56 times ($p < 0.001$), shopping — 0.62 ± 0.06 and 0.76 ± 0.08 points ($p < 0.01$), financial performance — 0.48 ± 0.05 and 0.61 ± 0.04 points ($p < 0.001$), respectively. **Conclusions.** The combination of sarcopenic obesity with age-related macular degeneration has a more significant effect on reducing instrumental activity in everyday life and is especially pronounced in using transport, making phone calls, shopping and conducting financial transactions.

KEYWORDS: sarcopenic obesity, age-associated pathology of the visual organ, age-related macular degeneration, instrumental activity in everyday life, the elderly, types of limitations in instrumental activity in everyday life

ВВЕДЕНИЕ

Саркопеническое ожирение становится все более распространенным заболеванием среди населения, а в сочетании с нарушением зрения это состояние не только увеличивает риск развития серьезных осложнений, но также существенно ухудшает функциональную активность организма и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [1].

С учетом быстрого старения населения саркопения недавно была признана самостоятельным клиническим состоянием, и ее распространенность продолжает расти [2]. Исследования показывают, что саркопения связана с различными метаболическими и хроническими заболеваниями. Одним из серьезных последствий саркопенического ожирения является ухудшение состояния зрения. В сочетании с возрастом это может привести

к различным офтальмопатологиям. Снижение физической активности приводит к уменьшению мышечной массы, что усугубляет состояние саркопении, а возрастные патологии органов зрения еще больше ухудшают функциональную активность организма [3]. Также ухудшение зрения существенно ограничивает способности человека и делает его зависимым от посторонней помощи.

В настоящее время наблюдается значительный рост числа людей, страдающих глаукомой и возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Потеря зрения влияет на основные аспекты повседневной жизни, а в сочетании с саркопенией оказывает большее влияние на снижение инструментальной активности в повседневной жизни [4, 5].

Однако помимо медицинских проблем, связанных с саркопеническим ожирением и патологией зрения, их сочетание также оказывает серьезное воздействие на психологическое благополучие пациентов. Люди, страдающие саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией, часто испытывают ухудшение настроения, апатию, а иногда даже депрессию. Сложности с органами зрения могут привести к ощущению изоляции и ограничению в социальных возможностях.

С учетом того, что саркопеническое ожирение и возрастные заболевания глаз становятся все более распространенными в обществе, необходимо принимать меры для профилактики и ранней диагностики этих состояний. Ведь своевременное лечение и правильный образ жизни могут значительно снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить качество жизни. В связи с этим возникает необходимость изучения взаимосвязи между этими состояниями и их влияния на функционирование организма и качество жизни.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния саркопенического ожирения и возраст-ассоциированной патологии органа зрения на функциональные способности пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, выполненном в Тамбовском филиале МНТК (Межотраслевой научно-технический комплекс) “Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова” в 2022–2023 годах, приняли участие 132 паци-

ента с саркопеническим ожирением и 134 пациента с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией (возраст больных обеих групп 60–74 лет).

Выявление саркопенического ожирения осуществлялось по критериям сниженной мышечной массы и повышенного индекса массы тела, рекомендованной Европейской рабочей группой European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP2, 2018) [6–8]. Возрастная макулярная дегенерация диагностировалась в соответствии с клиническими рекомендациями. Инструментальная активность в повседневной жизни определялась по шкале Лоутона [6].

Исследование одобрено этическим комитетом Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» и проведено в соответствии с общепринятыми нормами и принципами, зафиксированными в Хельсинкской декларации.

При статистическом анализе на персональном компьютере выполнен расчет средних величин, относительных величин, ошибочно среднеарифметических и относительных величин. Оценка статистической значимости проведена по критерию Колмогорова–Смирнова, а различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Саркопеническое ожирение и возрастная макулярная дегенерация являются серьезными проблемами, которые усугубляют физическое состояние организма. Возрастная макулярная дегенерация особенно усиливает негативное воздействие саркопенического ожирения на организм, а в рамках нашего исследования мы изучили клинические показатели пациентов с саркопеническим ожирением и саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией (табл. 1).

Оценка инструментальной активности в повседневной жизни пациентов с саркопеническим ожирением свидетельствует о наличии у них зависимости от посторонней помощи по всем видам рассматриваемой функциональной деятельности (табл. 2). Наибольшая зависимость от окружающих в данной группе установлена при выполнении пациентами финансовой деятельности и приеме лекарственных препаратов. Функциональная деятельность по названным видам пациентов с саркопеническим ожирением снижена на 34–39%, что существенно выше относительно

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с саркопеническим ожирением и саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией

Table 1

Clinical characteristics of patients with sarcopenic obesity and sarcopenic obesity and age-related macular degeneration

Исследуемый признак / The feature under study	Пациенты с саркопеническим ожирением / Patients with sarcopenic obesity	Пациенты с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией / Patients with sarcopenic obesity and age-related macular degeneration	p
Пол (М/Ж), % / Gender (M/W), %	42,5/57,5	45,5/44,5	>0,05
Средний возраст, лет / Average age, years	67,8±2,0	68,5±2,1	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	32,4±1,3	34,7±1,0	>0,05
Ожирение, % / Obesity, %	35,8±2,7	48,3±2,1	>0,05
Артериальная гипертензия, % / Arterial hypertension, %	52,9±2,9	50,5±3,2	>0,05
Остеоартрит, % / Osteoarthritis, %	24,0±1,5	22,2±1,3	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,0±0,7	6,4±0,8	>0,05

других видов инструментальной активности в повседневной жизни.

Инструментальную активность в повседневной жизни у пациентов с саркопеническим ожирением значительно ограничивают также поддержание быта в доме (квартире), приготовление пищи и выполнение стирки белья, относительная автономность среди обследованных этой группы свойственна совершению телефонных звонков, которые в большей степени могут выполнять пациенты с саркопеническим ожирением.

Среди пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией наибольшие ограничения вызывают выполнение финансовой деятельности, пользование транспортом и прием лекарственных препаратов, самостоятельное выполнение которых снижено на 46–50% (табл. 2). Затруднение у данных пациентов вызывает совершение телефонных звонков, выполнение стирки белья и совершение покупок, хотя возможность самостоятельно выполнить их статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем ранее перечисленные виды инструментальной активности в повседневной жизни — финансовая деятельность, прием лекарственных препаратов и пользование транспортом.

При сравнении инструментальной активности в повседневной жизни пациентов двух

групп установлено, что она более значительно снижена у пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией, что подтверждается средней величиной активности по шкале Лоутона, которая в 1,3 раза ниже среди пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией.

В наибольшей степени пациенты с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией отличались от пациентов с саркопеническим ожирением по сложности совершения телефонных звонков — в 1,56 раза, совершению покупок — в 1,46 раза, пользование транспортом — в 1,5 раза и выполнению финансовой деятельности — в 1,27 раза со статистически значимыми различиями во всех случаях.

Следовательно, саркопеническое ожирение и возрастная макулярная дегенерация более существенно вызывают снижение инструментальной активности в повседневной жизни, нежели саркопеническое ожирение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркопеническое ожирение, как показывают другие публикации [9–12] часто приводит к кумулятивным неблагоприятным эффектам, существенно снижающим инструментальную

Таблица 2

Сравнение показателей инструментальной активности в повседневной жизни пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией (M±m, баллы)

Table 2

Comparison of indicators of instrumental activity in the daily life of patients with sarcopenic obesity and age-related macular degeneration (M±m, points)

Вид инструментальной активности в повседневной жизни / Type of instrumental activity in everyday life	Пациенты с саркопеническим ожирением / Patients with sarcopenic obesity	Пациенты с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией / Patients with sarcopenic obesity and age-related macular degeneration	p
Совершение телефонных звонков / Making phone calls	0,89±0,07	0,57±0,05	<0,001
Совершение покупок / Making purchases	0,76±0,08	0,62±0,06	<0,01
Приготовление пищи / Cooking	0,74±0,05	0,68±0,07	<0,05
Поддержание быта в доме, квартире / Maintenance of everyday life in the house, apartment	0,73±0,07	0,70±0,06	>0,05
Выполнение стирки / Doing laundry	0,74±0,05	0,61±0,04	<0,05
Пользование различным транспортом / Use of various means of transport	0,78±0,06	0,52±0,07	<0,01
Прием лекарственных препаратов / Taking medications	0,66±0,04	0,54±0,03	<0,01
Выполнение финансовой деятельности / Performing financial activities	0,61±0,04	0,48±0,05	<0,001
Всего / Total	5,91±0,09	4,72±0,07	<0,001

активность в пациентов. Но, несмотря на ограничения в повседневной жизни, были выявлены тенденции в отношении факторов риска и защиты от снижения инструментальной активности у пожилых людей за последнее десятилетие.

Результаты исследования не только предоставляют доказательства того, что физические упражнения, социальная активность и диета являются важными факторами защиты от инвалидности, но и расширяют нынешнее понимание того, что когнитивные нарушения, связанные с саркопеническим ожирением, являются важным фактором, связанным со снижением инструментальной функциональной активности в повседневной жизни. Результаты показывают, что необходим целостный подход, который рассматривает общую физическую и функциональную сферу здоровья, в то же время оценивая и управляя психологическими и социальными проблемами, при уходе за пожилыми людьми не только с саркопеническим ожирением, но и в сочетании саркопенического ожирения и возрастной макулярной дегенерацией.

Результаты этих исследований дают представление о том, что может помочь предот-

вратить функциональное снижение у пожилых людей. В частности, оно подтверждает важность благотворного влияния физических упражнений и социальной активности на предотвращение инвалидности [13, 14]. Результаты нашего исследования подчеркивают необходимость развития первичной медицинской помощи для предоставления более качественных медицинских услуг быстро стареющему населению с хроническими заболеваниями, такими как когнитивные нарушения, связанные с саркопеническим ожирением, функциональные расстройства, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др. [15]. Услуги должны быть направлены на удовлетворение сложных потребностей пожилых пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией. Эти модели обслуживания также должны быть адаптированы и протестированы в местных условиях, чтобы максимизировать их эффективность. Учитывая значительные различия, обнаруженные между пациентами мужского и женского пола, будущие вмешательства, возможно, также должны будут учитывать гендерные различия [12].

В ходе ранее выполненных исследований было показано, что здоровая диета, включающая меньшее количество углеводов, большее количество белка и употребление чая защищает пожилых людей от инвалидности [2]. Следует также уделять внимание поддержанию когнитивных функций и профилактике депрессивных симптомов, чтобы предотвратить инвалидность у пожилых людей. Кроме того, необходимо наращивать и эффективно связывать с системой здравоохранения возможности социальных служб, таких как услуги по уходу за пожилыми людьми на дому и в домах престарелых, чтобы предоставлять комплексные медицинские и социальные услуги для удовлетворения потребностей пожилых людей и способствовать активному старению [10].

В ранее проведенных исследованиях рассматривалось нарушение зрения вследствие неизвестной офтальмологической патологии, что не учитывает специфику влияния анализированной нами возрастной макулярной дегенерации в сочетании с саркопеническим ожирением на возникновение тех или иных ограничений у пациентов в социальной сфере. Нами установлено, что нарушение зрения в сочетании с саркопеническим ожирением вызывает наиболее существенные проблемы в использовании общественного или личного транспорта и в покупке различных товаров [16].

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что сочетание саркопенического ожирения и нарушений зрения, связанных с возрастной макулярной дегенерацией, оказывает более значительное влияние на снижение инструментальной деятельности в повседневной жизни по сравнению с саркопеническим ожирением. При этом ухудшение инструментальной активности в повседневной жизни среди пациентов с саркопеническим ожирением и возрастной макулярной дегенерацией происходит особенно выражено по пользованию транспортом, совершению телефонных звонков, покупок и проведению финансовых операций. В связи с этим рекомендуется поддержка таких пациентов со стороны окружающих для повышения их самостоятельности при выполнении повседневных задач. Необходимо также проводить профилактику, раннюю диагностику саркопенического ожирения и возрастной макулодистрофии, своевременно корректировать нарушения зрения и лечить саркопеническое ожирение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. 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, 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. 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. Baumgartner R.N., Wayne S.J., Waters D.L. et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004;12(12):1995–2004. DOI: 10.1038/oby.2004.250.
2. Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr.* 2014;33(5):737–748. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.007.
3. Агарков Н.М., Копылов А.Е., Титов А.А. и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):112–125. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7.
4. Guthrie D.M., Davidson J.G.S., Williams N. et al. Combined impairments in vision, hearing and cogni-

- tion are associated with greater levels of functional and communication difficulties than cognitive impairment alone: analysis of interRAI data for home care and long-term care recipients in Ontario. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192971. DOI: 10.1371/journal.pone.0192971.
5. Sloan F.A., Ostermann J., Brown D.S. et al. Effects of changes in self-reported vision on cognitive, affective, and functional status and living arrangements among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):618–627. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.01.019.
 6. Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. и др. Опросники и шкалы в геронтологии и гериатрии. *Геронтология*. 2021;9(1):1–91.
 7. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
 8. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321–335. DOI: 10.1159/000521241.
 9. Агарков Н.М., Лев И.В., Копылов А.Е. Биологический возраст как фактор риска офтальмологических осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(3):383–392. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-8.
 10. Kirk B., Zanker J., Bani H. E. et al. Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) Criteria are Strongly Associated With Malnutrition, Depression, Falls, and Fractures in High-Risk Older Persons. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(4):741–745. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.06.050.
 11. Long Y., Wu Y., Zhong Y. et al. Resveratrol as a potential therapeutic agent for sarcopenic obesity: Insights from in vivoperiments. *Biomed Pharmacother*. 2024;179:117396. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117396.
 12. Zhao Q., Zhu Y., Zhao X. et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients on maintenance hemodialysis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):424. DOI: 10.1186/s12891-024-07546-3.
 13. Лев И.В., Агарков Н.М., Стародубцева Л.В. Гериатрическая тактика ведения пациентов с диабетической ретинопатией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(1):129–141. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9.
 14. Katz S., Branch L.G., Branson M.H. et al. Active life expectancy. *N Engl J Med*. 1983;309(20):1218–1224. DOI: 10.1056/NEJM198311173092005.
 15. Sumukadas D., McMurdo M., Pieretti I., et al. Association between retinal vasculature and muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(3):42–58. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.006.
 16. Агарков Н.М., Лев И.В., Османов Р.Э. Влияние сочетанной диабетической ретинопатии и катаракты на инструментальную функциональную активность пациентов. *Успехи геронтологии*. 2022;35(3):413–417. DOI: 10.34922/AE.2022.35.3.013.

REFERENCES

1. Baumgartner R.N., Wayne S.J., Waters D.L. et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004;12(12):1995–2004. DOI: 10.1038/oby.2004.250.
2. Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr*. 2014;33(5):737–748. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.03.007.
3. Agarkov N.M., Kopylov A.E., Titov A.A. et al. Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij*. 2024;10(1):112–125. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7. (In Russian).
4. Guthrie D.M., Davidson J.G.S., Williams N. et al. Combined impairments in vision, hearing and cognition are associated with greater levels of functional and communication difficulties than cognitive impairment alone: analysis of interRAI data for home care and long-term care recipients in Ontario. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192971. DOI: 10.1371/journal.pone.0192971.
5. Sloan F.A., Ostermann J., Brown D.S. et al. Effects of changes in self-reported vision on cognitive, affective, and functional status and living arrangements among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):618–627. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.01.019.
6. Gorelik S.G., Ilnitsky A.N., Proshchaev K.I. et al. Questionnaires and scales in gerontology and geriatrics. *Gerontologiya*. 2021;9(1):1–91. (In Russian).
7. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
8. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321–335. DOI: 10.1159/000521241.
9. Agarkov N.M., Lev I.V., Kopylov A.E. Biological age as a risk factor for ophthalmological complications in type 2 diabetes mellitus. *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij*. 2023;9(3):383–392. (In Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-8.
10. Kirk B., Zanker J., Bani H.E. et al. Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium (SDOC) Criteria are Strongly Associated With Malnutrition, Depression, Falls, and Fractures in High-Risk Older Persons. *J Am*

- Med Dir Assoc. 2021;22(4):741–745. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.06.050.
11. Long Y., Wu Y., Zhong Y. et al. Resveratrol as a potential therapeutic agent for sarcopenic obesity: Insights from in vivoperiments. *Biomed Pharmacother.* 2024;179:117396. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117396.
 12. Zhao Q., Zhu Y., Zhao X. et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia in patients on maintenance hemodialysis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):424. DOI: 10.1186/s12891-024-07546-3.
 13. Lev I.V., Agarkov N.M., Starodubtseva L.V. Geriatric management of patients with diabetic retinopathy. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovaniy.* 2023;9(1):129–141. (In Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-9.
 14. Katz S., Branch L.G., Branson M.H. et al. Active life expectancy. *N Engl J Med.* 1983;309(20):1218–1224. DOI: 10.1056/NEJM198311173092005.
 15. Sumukadas D., McMurdo M., Pieretti I. et al. Association between retinal vasculature and muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):42–58. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.006.
 16. Agarkov N.M., Lev I.V., Osmanov R.E. The impact of combined diabetic retinopathy and cataract on the instrumental functional activity of patients. *Uspekhi gerontologii.* 2022;35(3):413–417. (In Russian). DOI: 10.34922/AE.2022.35.3.013.

УДК 616.379-008.64-053.2+616.935-036.11-07
DOI: 10.56871/UTJ.2025.32.48.014

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© Инна Викторовна Колтунцева, Анна Владимировна Емельянова,
Мирзонуриддин Мирзоолимович Алимов, Александр Сергеевич Шичкин,
Екатерина Васильевна Каприор, Лариса Викторовна Сахно,
Светлана Вадимовна Баирова, Мария Олеговна Ревнова,
Ксана Викторовна Штернлихт

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

Контактная информация: Инна Викторовна Колтунцева — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика
А.Ф. Тура. E-mail: koltunceva@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260> SPIN: 8324-5114

Для цитирования: Колтунцева И.В., Емельянова А.В., Алимов М.М., Шичкин А.С., Каприор Е.В., Сахно Л.В.,
Баирова С.В., Ревнова М.О., Штернлихт К.В. Особенности клинической картины дебюта сахарного диабета 1-го
типа у детей разных возрастных групп. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):154–163.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.48.014>

Поступила: 18.10.2024

Одобрена: 23.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Актуальность проблемы связана с ростом заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа, особенно среди детей. Это социально значимое заболевание, характеризующееся аутоиммунной агрессией против островков Лангерганса, что приводит к дефициту инсулина и нарушениям обмена веществ. Причины развития этого типа сахарного диабета до конца не изучены, но ключевыми факторами считаются генетическая предрасположенность и воздействие внешних триггеров (инфекционные заболевания). **Цель исследования** — выявить особенности жалоб при дебюте сахарного диабета у детей в зависимости от их возраста на догоспитальном этапе. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование 140 случаев дебюта сахарного диабета 1-го типа у детей от 1 года до 17 лет, находившихся на лечении в клинике СПбГПМУ (2021–2023 гг.). Анализировались истории болезней, наиболее частые жалобы, а также статистическая обработка данных с использованием t-критерия. **Результаты.** Средний возраст дебюта сахарного диабета — $8,91 \pm 0,36$ года. Средняя длительность периода от первых симптомов до госпитализации — $19,56 \pm 1,62$ дней. У 54,3% матерей была патологическая беременность. Основные жалобы: полиурия, полидипсия, снижение массы тела (82,9%), слабость (40%), рвота (19,3%), нарушение сознания (15%), боли в животе (12,1%). В 17,1% случаев отсутствовали основные симптомы, что затрудняло раннюю диагностику. Гипергликемия чаще всего выявлялась в поликлиниках (50,7%). Диабетический кетоацидоз диагностирован у 52,1% пациентов, причем тяжелые формы чаще встречались у подростков. **Заключение.** Выявлено разнообразие клинической картины дебюта сахарного диабета у детей, причем у 17,1% пациентов не наблюдались основные признаки заболевания. Авторы рекомендуют расширить показания к проведению глюкометрии на догоспитальном этапе для раннего выявления сахарного диабета у детей. Важно акцентировать внимание врачей на необходимость измерения глюкозы в крови при наличии жалоб на слабость, рвоту, боли в животе, нарушение сознания, энурез. Это может способствовать более своевременной госпитализации и предотвращению тяжелых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1-го типа, дети, диабетический кетоацидоз, гипергликемия, ранняя диагностика, клинические симптомы

FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE OF THE ONSET OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

© Inna V. Koltuncheva, Anna V. Emelianova, Mirzonuriddin M. Alimov, Aleksandr S. Shichkin, Ekaterina V. Kaprior, Larisa V. Sakhno, Svetlana V. Bairova, Maria O. Revnova, Ksana V. Sternlicht

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

Contact information: Inna V. Koltuncheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: koltuncheva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260> SPIN: 8324-5114

For citation: Koltuncheva IV, Emelianova AV, Alimov MM, Shichkin AS, Kaprior EV, Sakhno LV, Bairova SV, Revnova MO, Sternlicht KV. Features of the clinical picture of the onset of type 1 diabetes mellitus in children of different age groups. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):154–163. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.32.48.014>

Received: 18.10.2024

Revised: 23.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. The urgency of the problem is associated with an increase in the incidence of type 1 diabetes, especially among children. This is a socially significant disease characterized by autoimmune aggression against the islets of Langerhans, which leads to insulin deficiency and metabolic disorders. The causes of this type of diabetes are not fully understood, but the key factors are genetic predisposition and exposure to external triggers (infectious diseases). **The purpose of the study** — to identify the features of complaints during the onset of diabetes mellitus in children, depending on their age at the prehospital stage. **Materials and methods.** A retrospective cohort study of 140 cases of type 1 diabetes mellitus onset in children aged from 1 to 17 years who were treated at the St. Petersburg GPMU clinic (2021–2023) was conducted. Medical histories, the most frequent complaints, as well as statistical data processing using the t-criterion were analyzed. **Results.** The average age of onset of diabetes mellitus was 8.91 ± 0.36 years. The average duration of the period from the first symptoms to hospitalization is 19.56 ± 1.62 days. 54.3% of the mothers had abnormal pregnancies. The main complaints were polyuria, polydipsia, weight loss (82.9%), weakness (40%), vomiting (19.3%), impaired consciousness (15%), abdominal pain (12.1%). In 17.1% of cases, there were no main symptoms, which made early diagnosis difficult. Hyperglycemia was most often detected in polyclinics (50.7%). Diabetic ketoacidosis was diagnosed in 52.1% of patients, with severe forms more common in adolescents. **Conclusion.** A variety of symptoms of the onset of diabetes mellitus in children was revealed, and 17.1% of patients did not have the main signs of the disease. The authors recommend expanding the indications for glucose monitoring at the prehospital stage for early detection of diabetes mellitus in children. It is important to focus the attention of doctors on the need to measure blood glucose in the presence of complaints of weakness, vomiting, abdominal pain, impaired consciousness, enuresis. This can help to ensure more timely hospitalization and prevent serious complications.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, children, diabetic ketoacidosis, hyperglycemia, early diagnosis, clinical symptoms

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время отмечается рост количества заболеваний с аутоиммунным генезом. Среди них особое значение имеет сахарный диабет 1-го типа (СД1), в основном выявляемый среди детского населения. СД1 относится к социально значимым неинфекционным патологиям, имеющим тенденцию к увеличению количества больных в по-

следние годы. Так, по данным International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), в 2021 году 8,4 млн человек имели данную патологию [1]. В России динамика распространенности заболевания с 2010 по 2022 г. составила 146,0→191,0/100 тыс. населения [2].

Сахарный диабет 1-го типа — патологическое состояние, характеризующееся хронической гипергликемией, обусловленной дефицитом

инсулина, вследствие аутоиммунной агрессии против островков Лангерганса поджелудочной железы. Стоит отметить, что дефицит инсулина приводит к нарушениям углеводного, жирового и белкового обмена [3–6].

В настоящее время до конца не изучены истинные этиологические причины развития СД1. Одним из важных факторов является генетическая предрасположенность — доказана ассоциация между наличием специфических аллелей HLA II класса и развитием заболевания. Триггерами данной патологии могут являться факторы окружающей среды, среди которых значимая роль отводится инфекционным заболеваниям — дифтерии, гепатиту В, гемофильной инфекции, коклюшу, полиомиелиту, столбняку, ветряной оспе, краснухе, кори, паротиту, менингококковой инфекции, туберкулезу и гриппу [7, 8]. Клинические проявления СД1 различны: могут выявляться как отдельные симптомы (полиурия, полидипсия, потеря массы тела, энурез, рецидивирующие кожные инфекции, утомляемость, воспалительные заболевания наружных половых органов), так и проявления тяжелого осложнения в виде диабетического кетоацидоза (дыхание Куссмауля, запах ацетона изо рта) вплоть до развития коматозного состояния [9].

В клиническом течении СД1 выделяют несколько стадий:

- стадия 1 — появление двух антител или более к островковым клеткам, симптомы заболевания не выражены;
- стадия 2 — предсимптомное течение с дисгликемией, характеризующееся снижением количества бета-клеток поджелудочной железы и появлением нарушения толерантности к глюкозе, однако клинические симптомы не выражены;
- стадия 3 — симптоматическое течение с дисгликемией, проявляющееся появлением типичных симптомов СД1 [10].

При клинической картине СД1 необходимо измерение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в периферической крови, показателей общего анализа крови и мочи, ультразвукового исследования органов брюшной полости для выявления реактивных изменений в поджелудочной железе. Для выявления ранних доклинических форм выполняют иммунологическое исследование, подтверждающее появление аутоантител к островковым клеткам, — этот метод может стать скрининговым и проводиться при профилактических осмотрах в амбулаторно-поликлинических учреждениях, что будет позволять начать ле-

чение на доклиническом этапе, когда есть вероятность сохранить большую часть островковых клеток [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для профилактики развития тяжелых осложнений важна своевременная диагностика данной патологии еще на догоспитальном этапе, поэтому целью нашего исследования являлось выявление особенностей жалоб при дебюте СД1 у детей в зависимости от их возраста на догоспитальном этапе.

Ранняя диагностика СД1 у детей способствует профилактике возникновения осложнений СД1, наиболее быстрой компенсации состояния организма, сокращению времени госпитализации, и вследствие этого сохранению физического и психологического здоровья пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено наблюдательное ретроспективное когортное клиническое исследование 140 случаев дебюта сахарного диабета 1-го типа у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Все дети поступили с диагнозом «Впервые выявленный СД 1-го типа» и находились на лечении в клинике СПбГПМУ в период с 2021 по 2023 гг. Авторами произведена оценка наиболее часто встречающихся жалоб при дебюте сахарного диабета на основании историй болезней пациентов.

При статистической обработке рассчитывались средние величины и стандартные отклонения количественных показателей ($M \pm m$) с помощью программы Microsoft Excel, межгрупповые различия оценивались по t-критерию, статистически значимой являлась вероятность ошибки менее 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировано 140 историй болезней (мальчиков — 72, девочек — 68). Пациенты были разделены на возрастные группы в соответствии с классификацией периодов детства Н.П. Гундобина: дети от 1 до 3 лет ($n=20$), от 4 до 7 лет ($n=37$), с 8 до 12 лет ($n=49$), с 13 до 17 лет ($n=34$) [12].

Средний возраст всех обследованных детей в дебюте СД1 составил $8,91 \pm 0,36$ года, что совпадает с данными, полученными другими исследователями, — наиболее частый дебют СД 1-го типа наблюдается в возраст-

ном периоде 7–12 лет [13, 14]. Средняя длительность периода от момента выявления первых клинических симптомов или впервые выявленных лабораторных данных (гипергликемии) до момента госпитализации составила $19,56 \pm 1,62$ дней (минимально — 4, максимально — 60 дней).

Проанализирован период течения беременности у матерей всех пациентов ($n=140$). У 45,7% ($n=64$) матерей беременность протекала без патологии, тогда как у 54,3% ($n=76$) беременность протекала патологически. Среди патологии течения беременности выявлялись такие осложнения, как угроза прерывания — в 28,9% ($n=22$), токсикоз первой половины — в 19,7% ($n=15$), анемия — в 14,5% ($n=11$) и преэклампсия — в 14,5% ($n=11$), преждевременные роды (на 32–36-й неделе гестации) — в 11,8% ($n=9$), хронические урогенитальные инфекции — в 10,5% ($n=8$) случаев. Представленные данные по частоте встречаемости осложненного акушерского анамнеза в виде угрозы прерывания, пре-

эклампсии и анемии совпадают с результатами других исследователей [16].

Средний вес исследованных групп детей при рождении составлял: в группе детей от 1 до 3 лет — $3488,57 \pm 292,88$ г, от 4 до 7 лет — $3573,84 \pm 190,40$ г, от 8 до 12 лет — $3399,41 \pm 85,89$ г, от 13 до 17 лет — $3499,0 \pm 178,88$ г. Статистически достоверных отличий веса при рождении в зависимости от возраста дебюта СД1 не получено ($p > 0,05$).

Обращение за медицинской помощью в течение первых 7 дней с момента появления первых симптомов СД1 составило 27,1% случаев ($n=38$). Нередко в медицинские организации обращались в связи с ухудшением общего состояния ребенка: угнетение уровня сознания, появление слабости, рвоты, болей в животе, появление одышки.

Так, по наблюдению группы исследователей [15], для детей с впервые выявленным СД1 в основном характерно постепенное начало заболевания (96,1%), чаще всего дети поступают в стационар в состоянии средней

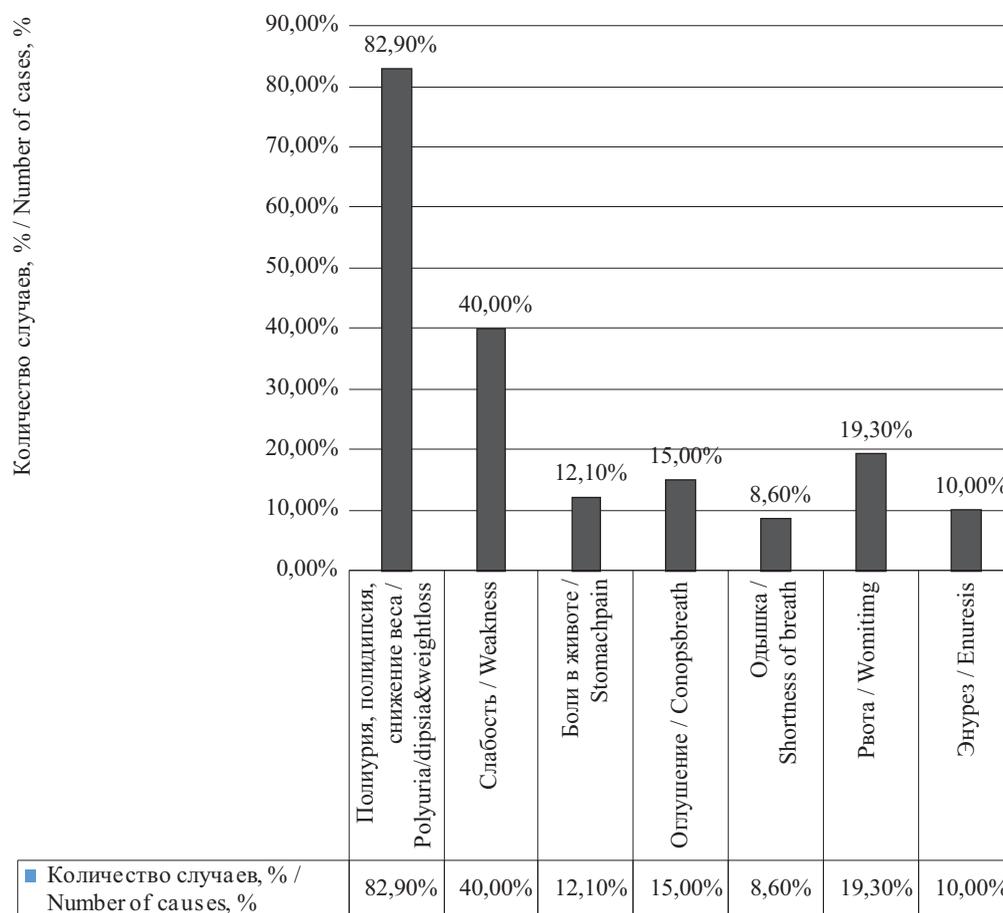


Рис. 1. Диаграмма частоты жалоб у детей от 1 до 17 лет ($n=140$) с сахарным диабетом 1-го типа

Fig. 1. Diagram of the frequency of complaints in children from 1 to 17 years old ($n=140$) with type 1 diabetes

степени тяжести (93%). По данным анализа первичной заболеваемости СД1 среди детского населения Иркутской области дебют заболевания в 90% случаев выявляется после перенесенных вирусных инфекций в течение последующих 3 месяцев [15].

В нашем исследовании достоверных данных по перенесенным острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) в предыдущие 3 месяца не получено. Появление характерных симптомов СД1 в течение 1–2 недель после перенесенной ОРВИ или инфекционного мононуклеоза в нашей группе (n=140) выявлено в 7,9% случаев (n=11).

При анализе жалоб детей и/или их родителей наиболее часто указывали на характерные симптомы: полиурию, полидипсию, снижение веса в 82,9% случаев (n=116) (рис. 1), тогда как в 17,1% случаев (n=24) данные проявления отсутствовали.

Исследователи из Казани (Республиканская клиническая больница г. Казани) ретроспективно проанализировали истории болезней 381 пациента (0–18 лет), госпитализированных с впервые выявленным сахарным диабетом в 2017–2019 гг. [16], из них в большинстве случаев (338 детей, или 88,7%) клиническая картина в дебюте заболевания (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, диабетический кетоацидоз) давала основания для верификации СД1 и незамедлительного начала инсулинотерапии. Однако в данной работе у детей с полидипсией, полиурией и похуданием также отмечался и диабетический кетоацидоз, тогда как в нашей исследуемой группе детей с такими жалобами (n=116) кетоацидоз отмечался не у всех.

Кроме больших симптомов СД1 наиболее частыми проявлениями при дебюте сахарного диабета 1-го типа у детей в нашем исследовании (рис. 1) также являлись: слабость — в 40,0% (n=56); рвота — в 19,3% (n=27); нарушение сознания (оглушение — по шкале Глазго уровень сознания 13–14 баллов) — в 15,0% (n=21); боли в животе — в 12,1% (n=17); энурез/никтурия/дизурия — в 10,0% (n=14); одышка (шумное дыхание) — в 8,6% (n=12); субфебрильная температура — в 7,9% (n=11) случаев. Реже встречались следующие симптомы: запах ацетона в выдыхаемом воздухе — 6,4% (n=9), отказ от еды — 4,3% (n=6), нарушение поведения (раздражительность, плаксивость) и головная боль — по 2,1% (n=3) случаев соответственно. В единичных случаях дети и/или их законные представители предъявляли жалобы на боли в горле и вздутие живота.

У 5,0% (n=7) детей диагноз дебюта сахарного диабета 1-го типа имел только лабораторное подтверждение (во время профилактического осмотра), тогда как жалобы и клинические проявления отсутствовали.

В группе детей от 1 до 3 лет (n=20) наиболее частыми проявлениями при дебюте сахарного диабета 1-го типа являлись: совокупность симптомов в виде полиурии, полидипсии и похудения (ППП) — в 85,0% (n=17), слабость — в 65,0% (n=13), рвота — в 25,0% (n=5), субфебрильная температура — в 20,0% (n=4), тяжелое шумное дыхание — в 15,0% (n=3) случаев.

В группе детей от 4 до 7 лет (n=37) наиболее частыми проявлениями при дебюте сахарного диабета 1-го типа являлись: совокупность симптомов ППП — в 89,2% (n=33), слабость — в 37,8% (n=14), рвота — в 18,9% (n=7) и дизурия — в 18,9% (n=7), нарушение сознания (оглушение) — в 13,5% (n=5), тяжелое шумное дыхание — в 8,1% (n=3) случаев.

В группе детей от 8 до 12 лет (n=49) наиболее частыми проявлениями при дебюте сахарного диабета 1-го типа были: совокупность симптомов ППП — в 79,8% (n=38), слабость — в 34,7% (n=17), боли в животе в 22,4% (n=11), нарушение сознания (оглушение) в 14,3% (n=7), субфебрильная температура в 8,1% (n=4) случаев.

В группе детей от 13 до 17 лет (n=34) наиболее частыми проявлениями при дебюте сахарного диабета 1-го типа стали: совокупность симптомов ППП — в 82,3% (n=28), слабость — в 35,3% (n=12), нарушение сознания (оглушение) — в 23,5% (n=8), рвота — в 14,7% (n=5), запах ацетона в выдыхаемом воздухе — в 14,7% (n=5) случаев.

Достоверной разницы по наличию больших симптомов СД между исследуемыми возрастными группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди всех детей (n=140) с дебютом СД1 в 17,1% (n=24) случаев отсутствовали основные клинические проявления в виде полиурии, полидипсии, снижения веса, но имелись такие проявления, как слабость — в 45,8% (n=11), нарушение сознания (оглушение) — в 25% (n=6), рвота — в 20,8% (n=5), реже субфебрильная температура, боли в животе — по 12,5% (n=3) случаев соответственно. В старших возрастных группах от 8 до 17 лет (n=14) характерные симптомы сахарного диабета при дебюте отсутствовали чаще, чем у детей раннего и дошкольного возраста (n=10).

Гипергликемия впервые выявлялась наиболее часто в условиях детской поликлиники —

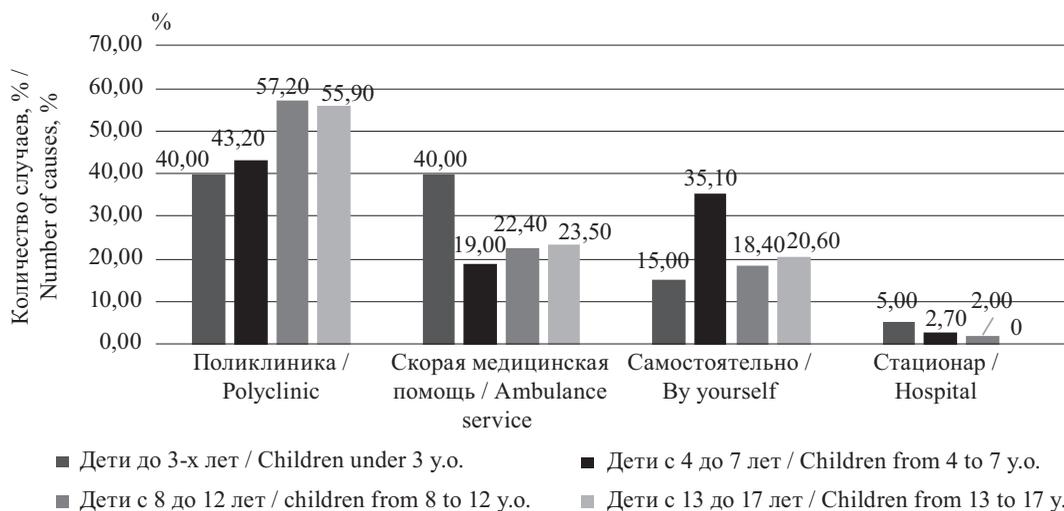


Рис. 2. Количество случаев впервые выявленной гипергликемии в зависимости от места проведения анализа
 Fig. 2. The number of cases of newly diagnosed hyperglycemia, depending on the location of the analysis

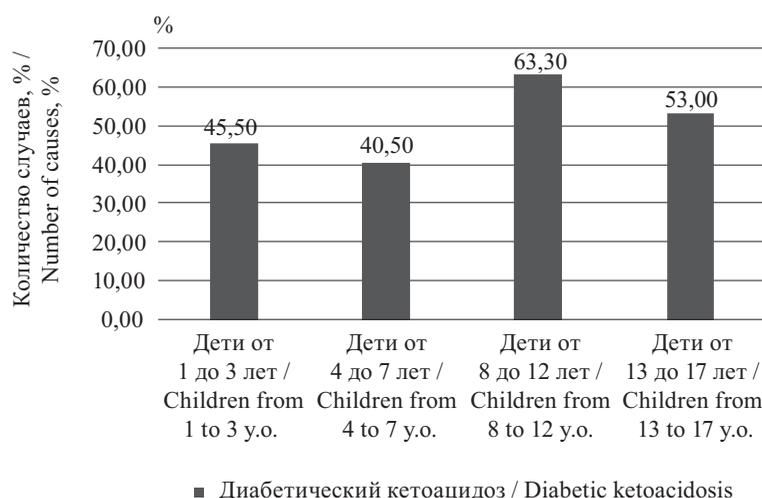


Рис. 3. Возрастная структура диабетического кетоацидоза (n=73) в дебюте сахарного диабета
 Fig. 3. Age structure of diabetic ketoacidosis (n=73) at the onset of diabetes mellitus

в 50,7% (n=71), бригадами скорой медицинской помощи — в 24,3% (n=34) (с помощью глюкометра), самостоятельно (с помощью глюкометра) — в 22,9% (n=32), в условиях стационара случайно — в 2,1% (n=3) ($p > 0,05$) (рис. 2).

Впервые выявленная гипергликемия у детей в возрасте от 1 до 3 лет являлась наиболее высокой и составила $27,49 \pm 2,86$ ммоль/л, в возрасте от 4 до 7 лет — $19,88 \pm 1,22$ ммоль/л, от 8 до 12 лет составила $22,10 \pm 1,34$ ммоль/л, от 13 до 17 лет — $19,85 \pm 1,39$ ммоль/л ($p \leq 0,05$). Представленные данные несколько отличаются от результатов, полученных исследователями особенностей манифестации СД из Красноярского края, где наиболь-

шие значения начальной гликемии отмечены у детей возрастной группы 5–7 лет — $24,4 \pm 6,8$ ммоль/л, наименьшие значения начальной гликемии у детей 8–12 лет — $15,6 \pm 1,9$ ммоль/л [17]. Возможно, данные отличия обусловлены тем, что в нашем исследовании гипергликемию выявляли обычными глюкометрами — в 45,7% случаев (скорая помощь, домашние условия, поликлиника). В стационаре цифры гликемии будут отличаться, т.к. ребенок в дебюте СД1 поступает уже после оказания медицинской помощи бригадами скорой помощи.

Осложнение сахарного диабета в виде диабетического кетоацидоза (ДКА) выявлено у 52,1% (n=73) детей с дебютом сахарного

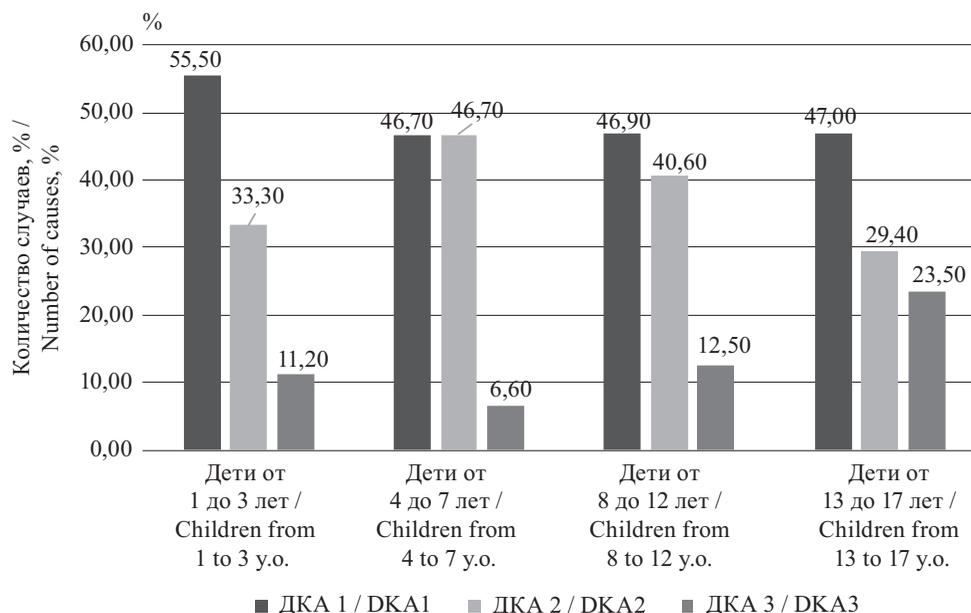


Рис. 4. Возрастная структура степеней тяжести диабетического кетоацидоза у детей (n=73)

Fig. 4. Age structure of diabetic ketoacidosis severity in children (n=73)

диабета (рис. 3), в том числе по возрастам: от 1 до 3 лет (n=9), от 4 до 7 лет (n=15), от 8 до 12 лет (n=31), от 13 до 17 лет (n=18).

Дети с диабетическим кетоацидозом и/или их законные представители предъявляли основные жалобы на полиурию, полидипсию и снижение веса. Кроме того, наиболее частыми проявлениями были: слабость — в 41,0% (n=30), рвота — в 19,7% (n=14), нарушение сознания (оглушение) — в 26,4% (n=12), боли в животе — в 11,0% (n=8), энурез/никтурия, дизурия и запах ацетона в выдыхаемом воздухе — в 8,2% (n=6) случаев соответственно. Реже встречались указания на повышение температуры до субфебрильных значений, зуд и кандидоз кожи, снижение аппетита, головную боль и головокружение. Проявление в виде слабости/вялости ребенка являлось ведущим во всех возрастных группах обследуемых детей. В группе детей с дебютом СД1, поступивших в стационар с кетоацидозом (n=73), средний уровень содержания глюкозы у детей от 1 до 3 лет составлял $14,08 \pm 4,24$ ммоль/л, в группе детей от 4 до 7 лет средний уровень гликемии составлял $9,56 \pm 2,5$ ммоль/л, в группе детей от 8 до 12 лет средний уровень гликемии составлял $11,81 \pm 1,99$ ммоль/л, в группе детей от 13 до 17 лет $19,43 \pm 4,16$ ммоль/л ($p > 0,05$).

При анализе степеней тяжести при дебюте СД1 ДКА I степени преобладал во всех возрастных группах обследуемых детей. Хотя

достоверной разницы в преобладании степеней тяжести ДКА между группами выявлено не было ($p > 0,05$), следует отметить, что ДКА III степени наиболее часто встречался в группе детей от 13 до 17 лет — в 23,5% (n=4) случаев (рис. 4).

При анализе частоты ДКА в зависимости от возраста в работах других исследователей ДКА наиболее распространен в группе детей от 1 до 3 лет и составляет 55,5% по сравнению с детьми в группах старше 3 лет (возраст 4–7 лет — 46,7%, 8–12 лет — 46,9%, 13–17 лет — 47%). Полученные результаты сопоставимы с обобщенными данными по Российской Федерации, отдельных регионов России (Екатеринбург, Москва), а также с данными из Китая [18–20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате анализа 140 случаев дебюта СД1 у детей в возрасте от 1 до 17 лет выявлено многообразие симптомов СД1 в различных возрастных группах. Важно отметить, что характерных, так называемых больших, симптомов СД1 (полиурия, полидипсия, снижение веса), не имелось у 17,1% детей. Слабость и вялость — значимые симптомы при дебюте СД1, а также одни из частых поводов для вызова скорой медицинской помощи при данной патологии, особенно среди детей в возрасте старше 3 лет. Рвота

является одним из наиболее часто встречающихся клинических симптомов, сопровождающих дебют СД1 у детей всех возрастных групп, при этом не всегда при наличии «больших» симптомов — полиурии, полидипсии и снижении веса. Наиболее высокие значения впервые выявленной гипергликемии при дебюте СД1 выявлены в группе детей от 1 до 3 лет — $27,49 \pm 2,86$ ммоль/л.

Достоверной закономерности влияния веса детей при рождении на возраст дебюта СД1 не было выявлено.

Учитывая высокую значимость и возросшую за последнее десятилетие распространенность СД1 у детей, на основании результатов исследования авторы рекомендуют акцентировать внимание медицинских работников на специфике клинической картины при дебюте СД1 у детей и предлагают расширить показания к экстренному проведению глюкометрии. Исследование уровня глюкозы в крови при обращении за помощью необходимо при наличии жалоб на вялость и слабость, снижение веса, рвоту, боли в животе, нарушения сознания, энурез.

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. Статья прочитана и одобрена всеми авторами. Данная рукопись, а также никакая часть данной работы ранее нигде не публиковалась. Конфликт интересов у всех соавторов отсутствуют.

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 article has been read and approved by all authors. This

manuscript, as well as no part of this work, has not been published anywhere before. There are no conflicts of interest for all co-authors.

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. Craig M.E., Codner E., Mahmud F.H. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Editorial. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1157–1159. DOI: 10.1111/pedi.13441.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM13035.
3. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Доступно по: <https://www.diabetesatlas.org/en> (дата обращения: 22.01.2025).
4. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(3):42–48.
5. Щеглова Л.В., Авдеева М.В., Василенко В.С., Церцвадзе Л.К. Показатели липидного обмена как предикторы провоспалительных изменений и эндотелиальной дисфункции у юношей с абдоминальным ожирением. *Медицина: теория и практика*. 2024;8(4):168–175. DOI: 10.56871/MTP.2023.94.41.025.
6. Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю., и др. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей. *Сахарный диабет*. 2023;26(3):204–212. DOI: 10.14341/DM12955.
7. Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Алмазова А.М., Колбасина Е.В., Будылина М.В., Макеева Н.В., Загайнов В.Е. Факторы риска манифестации сахарного диабета типа 1 у детей в регионах Поволжья. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(4):7–14. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14001.
8. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н. и др. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. *Педиатр*. 2020;11(2):57–65. DOI: 10.17816/PED11257-65.
9. Алимова И.Л. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей, 2020»: что нуж-

- но знать педиатру. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(5): 109–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-109-117.
10. Быков Ю. В., Батулин В. А. Клинико-лабораторные стадии сахарного диабета 1 типа на основании специфических аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(4):75–82. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-4-75-82.
 11. Балакирева Е.А. и др. Стремительный дебют СД 1 типа ребенка 8 лет. Клинический случай. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;9(123):40. DOI: 10.23670/IRJ.2022.123.78.
 12. Арсентьев В.Г., Девяткина С.В., Думова Н.Б. и др.; ред. Н.П. Шабалов. Педиатрия. Учебник. 6-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2015.
 13. Мочакова М.А., Алешкевич Е.В., Коваленко Т.В. Сахарный диабет 1 типа у пациентов с ожирением: есть ли особенности? Труды Ижевской государственной медицинской академии. 2023:98–100.
 14. Холмогорова Л.В., Руденко Н.Ю., Алексеева Н.Ю., Брыткова Е.Д. Анализ первичной заболеваемости сахарным диабетом 1 типа и ассоциированных с ней факторов среди детского населения Иркутской области. Проблемы развития современного общества. 2023;3:178–181.
 15. Асланова Е.Ф., Ковзель В.А., Мальцева М.В. и др. Клинические особенности манифестации сахарного диабета 1 типа у детей. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2019;2:414–419.
 16. Шайдуллина М.Р., Гумерова А.Х., Сапралиева Р.А. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):176–180. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180.
 17. Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В., Киселева Н.Г. Особенности манифестации сахарного диабета у детей (по данным локального регистра закрытых административно-территориальных образований в Красноярском крае). Сибирское медицинское обозрение. 2022;1(133):88–94. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-88-94
 18. Евсюкова Е.А., Коломина И.Г., Букин С.С. и др. Диабетический кетоацидоз в дебюте сахарного диабета типа 1 у детей: анализ частоты и диагностических ошибок за период 2010–2013 и 2016–2018 гг. Сборник тезисов. Конференция по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике». 2021: 38.
 19. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Д. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей. Сахарный диабет. 2020;23(1):4–40. DOI: 10.14341/DM12504.
 20. Peng W., Yuan J., Chiavaroli V. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:653519. DOI: 10.3389/fen-2021.653519.

REFERENCES

1. Craig M.E., Codner E., Mahmud F.H. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Editorial. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1157–1159. DOI: 10.1111/peidi.13441.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Saharnyj diabet*. 2023;26(2):104–123. DOI: 10.14341/DM13035. (In Russian).
3. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Available at: <https://www.diabetes-atlas.org/en> (accessed: 22.01.2025).
4. Strukov E.L., Pohlebkina A.A. Diabetes mellitus. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(3):42–48. (In Russian).
5. Shcheglova L.V., Avdeeva M.V., Vasilenko V.S., Cervadze L.K. Indicators of lipid metabolism as predictors of pro-inflammatory changes and endothelial dysfunction in young men with abdominal obesity. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;8(4):168–175. DOI: 10.56871/MTP.2023.94.41.025. (In Russian).
6. Romanenkova E.M., Zufarova Yu.M., Sorokin D Yu., Eremina I.A., Sechko E.A., Nikankina L.V., Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Laptev D.N. The profile of islet autoantibodies and the residual function of beta cells depending on the age of manifestation of type 1 diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(3): 204–212. (In Russian). DOI: 10.14341/DM12955.
7. Korneva K.G., Strongin L.G., Almazova A.M., Kolbasina E.V., Budylyina M.V., Makeeva N.V., Zagajnov V.E. Risk factors for the manifestation of type 1 diabetes mellitus in children in the Volga region. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;8(4):7–14. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14001. (In Russian).
8. Soprun L.A., Utekhin V.I., Gvozdeckij A.N. i dr. Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes mellitus in children *Pediatr*. 2020;11(2):57–65. DOI: 10.17816/PED11257-65. (In Russian).
9. Alimova I.L. Klinicheskie rekomendacii Clinical recommendations “Type 1 diabetes mellitus in children, 2020”: what a pediatrician needs to know. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021;66(5):109–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-109-117. (In Russian).

10. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Clinical and laboratory stages of type 1 diabetes mellitus based on specific autoantibodies to beta cells of the pancreas. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(4):75–82. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-4-75-82. (In Russian).
11. Balakireva E.A. i dr. The rapid debut of the sd 1 type of an 8-year-old child. A clinical case. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2022;9(123):40. DOI: 10.23670/IRJ.2022.123.78. (In Russian).
12. Arsent'ev V.G., Devyatkina S.V., Dumova N.B. i dr.; red. N. P. Shabalov. *Pediatrics. Textbook. 6-e izd., ispr. i dop.* Saint Petersburg: SpecLit; 2015. (In Russian).
13. Mochakova M.A., Aleshkevich E.V., Kovalenko T.V. Type 1 diabetes mellitus in obese patients: are there any special features? *Trudy Izhevskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2023:98–100. (In Russian).
14. Holmogorova L.V., Rudenko N.Yu., Alekseeva N.Yu., Brytkova E.D. Analysis of the primary incidence of type 1 diabetes mellitus and associated factors among the children's population of the Irkutsk region. *Problemy razvitiya sovremennogo obshchestva*. 2023;3:178–181. (In Russian).
15. Aslanova E.F., Kovzel' V.A., Mal'ceva M.V. i dr. Clinical features of the manifestation of type 1 diabetes mellitus in children. *Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdravoohraneniya*. 2019;2:414–419. (In Russian).
16. Shajdullina M.R., Gumerova A.H., Sapralieva R.A. The difficulties of differential diagnosis of diabetes mellitus in children. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(5):176–180. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180. (In Russian).
17. Taranushenko T.E., Proskurina M.V., Kiseleva N.G. Features of the manifestation of diabetes mellitus in children (according to the local register of closed administrative-territorial entities in the Krasnoyarsk Territory). *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2022;1(133):88–94. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-88-94. (In Russian).
18. Evsyukova E.A., Kolomina I.G., Bukin S.S. i dr. *Sbornik tezisov. Diabetic ketoacidosis in the onset of type 1 diabetes mellitus in children: an analysis of the frequency and diagnostic errors for the period 2010-2013 and 2016-2018. Collection of abstracts. Conference on the treatment and diagnosis of diabetes mellitus "Fundamental'naya i klinicheskaya diabetologiya v 21 veke: ot teorii k praktike"*. 2021:38. (In Russian).
19. Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.D. i dr. Type 1 diabetes mellitus in children. *Saharnyj diabet*. 2020;23(1):4–40. DOI: 10.14341/DM12504. (In Russian).
20. Peng W., Yuan J., Chiavaroli V. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:653519. DOI: 10.3389/fendo.2021.653519.

УДК 616.12-008.46-02-08+616.98-036.22-037+616.89+616.155.194/.294
DOI: 10.56871/UTJ.2025.81.51.015

ПОРТРЕТ ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ИНФИЦИРОВАННОГО ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

© Ольга Георгиевна Горячева, Михаил Анатольевич Зубарев,
Александр Сергеевич Горячев

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Контактная информация: Ольга Георгиевна Горячева — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии. E-mail: o.goryacheva@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-229X> SPIN 3457-5748

Для цитирования: Горячева О.Г., Зубарев М.А., Горячев А.С. Портрет фенотипа пациента с хронической сердечной недостаточностью, инфицированного вирусом иммунодефицита человека. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):164–173. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.81.51.015>

Поступила: 21.10.2024

Одобрена: 25.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Многофакторность формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является не до конца изученной. Известно, что при ВИЧ-инфекции имеется влияние не только традиционных факторов риска развития ХСН, но и других проявлений, связанных с воздействием вируса на сердечно-сосудистую систему. **Цель исследования** — проанализировать особенности формирования портрета фенотипа больного с ХСН, инфицированного ВИЧ. **Материалы и методы.** В условиях крупной городской клинической больницы города Перми с 2019 по 2023 годы были обследованы 240 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых у 160 человек (66,7%) выявлена ХСН. Группу сравнения составили 160 больных с ХСН, не имеющих ВИЧ-инфекции и острой декомпенсации ХСН. **Результаты.** В ходе обследования двух групп пациентов с ХСН представлен портрет больного с ХСН, инфицированного ВИЧ. Это чаще мужчина на четвертом десятке жизни, с низкой массой тела, приверженный к курению и употреблению алкоголя. ХСН при ВИЧ-инфекции сопровождается воспалительным синдромом, анемией, тромбоцитопенией и даже панцитопенией, тромбозами, коморбидностью с хроническим вирусным гепатитом С и оппортунистическими воспалительными заболеваниями. **Заключение.** Портрет фенотипа пациента с ВИЧ-инфекцией и хронической сердечной недостаточностью чаще характеризует мужчину на четвертом десятке жизни, с низкой массой тела, системными нарушениями гемопоэза, выраженным воспалительным синдромом и коморбидностью с вирусным гепатитом С.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, воспаление, алкогольная зависимость, тромбоцитопения, анемия, панцитопения

PORTRAIT OF THE PHENOTYPE OF A PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE INFECTED BY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

© Olga G. Goryacheva, Mikhail A. Zubarev, Alexander S. Goryachev

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. 26 Petropavlovskaya str., Perm 614000 Russian Federation

Contact information: Olga G. Goryacheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy. E-mail: o.goryacheva@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-229X> SPIN 3457-5748

For citation: Goryacheva OG, Zubarev MA, Goryachev AS. Portrait of the phenotype of a patient with chronic heart failure infected by human immunodeficiency virus. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):164–173. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.81.51.015>

Received: 21.10.2024

Revised: 25.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. The multifactorial nature of the formation of chronic heart failure (CHF) in patients infected with HIV is not fully understood. It is known that HIV infection is influenced not only by traditional risk factors for the development of CHF, but also by other factors associated with the impact of the virus on the cardiovascular system. **The purpose of the study** is to analyze the features of the formation of a portrait of the phenotype of a patient with CHF infected with HIV. **Materials and methods.** In a large city clinical hospital in Perm, from 2019 to 2023, 240 hospitalized HIV-infected patients were examined, of which 160 people (66.7%) were diagnosed with CHF. The comparison group consisted of 160 patients with CHF who did not have HIV infection and did not have acute decompensation of CHF. **Result.** During the examination two groups of patients with CHF, it is possible to imagine a portrait of a patient with CHF infected with HIV. This is most often a man in his fourth decade of life, with low body weight, committed to smoking and drinking alcohol. CHF in HIV infection is accompanied by inflammatory syndrome, anemia, thrombocytopenia and even pancytopenia, thrombosis, comorbidity with chronic hepatitis C and opportunistic inflammatory diseases. **Conclusion.** phenotypic profile of a patient with HIV infection and chronic heart failure is more likely to be characterised by a man in his fourth decade of life, with low body weight, systemic haematopoiesis disorders, marked inflammatory syndrome and comorbidity with with viral hepatitis C.

KEYWORDS: chronic heart failure, HIV infection, inflammation, alcohol dependence, thrombocytopenia, anemia, pancytopenia

ВВЕДЕНИЕ

Течение инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается множеством факторов, способных активировать и усугубить развитие сердечно-сосудистой патологии, в частности хронической сердечной недостаточности (ХСН). При ВИЧ-инфекции имеется влияние не только традиционных факторов риска развития ХСН, но и других проявления, связанных с воздействием вируса на сердечно-сосудистую систему и другие органы-мишени вируса [1, 2]. Риск развития ХСН у ВИЧ-инфицированных выше на 48–50%, чем у людей без ВИЧ [3, 4]. В современной литературе не представлены данные об особенностях фенотипа больного с ХСН, инфицированного ВИЧ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности формирования портрета фенотипа больного с ХСН, инфицированного ВИЧ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях крупной городской клинической больницы с 2019 по 2023 годы были обследованы 240 госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых у 160 человек (66,7%) выявлена ХСН в соответствии с критериями клинических рекомендаций по ХСН 2020 года [5]. Группу сравне-

ния составили 160 больных с ХСН, не имеющих ВИЧ-инфекции и острой декомпенсации ХСН. Критериями включения в исследование основной группы были подтвержденная иммуноблотом ВИЧ-инфекция, согласие пациента на участие в исследовании, купирование острой фазы сопутствующего заболевания с воспалительным синдромом, отсутствие признаков острой сердечной недостаточности, отсутствие инфекционного эндокардита, отсутствие психических заболеваний. Исследование имело характер одномоментного, скринингового, одноцентрового.

У всех участников исследования собирались жалобы и анамнез, проводился тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценка тяжести сердечной недостаточности по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Всем участникам в плазме крови определялся уровень натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) наборами реактивов производства «Вектор-Бест» (Россия). Учитывая сопоставимость групп по числу участников и выраженности клинических проявлений, объективная оценка наличия и частоты встречаемости ХСН у больных ВИЧ-инфекцией была в последующем проведена на основании увеличения NT-proBNP >125 пг/мл. В стационаре всем больным проводился общий анализ крови, биохимический анализ крови развернутый, общий анализ мочи. Всем обследуемым выполнена эхокардиография на аппарате Vivid T8 производства General Electric (США). Алкогольная зависимость

идентифицировалась по тесту AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) при наборе пациентом 20 баллов и более. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась из значения креатинина сыворотки крови по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Статистическая обработка результатов проведена в программах SPSS 26 (США) и STATISTICA 13 (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнение клинико-anamnestических, эхокардиографических, лабораторных показателей между группами, после чего выделены основные отличительные особенности ХСН у ВИЧ-инфицированных больных. В таблице 1 представлены результаты сравнения клинико-anamnestических показателей между группами.

Под воспалительными заболеваниями понимаются такие как перенесенные в течение последнего месяца, но уже имеющие купированные клинические проявления — пневмония, пиелонефрит, панкреатит, обострение хронической обструктивной болезни легких. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, проходящих лечение в стационаре, в 1,5 раза ниже, чем возраст больных без ВИЧ. При этом среди больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией преобладают мужчины, в то время как среди больных с ХСН без ВИЧ было больше женщин. Больные с ВИЧ-инфекцией в 2,6 раза чаще курили, в 48,4 раза чаще употребляли алкоголь. Меньшая встречаемость инфарктов

и гипертонической болезни у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в том, что они значительно моложе больных с ХСН без ВИЧ-инфекции. Все вредные привычки и зависимости у больных с ВИЧ-инфекцией встречались значимо чаще (курение, алкоголизм).

Гипертоническая болезнь в группе с ВИЧ встречалась реже в 3,4 раза, ишемическая болезнь сердца (ИБС) реже в 1,7 раза, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) встречался реже в 3,2 раза, сахарный диабет встречался реже в 2,4 раза, а фибрилляция предсердий — реже в 5,6 раза. Больные с ХСН и ВИЧ были моложе, чем больные с ХСН без ВИЧ-инфекции. Эти данные свидетельствуют об ином патогенетическом наборе заболеваний, приводящих к развитию ХСН, среди больных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными без ВИЧ. Так, в группе больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией значимо чаще встречались различные тромбоэмболические осложнения, хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, хронический панкреатит, пневмонии и другие воспалительные заболевания. Результаты ШОКС, ТШХ и функциональный класс ХСН достоверно не отличались между группами, однако частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя была достоверно выше в группе больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией.

Эхокардиографические различия между группами больных с ХСН в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции представлены в таблице 2.

Среди ВИЧ-инфицированных больных было значительно больше лиц со сниженной фракцией левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, чаще встречалась диастолическая дисфункция лево-

Таблица 1

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика показателей по группам больных с хронической сердечной недостаточностью (n=320)

Table 1

Comparative clinical and anamnestic characteristics of indicators for groups of patients with chronic heart failure (n=320)

Показатель / Index	Группа 1 / Group 1 ХСН с ВИЧ / CHF with HIV n=160	Группа 2 / Group 2 ХСН без ВИЧ / CHF without HIV n=160	P
Возраст, лет / Age, years	37,0 [34,0;40,0]	54,0 [45,0; 63,0]	<0,001
Пол мужской / Male gender, n (%)	94,0 (58,3)	43,0 (27,0)	<0,001
Курение / Smoking, n (%)	112,0 (70,0)	43,0 (26,8)	<0,001
Алкогольная зависимость / Alcohol addiction, n (%)	93,0 (58,1)	2,0 (1,2)	<0,001
АГ / AH, n (%)	40,0 (25,0)	137,0 (85,6)	<0,001
ИБС / CAD, n (%)	38,0 (23,7)	64,0 (40,0)	0,002

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

Показатель / Index	Группа 1 / Group 1 XCH с ВИЧ / CHF with HIV n=160	Группа 2 / Group 2 XCH без ВИЧ / CHF without HIV n=160	p
ПИКС / PIC, n (%)	6,0 (3,7)	19,0 (11,8)	0,006
СД 2 типа / DM 2 type, n (%)	8,0 (5,0)	19,0 (12,0)	0,027
ФП / AF, n (%)	5,0 (3,1)	27,0 (17,0)	<0,001
Желудочковые нарушения ритма / Ventricular arrhythmias, n (%)	63,0 (39,4)	71,0 (44,0)	0,329
ОНМК в анамнезе / ACA in anamnesis, n (%)	4,0 (2,5)	16,0 (10,0)	0,005
КШ, ЧКВ в анамнезе / CBS, PCI in anamnesis, n (%)	2,0 (1,25)	25,0 (16,0)	<0,001
ХВГС / HCV, n (%)	118,0 (73,7)	4,0 (3,0)	<0,001
Асцит / Ascites, n (%)	36,0 (23,0)	2,0 (1,3)	<0,001
Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis, n (%)	31,0 (19,0)	4,0 (3,0)	<0,001
Воспалительные заболевания / Inflammatory diseases, n (%)	41,0 (26,0)	6,0 (4,0)	<0,001
Тромбоэмболические осложнения в анамнезе / History of thromboembolic complications, n (%)	11,0 (7,0)	2,0 (1,3)	0,010
Деформирующий остеоартроз / Deforming osteoarthritis, n (%)	1/0	29 (18,00)	<0,001
Шкала оценки клинического состояния больного с XCH, баллы / Scale for assessing the clinical conditions of a patient with CHF, scores	5,5 [4,0; 7,0]	6,3[3,9;6,4]	0,128
Тест 6-минутной ходьбы, м / Test of 6-minuts walking, m	400,0 [320,0; 450,0]	370,0 [300,0; 400,0]	0,050
Средний ФК XCH / Middle FC of CHF	2,00[2,00;3,00]	2,50[1,50;3,50]	0,120
1 ФК / 1 FC, n (%)	27 (16,8)	3 (1,9)	<0,001
2 ФК / 2 FC, n (%)	86 (53,7)	39 (24,3)	<0,001
3 ФК / 3 FC, n (%)	42 (26,2)	82 (51,20)	<0,001
4 ФК / 4 FC, n (%)	5 (3,1)	36 (22,5)	<0,001
Частота сердечных сокращений в покое / Heart rate at rest >70, n (%)	96,0 (60,0)	56,0 (35,0)	<0,001
САД, мм рт.ст. / Systolic BP, mm Hg	119,0[108,0; 137,5]	129,0[100,0; 158,0]	0,239
ДАД, мм рт.ст./ Diastolic BP, mm Hg	70,00 [63,00; 82,00]	85,2±7,4	0,004
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	20,38±3,98	28,1±6,3	<0,001
ИМТ >30 кг/м ² , BMI >30 kg/m ² , n (%)	10 (6,00)	51 (32,0)	<0,001
ИМТ <18 кг/м ² , BMI <18 kg/m ² , n (%)	31 (19,37)	2 (1,2)	<0,001
Анемия / Anemia, n (%)	94 (58,75)	22 (13,75)	<0,001
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia, n (%)	107 (66,87)	13 (8,12)	<0,001
Панцитопения / Pancytopenia, n (%)	63 (39,37)	5 (3,12)	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; КШ — коронарное шунтирование; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет; ФК XCH — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ФП — фибрилляция предсердий; ХВГС — хронический вирусный гепатит С; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. Полу жирным шрифтом в последнем столбце обозначены результаты, имеющие статистическую значимость.

Note: AH — arterial hypertension; HIV — human immunodeficiency virus; DAD — diastolic blood pressure; CAD — ischemic heart disease; BMI — body mass index; CAS — coronary bypass surgery; ACA — acute cerebrovascular accident; PIC — postinfarction cardiosclerosis; SAD — systolic blood pressure; DM — diabetes mellitus; FC CHF — a functional class of chronic heart failure; AF — atrial fibrillation; HCV — chronic viral hepatitis C; PCI — percutaneous coronary intervention. Results that are statistically significant are shown in bold in the last column.

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей эхокардиографии, отражающих тяжесть хронической сердечной недостаточности у больных с ВИЧ-инфекцией (n=320)

Table 2

Comparative evaluation of echocardiography indicators reflecting the severity of chronic heart failure in patients with HIV infection (n=320)

Показатель / Index	Группа 1 / Group 1 ХСН с ВИЧ / CHF with HIV n=160	Группа 2 / Group 2 ХСН без ВИЧ / CHF without HIV n=160	p
ФВ ЛЖ / EF LV, %	55,5[46,0; 65,0]	61,3[49,0; 67,0]	0,872
ФВ ЛЖ >50% / EF LV >50%, n (%)	109,0 (68,1)	106,0 (66,2)	0,721
ФВ ЛЖ (EF LV) 40–49%, n (%)	33,0 (20,6)	47,0 (29,4)	0,070
ФВ ЛЖ (EF LV) <40%, n(%)	18,0 (11,25)	7,0(4,4)	0,022
E/A	1,3[1,0;1,6]	1,11[0,86;1,68]	0,089
E/e' среднее / average	15,0 [10,5;19,3]	11,8 [4,5; 17,3]	<0,001
E/e' среднее (average) >14, n (%)	81,0 (50,6)	49,0 (30,65)	<0,001
IVRT ЛЖ (LV), мс / ms	82,0 [65,0; 110,0]	92,0 [71,0; 105,0]	0,682
ДДЛЖ / DDLV, n (%)	81,0 (50,6)	69,0 (43,1)	0,022
ИОЛП, мл/м ² / LAVI, ml/m ²	36,5 [28,5; 52,5]	25,0 [15,4; 34,0]	0,106
ИОЛП >34 мл/м ² / LAVI >34 ml/m ²	71,0 (44,4)	29,0 (18,1)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	139,5 [104,0; 177,0]	109,2[78,6;118,5]	<0,001
ГЛЖ / LVH, n (%)	84,0 (52,5)	59,0 (36,87)	0,004

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; E/A — соотношение пиков максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ и максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ; E/e' — соотношение пиков максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца; IVRT ЛЖ — время изоволюмического расслабления (isovolumic relaxation time) левого желудочка. Полужирным шрифтом в последнем столбце обозначены результаты, имеющие статистическую значимость.

Notes: HIV — human immunodeficiency virus; LVH — left ventricular hypertrophy; DDLV — diastolic dysfunction left ventricle; LVMI — left ventricular myocardial mass index; LAVI — left atrium volume index; EF LV — ejection fraction of the left ventricle; CHF — chronic heart failure; E/A — ratio of the peaks of the maximum rate of early LV filling and the maximum rate of late LV filling; E/e' — ratio of the peaks of the maximum rate of early LV filling to the early diastolic velocity of the fibrous ring; IVRTL — time of isovolumic relaxation of the left ventricle. Results that are statistically significant are shown in bold in the last column.

го желудочка (ДДЛЖ), выше были значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), чаще наблюдалась дилатация левого предсердия. При проведении корреляционного анализа в группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлены обратные, средней степени зависимости, статистически значимые связи ФВ ЛЖ ($r=-0,43$; $p=0,015$), E/e' ($r=-0,32$; $p=0,045$), ИММЛЖ ($r=-0,46$; $p=0,002$), высокой степени зависимости NT-proBNP ($r=-0,54$; $p<0,001$) с количеством CD4Т-лимфоцитов в 1 мл при наличии симптомов и признаков ХСН и увеличении Nt-proBNP более 125 пг/мл. Сравнительный анализ лабораторных показателей представлен в таблице 3.

В группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлена значимо более высокая встречаемость

курения, алкогольной зависимости, хронического вирусного гепатита С, асцита, хронического панкреатита и воспалительных заболеваний, сопровождающихся более высокими показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка, более низкого уровня гемоглобина в крови была связана с полиморфизмом клинических симптомов, в том числе типичных для ХСН, таких как одышка, сердцебиение, слабость, утомляемость, задержка жидкости, увеличение печени. Более высокая активность трансаминаз у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией связана с наличием у них различной патологии печени. Пациенты ХСН без ВИЧ-инфекции были старше, преимущественно женщины, чаще имели в анамнезе гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, перенесенный

Таблица 3

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика показателей по группам больных (n=320)

Table 3

Comparative clinical and laboratory characteristics of indicators for groups of patients (n=320)

Показатель / Index	Группа 1 / Group 1 ХСН с ВИЧ CHF with HIV n=160	Группа 2 / Group 2 ХСН без ВИЧ CHF without HIV n=160	P
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	118,4[101,7;138,4]	129,8 [113,9;149,0]	0,005
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,1 [4,3; 6,8]	5,4 [4,8;8,3]	0,128
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,1[3,6; 6,5]	5,7[2,8;7,1]	0,098
Na, ммоль/л / Na, mmol/l	141,8±6,5	139,4±8,4	0,074
K, ммоль/л / K, mmol/l	4,0 [3,6;4,5]	4,2[3,8;4,6]	0,541
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, mmol/l	11,0 [10,0; 16,0]	14,5[9,6;18;1]	0,726
АЛТ, Ед/л / ALT, Units/l	31,0 [20,1; 60,4]	22,4[18,5;24,3]	0,018
АСТ, Ед/л / AST, Units/l	44,5 [30,3; 75,0]	25,8[19,6;31,9]	0,008
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/l	86,4 [66,2; 107,1]	79,1[55,4;101,3]	0,084
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ² / GFR (СКД-ЕП), ml/min/1.73 m ²	84,3±32,0	77,6±18,1	0,028
СОЭ, мм/ч / ESR. mm/h	32,2 [25,3;59,0]	18,6 [15,3;34,8]	<0,001
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	34,0 [12,1; 96,2]	4,8 [3,7;9,8]	<0,001
CD4Т-лимфоциты, кл/мм ³ / CD4T lymphocytes, cl/mm ³	150,0 [43,0; 300,0]	-	-
NT-proBNP плазмы крови, пг/мл / NT-proBNP of blood plasma, pg/ml	455,05 [271,11; 1254,30]	234,6[187,1; 558,6]	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид. Полу жирным шрифтом в последнем столбце обозначены результаты, имеющие статистическую значимость.

Notes: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; HIV — human immunodeficiency virus; GFR — glomerular filtration rate; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein, CHF — chronic heart failure; NT-proBNP — cerebral natriuretic propeptide. Results that are statistically significant are shown in bold in the last column.

ИМ, коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляцию предсердий и, соответственно, чаще принимали препараты для лечения данной патологии. Больные ВИЧ-инфекцией имели более низкий индекс массы тела. В соответствии с нашими данными, группа больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией отличалась от группы больных с ХСН без ВИЧ по признакам, представленным в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией по нашим данным преобладали мужчины, курящие и употребляющие алкоголь, что не противоречит данным зарубежных авторов, где указано, что мужчины более привержены к воздействию курения и менее привержены

к обследованию и лечению [6]. Люди, живущие с ВИЧ, по мнению С. Alcoser-Bruno и соавт., чаще имеют девиантное поведение, в большей степени привержены воздействию курения, алкоголя, наркотических веществ и имеют более скудный рацион питания [7].

Эхокардиографическое обследование выявило ряд отличий от больных с ХСН без ВИЧ. Так, у больных с ВИЧ в 2,55 раза чаще наблюдалось снижение ФВ <40%, при этом доля больных с III и IV ФК была ниже, соответственно, можно сделать вывод о более высокой толерантности к физической нагрузке у ВИЧ-инфицированных на фоне снижения ФВ, в том числе по причине их более молодого возраста. Увеличение соотношения E/e' >14 в 1,63 раза чаще регистрировалось у ВИЧ-инфицированных, что свидетельствует о повышенной рестрикции тканей левого

Таблица 4

Основные различия группы больных с хронической сердечной недостаточностью и ВИЧ-инфекцией от группы больных с ХСН без ВИЧ

Table 4

The main differences between the group of patients with CHF and HIV infection from the group of patients with chronic heart failure without HIV

Различия / Differences	Группа больных ХСН + ВИЧ, 160 человек, в отличие от группы больных с ХСН без ВИЧ, 160 человек / The group of patients with CHF + HIV, 160 people, unlike the group of patients with CHF without HIV, 160 people
По анамнезу жизни / According to the anamnesis of life	Возраст — моложе в 1,5 раза; мужчины болеют в 2,15 раза чаще; курение встречается чаще в 2,61 раза; алкогольная зависимость выше в 48,4 раза / Age — 1.5 times younger; men get sick 2.15 times more often; smoking is more common 2.61 times; alcohol dependence is 48.4 times higher
По анамнезу заболеваний / According to the medical history of the disease	В стационарной когорте преобладают I и II ФК ХСН; гипертоническая болезнь реже в 3,42 раза; ИБС реже в 1,68 раза; ПИКС реже в 3,12 раза; сахарный диабет реже в 2,4 раза; ФП реже в 5,5 раза; ОНМК в анамнезе реже в 4 раза; ЧКВ и КШ реже в 12,8 раза; ХВГС чаще в 24,5 раза; асцит чаще в 17,7 раза; хронический панкреатит чаще в 6,33 раза; острые воспалительные заболевания в течение последнего года по анамнезу чаще в 6,5 раза; тромботические и тромбоэмболические осложнения чаще в 5,4 раза; ДООА реже в 18 раз; ожирение реже в 5,33 раза; дефицит массы тела чаще в 16,1 раз / In the hospital cohort, CHF FC I and II predominate; hypertension is 3.42 times less common; coronary heart disease is less frequent by 1.68 times; postinfarction cardiosclerosis less than 3.12 times; diabetes mellitus is 2.4 times less common; atrial fibrillation is 5.5 times less common; ACA in the anamnesis is less than 4 times; PCI and CABG are 12.8 times less common; HCV is more common by 24.5 times; ascites are 17.7 times more common; chronic pancreatitis is 6.33 times more common; acute inflammatory diseases have been 6.5 times more common in the last year according to anamnesis; thrombotic and thromboembolic complications are 5.4 times more common; DOA 18 times less often; obesity is 5.33 times less common; body weight deficiency is 16.1 times more common
Данные эхокардиографии / Echocardiography data	Снижение ФВЛЖ <40% чаще в 2,55 раза; увеличение E/e' >14 чаще в 1,63 раза; увеличение ИОЛП чаще в 2,45 раза; ГЛЖ чаще в 1,42 раза / EF LV <40% part at 2.55 once; increase E/e' >14 part at 1.63 once; LAVI portion increase in 2.45 once; HLV more in 1.42 times
При лабораторном обследовании / During laboratory examination	Анемия чаще в 4,32 раза; тромбоцитопения чаще в 8 раз; панцитопения чаще в 12,3 раза; NT-proBNP выше более чем в 2 раза; СРБ выше более чем в 3 раза / Anemia is 4.32 times more common; thrombocytopenia is 8 times more common; pancytopenia is 12.3 times more common; NT-proBNP is more than 2 times higher; The DRR is more than 3 times higher;

Примечание: обозначения см. табл. 1–3.

Note: for designations see Tables 1–3.

желудочка на фоне ВИЧ с формированием рестриктивного фенотипа ХСН. Особенности раннего развития диастолической дисфункции у ВИЧ-инфицированных описаны в литературе [8], однако в нашей работе впервые показаны эти различия среди российской популяции. У ВИЧ-инфицированных больных с ХСН чаще диагностировались гематологические нарушения: анемия — в 4,32 раза, тромбоцитопения — в 8 раз, панцитопения — в 12,3 раза. По данным А.И. Авиоуе и соавт., ВИЧ-инфекция сопровождается нарушениями гемопоэза с быстрым прогрессированием цитопении, а железо непосредственно участвует в репликации ВИЧ [9]. Интенсивность ХСН при

анемии возрастает [10]. Не вызывает сомнений, что вирус имеет высочайшую тропность к структурам костного мозга и сердца, вызывая в них патологические нарушения, тесно связанные между собой. По данным А.А. Redig и соавт., при анемии у ВИЧ-инфицированных повышается значение E/e', отражающего развитие диастолической дисфункции, развитие последней тесно коррелирует с возникновением ИБС [11]. В нашем исследовании показано, что миокардиальный индекс Tei также является значимым маркером диастолической дисфункции у больных с ВИЧ-инфекцией.

По данным литературы, среди главных механизмов формирования ХСН, помимо тра-

диционных факторов риска, у ВИЧ-инфицированных называют повышение жесткости артерий на фоне приема антиретровирусной терапии и хронического воспаления, иммунную и автономную дисрегуляцию, тромбозы, дислипидемию [1, 12, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ХСН у госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией, оцененной по клинической симптоматике и увеличению ее биомаркера NT-proBNP ≥ 125 пг/м, составила 66,7%, преимущественно I–II ФК (70,5%). По сравнению с больными с традиционной этиологией ХСН, у пациентов с ХСН и ВИЧ-инфекцией по данным анамнеза и физикального обследования появляются новые факторы прямого и косвенного, опосредованного через вирус, влияния на формирование ХСН. Это касается алкогольной зависимости, коморбидности с вирусным гепатитом С, оппортунистических воспалительных заболеваний, особенно системы дыхания, тромбозов, дефицита массы тела. По данным эхокардиографии обследования больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией отличались большей частотой увеличенного индекса объема левого предсердия, низкой фракцией выброса $<40\%$ и увеличенного показателя диастолической дисфункции E/e'.

При лабораторном обследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХСН существенно чаще регистрировались анемия, панцитопения, утяжеляющие проявления ХСН, отражающие дисфункцию кроветворения костного мозга, а также более высокие значения NT-proBNP и маркера воспаления — С-реактивного белка.

Таким образом, в результате обследования двух групп пациентов с ХСН можно представить портрет больного с ХСН, инфицированного ВИЧ. Это чаще мужчина на четвертом десятке жизни, с низкой массой тела, приверженный к курению и употреблению алкоголя. ХСН при ВИЧ-инфекции сопровождается воспалительным синдромом, анемией, тромбоцитопенией и даже панцитопенией, тромбозами, коморбидностью с ХВГС и оппортунистическими воспалительными заболеваниями. При этом у больных с ВИЧ-инфекцией реже встречаются традиционные факторы развития ХСН, такие как артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, ожирение.

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. Feinstein M.J., Hsue P.Y., Benjamin L.A., Bloomfield G.S., Currier J.S., Freiberg M.S., Grinspoon S.K., Levin J., Longenecker C.T., Post W.S. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98–e124. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000695.
2. Alonso A., Barnes A.E., Guest J.L., Shah A., Shao I.Y., Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e012241. DOI: 10.1161/JAHA.119.012241.
3. Li X. HIV infection and risk of heart failure: A meta-analysis and systematic review. *Acta Biochim Pol*. 2022;69(3):531–535. DOI: 10.18388/abp.2020_5718.
4. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., Patterson O.V., DuVall S.L., Brandt C.A., So-Armah K.A., Vasani R.S., Oursler K.A., Gottdiener J., Gottlieb S., Leaf D., Rodriguez-Barradas M., Tracy R.P., Gi-

- bert C.L., Rimland D., Bedimo R.J., Brown S.T., Goetz M.B., Warner A., Crothers K., Tindle H.A., Alcorn C., Bachmann J.M., Justice A.C., Butt A.A. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):536–546. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264.
5. 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(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
 6. Choi H., Dey A.K., Sharma G., Bhoite R., Burkholder G., Fedson S., Jneid H. Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):497–505. DOI: 10.1007/s10741-020-10048-8.
 7. Alcocer-Bruno C., Ferrer-Cascales R., Ruiz-Robledo N. et al. Personal and Lifestyle Determinants of HIV Transmission Risk in Spanish University Students. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22):8332. DOI: 10.3390/ijerph17228332.
 8. Butler J., Kalogeropoulos A.P., Anstrom K.J. et al. Dysfunction in Individuals With Human Immunodeficiency Virus Infection: Literature Review, Rationale and Design of the Characterizing Heart Function on Antiretroviral Therapy (CHART) Study. *J Card Fail.* 2018;24(4):255–265. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.001.
 9. Abioye A.I., Andersen C.T., Sudfeld C.R. et al. Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1334–1363. DOI: 10.1093/advances/nmaa037.
 10. Durandt C., Potgieter J.C., Mellet J. et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J.* 2019;109(8b):40–45. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829.
 11. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:377–81. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.377.
 12. Чукаева И.И., Комарова И.В., Кравченко А.В. и др. Роль ВИЧ-инфекции в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих антиретровирусную терапию. *Кардиосоматика.* 2014;5(2):36–40.
 13. Marbaniang I.P., Kadam D., Suman R., Gupte N., Salvi S., Patil S., Shere D., Deshpande P., Kulkarni V., Deluca A., Gupta A., Mave V. Cardiovascular risk in an HIV-infected population in India. *Heart Asia.* 2017;9(2):e010893. DOI: 10.1136/heartasia-2017-010893.
-
- ## REFERENCES
1. Feinstein M.J., Hsue P.Y., Benjamin L.A., Bloomfield G.S., Currier J.S., Freiberg M.S., Grinspoon S.K., Levin J., Longenecker C.T., Post W.S. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98–e124. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000695.
 2. Alonso A., Barnes A.E., Guest J.L., Shah A., Shao I.Y., Marconi V. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012241. DOI: 10.1161/JAHA.119.012241.
 3. Li X. HIV infection and risk of heart failure: A meta-analysis and systematic review. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(3):531–535. DOI: 10.18388/abp.2020_5718.
 4. Freiberg M.S., Chang C.H., Skanderson M., Patterson O.V., DuVall S.L., Brandt C.A., So-Armah K.A., Vasan R.S., Oursler K.A., Gottdiener J., Gottlieb S., Leaf D., Rodriguez-Barradas M., Tracy R.P., Gilbert C.L., Rimland D., Bedimo R.J., Brown S.T., Goetz M.B., Warner A., Crothers K., Tindle H.A., Alcorn C., Bachmann J.M., Justice A.C., Butt A.A. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):536–546. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0264.
 5. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. and others. Clinical recommendations OSSH — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(6S):8–158. (In Russian). DOI: 0.18087/cardio.2475.
 6. Choi H., Dey A.K., Sharma G., Bhoite R., Burkholder G., Fedson S., Jneid H. Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):497–505. DOI: 10.1007/s10741-020-10048-8.
 7. Alcocer-Bruno C., Ferrer-Cascales R., Ruiz-Robledo N. et al. Personal and Lifestyle Determinants of HIV Transmission Risk in Spanish University Students. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(22):8332. DOI: 10.3390/ijerph17228332.
 8. Butler J., Kalogeropoulos A.P., Anstrom K.J. et al. Dysfunction in Individuals With Human Immunodeficiency Virus Infection: Literature Review, Rationale and Design of the Characterizing Heart Function on Antiretroviral Therapy (CHART) Study. *J Card Fail.* 2018;24(4):255–265. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.001.

9. Abioye A.I., Andersen C.T., Sudfeld C.R. et al. Iron Status, and HIV: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1334–1363. DOI: 10.1093/advances/nmaa037.
10. Durandt C., Potgieter J.C., Mellet J. et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J.* 2019;109(8b):40–45. DOI: 10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13829.
11. Redig A.J., Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:377–81. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.377.
12. Chukaeva I.I., Komarova I.V., Kravchenko A.V. et al. The role of HIV infection in the development of risk factors for cardiovascular diseases in individuals with the natural course of HIV infection and receiving antiretroviral therapy. *Cardiosomatika.* 2014;5(2):36–40. (In Russian).
13. Marbaniang I.P., Kadam D., Suman R., Gupte N., Salvi S., Patil S., Shere D., Deshpande P., Kulkarni V., Deluca A., Gupta A., Mave V. Cardiovascular risk in an HIV-infected population in India. *Heart Asia.* 2017;9(2):e010893. DOI: 10.1136/heartasia-2017-010893.

УДК 578.834.1+616-036.21+616.36-003.826-036.12+611.24+615.816.2
DOI: 10.56871/UTJ.2025.91.44.001

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

© Сауле Абусофияновна Алиева^{1, 2}, Игорь Геннадиевич Никитин²,
Ирина Витальевна Васильева²

¹ Медицинский университет Семей. 071400, г. Семей, ул. Абая, д. 103, Республика Казахстан

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контактная информация: Сауле Абусофияновна Алиева — ассистент кафедры фармакологии им д.м.н. профессора М.Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей»; аспирант РНИМУ им Н.И. Пирогова. E-mail: asu0507@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Для цитирования: Алиева С.А., Никитин И.Г., Васильева И.В. Клинико-лабораторная характеристика течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):174–184. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.91.44.001>

Поступила: 30.09.2024

Одобрена: 01.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Течение COVID-19, в частности изменения клинико-лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), были ранее представлены в ряде научных публикаций, однако разноречивость результатов некоторых из них требует более комплексного подхода в выявлении особенностей клинического течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП. Согласно ранее опубликованным исследованиям, наличие метаболического синдрома, инсулинорезистентности, дислипидемии у пациентов с НАЖБП повышало риск госпитализации, требовало более длительного лечения и необходимости в неотложной терапии и госпитализации в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). **Цель исследования** — оценка клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19. **Материалы и методы.** Проведены ретроспективный и проспективный анализы 185 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары г. Москвы в период с июня по август 2021 года. Критериями включения были пациенты с НАЖБП и без нее, в возрасте старше 18 лет, госпитализированные с COVID-19-инфекцией. Критериями исключения были пациенты в возрасте моложе 18 лет, вирусные и алкогольные поражения печени. Обработка статистических данных проводилась с помощью программ SPSS и MS Excel. **Результаты исследования.** Оценка лабораторных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка (СРБ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) при поступлении и в динамике выявила значительное превышение данных параметров у госпитализированных пациентов с НАЖБП в сравнении с группой контроля. Кроме того, выявлена статистически достоверная связь показателей цитолиза, воспаления с необходимостью неотложной респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких). Пациенты с НАЖБП, госпитализированные с COVID-19, в сравнении с группой сравнения были старше, имели более высокий индекс массы тела и более длительную госпитализацию. **Выводы.** Течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП характеризовалось повышенными показателями АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в первый день госпитализации и значимым превышением этих параметров на 7-й день, что свидетельствует о более тяжелом течении и риске неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, которым потребовалось более длительное пребывание в стационаре, дополнительные меры неотложной терапии и необходимость проведения искусственной вентиляции легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лабораторные показатели, течение, COVID-19, неалкогольная жировая болезнь печени, искусственная вентиляция легких

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Saule A. Alieva^{1, 2}, Igor G. Nikitin², Irina V. Vasilyeva²

¹ Semey Medical University. 103 Abay str., Semey 071400 Republic of Kazakhstan

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. 1 Ostrovityanov str., Moscow 117997 Russian Federation

Contact information: Saule A. Alieva — Assistant at the Department of Pharmacology named after Doctor of Medical Sciences Professor M.N. Musin NAO “Semey Medical University”; Graduate Student of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: asu0507@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

For citation: Alieva SA, Nikitin IG, Vasilyeva IV. Clinical and laboratory characteristics of the course of COVID-19 in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease. University Therapeutic Journal. (In Russian). 2025;7(1):174–184. DOI: <https://doi.org/00000000000000>

Received: 30.09.2024

Revised: 01.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Introduction. The course of COVID-19, in particular changes in clinical and laboratory parameters in hospitalized patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), were previously presented in a number of scientific publications, however, the contradictory results of some of them require a more comprehensive approach in identifying the features of the clinical course of COVID-19 infection in patients with NAFLD. According to previously published studies, the presence of metabolic syndrome, insulin resistance, and dyslipidemia in patients with NAFLD increased the risk of hospitalization, required longer treatment and the need for emergency treatment and admission to the intensive care unit. **Purpose of the study** — to evaluate clinical and laboratory parameters in patients with NAFLD hospitalized with COVID-19. **Materials and methods.** A retrospective and prospective analysis of 185 case histories of patients hospitalized in infectious diseases hospitals in Moscow from June to August 2021 was carried out. Inclusion criteria were patients with and without NAFLD, over the age of 18, hospitalized with COVID-19 infection. Exclusion criteria included patients under 18 years of age; viral and alcoholic liver damage. Processing of statistical data was carried out using the SPSS programs and MS Excel. **Research results.** Evaluation of laboratory parameters of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) upon admission and over time revealed a significant excess of these parameters in hospitalized patients with NAFLD compared to the control group; in addition, a statistically significant relationship was identified between the parameters of cytolysis and inflammation with the need for emergency respiratory support (artificial ventilation of the lungs). Patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 compared to the comparison group were older, had a high body mass index and longer hospitalization. **Conclusion.** The course of COVID-19 in hospitalized patients with NAFLD was characterized by increased levels of ALT, AST, GGTP, CRP on the first day of hospitalization and a significant excess of these parameters on the 7th day of hospital stay, which indicates a more severe course and risk of adverse outcomes in this category of patients who required longer hospitalization, additional emergency treatment measures and the need for artificial pulmonary ventilation.

KEYWORDS: laboratory parameters, course, COVID-19, non-alcoholic fatty liver disease, mechanical ventilation

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для большинства коморбидных пациентов. Тяжесть течения инфекции ассоциировалась с иммуносупрессивными заболеваниями, сахарным диабетом, злокачествен-

ными новообразованиями. В то же время смертность была связана с пожилым возрастом, мужским полом, диабетом и гипертонией [20]. Отмечена взаимосвязь многих клинических факторов и лабораторных показателей с тяжестью заболевания и плохим прогнозом у пациентов [9, 11, 14]. Было выявлено, что

многие клинические факторы и лабораторные показатели были связаны с тяжестью заболевания и плохим прогнозом у пациентов. Кроме того, наблюдались повышенные уровни лабораторных показателей, таких как уровни лимфоцитов, прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [22, 23]. В группе риска тяжелого течения инфекции преобладали пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия, повышение толерантности к глюкозе, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП в последние годы в мире неуклонно растет, охватывая все возрастные категории. Так, по данным мета-анализа, включившего 92 исследования, распространенность НАЖБП за последние 30 лет значительно возросла — с 25,25% в 1990–2006 годах до 38,2% в 2016–2019 годах [28].

Согласно исследованиям, пациенты с НАЖБП и COVID-19, имели тяжелое течение инфекции и риск неблагоприятных исходов, им чаще требовались госпитализация и дополнительные лечебные меры, эти больные чаще нуждались в переводе в отделения интенсивной терапии и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [16–18].

Каждое из предыдущих исследований [6, 10, 15, 24] продемонстрировало важность выявления отдельных факторов риска тяжелого течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП, но в то же время каждое наблюдение имело свои ограничения в силу поставленных задач. Учитывая продолжающуюся эпидемию распространения COVID-19-инфекции в современных условиях и рост заболеваемости ею среди пациентов с НАЖБП, оценка клинико-лабораторных показателей у данной категории больных при госпитализации и в динамике позволит выявить факторы риска тяжелого течения и спрогнозировать неблагоприятные исходы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе анализа первичной медицинской документации проведены ретроспектив-

ное и проспективное исследования историй болезни пациентов, госпитализированных с COVID-19 в перепрофилированные больницы г. Москвы в период с июня по август 2021 года. Из общего числа медицинских карт методом случайной выборки были отобраны 185 историй болезни и проанализированы для получения достоверных значений.

Дизайн и методология исследования рассмотрены и одобрены локальным комитетом по биоэтике Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты старше 18 лет, положительный ПЦР-тест на COVID-19, госпитализация в инфекционное отделение, наличие неалкогольной жировой болезни печени у больных основной группы (клинико-лабораторные и инструментальные критерии).

Критерии исключения: пациенты с имеющимися клиническими, лабораторными, иммунологическими и инструментальными признаками поражения печени аутоиммунного, вирусного, алкогольного, наследственного происхождения.

Из первичной медицинской документации всех пациентов были извлечены:

- результаты общего анализа крови, результаты биохимического анализа крови и их динамика на 1-, 7- и 21-й дни госпитализации (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, D-димер);
- данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (размеры, строение, эхогенность, контур печени);
- информация о госпитализации в отделение интенсивной терапии;
- данные о сопутствующих заболеваниях.

Включенные в исследование пациенты были условно разделены на две группы: I — основная группа из 88 пациентов с НАЖБП; II — контрольная группа из 97 пациентов без НАЖБП. У всех включенных в исследование пациентов измеряли рост и вес и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м)}^2$.

Для оценки тяжести состояния у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией была использована онлайн-шкала NEWS-2 (National Early Warning Score), предложенная в 2020 году британским обществом профессиональных врачей медицины общего профиля.

Результаты оценивали по критериям исхода заболевания: клинико-лабораторным показателям, длительности госпитализации и необходимости проведения ИВЛ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS v.26. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовалось среднее значение со стандартным отклонением. Для части данных, которые не подчинялись закону нормального распределения, применялись непараметрические методы обработки статистических данных. Так, количественные переменные с аномальным распределением выражались как медиана с межквартильным диапазоном. Критерий Манна–Уитни использовался для сравнения двух независимых групп. Определение взаимосвязи между качественными переменными проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляционная связь определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Категориальные данные были представлены в виде процентной частоты. Статистические гипотезы были проверены на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди госпитализированных с COVID-19-инфекцией в группу I (основную) отобрано 88 пациентов с достоверно (по клиническим, лабораторно-инструментальным, данным компьютерной томографии, морфологическим признакам) подтвержденной НАЖБП, среди которых было

Таблица 1

Индекс коморбидности Чарлсона в группах I и II (n (%))

Индекс коморбидности Чарлсона / Charlson comorbidity index	Группа I / Group I (n=88)	Группа II / Group II (n=97)	p
0	0	22 (22,7)	<0,001
1	2 (2,3)	9 (29,9)	
2	10 (11,4)	28 (28,9)	
3	27 (30,7)	8 (8,2)	
4	5 (5,7)	10 (10,3)	
5	40 (45,4)	0	
6	4 (4,5)	0	

Table 1

Charlson comorbidity index in groups I and II (n (%))

34 мужчины и 54 женщины. Средний возраст пациентов I группы — 52,0 (42; 64,0) года. Среднее значение ИМТ пациентов с НАЖБП — 30,5 (25,4; 33,0). Длительность пребывания в стационаре пациентов I группы составила в среднем 27 (29,2; 35,4) дней.

В группу II (контрольную) включено 97 пациентов, среди которых было 65 мужчин и 32 женщины. Медиана возраста составила 38 (29; 50) лет. Среднее значение ИМТ у пациентов II группы — 25,9 (23,8; 28,9). Длительность госпитализации у пациентов данной группы составила в среднем 25 (26,1; 29,7) дней.

Для выявления различий в группах I и II по наличию у пациентов сопутствующей патологии проводился сравнительный анализ индекса коморбидности Чарлсона, который представлен в таблице 1.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, из 88 пациентов I группы около половины (49,9%) больных имели высокий индекс коморбидности (>5). Напротив, в группе II преобладали пациенты с индексом коморбидности <3, и в целом пациенты контрольной группы имели более низкие значения индекса коморбидности Чарлсона (≤ 4) ($p < 0,001$).

На рисунке 1 представлены результаты проведенного сравнительного анализа групп I и II по наличию отягощенного анамнеза у пациентов (перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)).

Из представленных на рисунке 1 данных следует, что в группе I число пациентов, имевших отягощенный анамнез (перенесенные ОИ, ОНМК), составило 37 (72,5%), что статистически достоверно превышало таковое

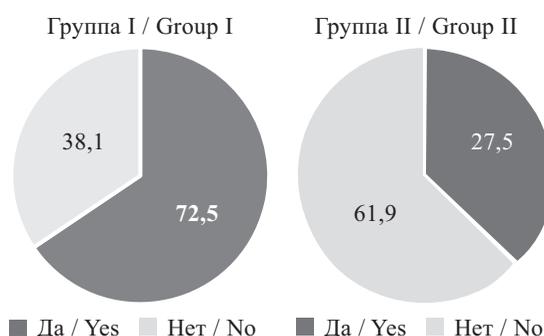


Рис. 1. Данные о пациентах, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения

Fig. 1. Data on patients with a history of acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident

среди пациентов группы II — 14 человек (27,5%) ($p < 0,001$). Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, согласно которым у 50% инфицированных пациентов была выявлена полиморбидность, а при тяжелом течении COVID-19 частота встречаемости достигала 72% [20, 25, 29, 30].

Почти четверти пациентам, а точнее 23,7% из всех 185 включенных в исследование, была проведена ИВЛ. Данные о количестве проведенных ИВЛ и степени поражения легких у пациентов I и II групп представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, среди 88 пациентов I группы отмечались умеренные поражения легких у 50%, среднетяжелые — у 25,0%, и у 11,3% была тяжелая степень поражения легких, которым потребовалась в последующем кислородная

поддержка, при этом начальная степень поражения легких наблюдалась лишь у 13,6% пациентов I группы. Напротив, в группе II из 97 человек преобладало число пациентов с умеренной (49; 50,5%) и начальной (24; 24,7%) степенью поражения легких, при этом меньшее число пациентов (16; 16,5%) имели среднетяжелую степень, и лишь 8 человек (8,2%) — тяжелую степень поражения легких ($p < 0,171$).

Необходимость в кислородной поддержке у пациентов I и II групп статистически достоверно была различна, что отражено на рисунке 2.

Как представлено на рисунке 2, у пациентов группы I из 88 человек необходимость в проведении ИВЛ была у 26 человек (29,5%), это выше, чем у пациентов группы II — из 97 человек необходимость в кислородной поддержке была у 18 человек (18,6%) ($p < 0,080$).

Из 185 пациентов, включенных в исследование, 44 пациента нуждались в кислородной поддержке, среди которых число мужчин и женщин, которым потребовалась ИВЛ, было различно, что отражено на рисунке 3.

Как представлено на рисунке 3, среди пациентов, нуждающихся в ИВЛ, мужчин достоверно было больше (24), чем женщин (20). Ранее отмечено, что у пациентов группы I потребность в ИВЛ была выше, чем у пациентов группы II. В то же время среди пациентов группы I статистически значимых различий по полу не было, ИВЛ была проведена у 14 женщин и 12 мужчин.

Выявление взаимосвязи ИМТ у пациентов обеих групп с необходимостью в ИВЛ отражено на рисунке 4.

Таблица 2
Сравнительный анализ степени поражения легких у пациентов I и II групп (n (%))

Table 2
Comparative analysis of the degree of lung damage in patients of groups I and II (n (%))

КТ степень поражения легких / CT extent of lung damage	Группа I / Group I (n=88)	Группа II / Group II (n=97)	p
Начальная / Initial	12 (13,6)	24 (24,7)	0,171
Умеренная / Moderate	44 (50,0)	49 (50,0)	
Среднетяжелая / Medium-heavy	22 (25,0)	16 (16,5)	
Тяжелая / Heavy	10 (11,3)	8 (8,2)	

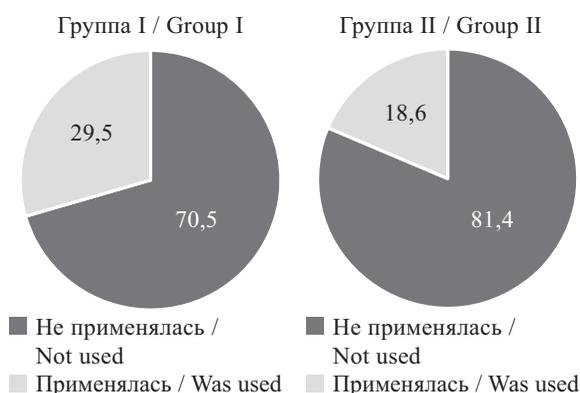


Рис. 2. Сравнительный анализ групп I и II по проведенным искусственным вентиляциям легких

Fig. 2. Comparative analysis of groups I and II according to the number of artificial lung ventilations performed

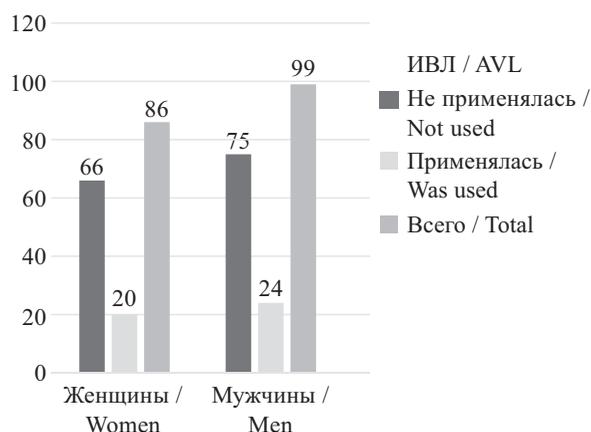


Рис. 3. Факт использования искусственной вентиляции легких в выделенных группах пациентов среди мужчин и женщин

Fig. 3. The fact of the use of mechanical ventilation in selected groups of patients among men and women

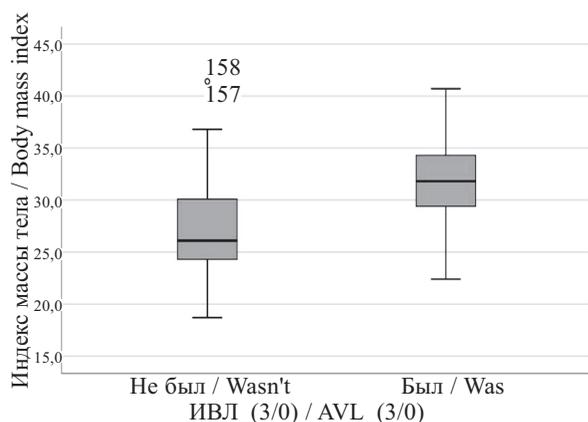


Рис. 4. Связь индекса массы тела и искусственной вентиляции легких у пациентов I и II групп

Fig. 4. Relationship between body mass index and artificial ventilation in patients of groups I and II

Таблица 3

Оценка связи индекса массы тела с искусственной вентиляцией легких у пациентов I группы

Table 3

Evaluation of the relationship between body mass index and artificial ventilation in patients of group I

Индекс массы тела группы	Искусственная вентиляция легких		Всего	P
	применялась (количество пациентов)	не применялась (количество пациентов)		
1 (<20)	11	0		0,041
2 (<25)	12	0		
3 (>25)	49	26		
	62	26	88	

Таблица 4

Основные лабораторные показатели пациентов группы I в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации

Table 4

Main laboratory parameters of patients in group I on the 1st, 7th and 21st days of hospitalization

Показатели / Indicators	1-й день / Day 1	7-й день / Day 7	21-й день / Day 21	P
АЛТ / ALT (Me, Q1;Q3)	175,2 (175,1;175,6)	175,4 (175,1;175,7)	175,3 (175,1;175,7)	<0,001
АСТ / AST (Me, Q1;Q3)	56,8 (36,2;90,8)	106,4 (56,4;183,6)	75,2 (42,4;96,0)	<0,001
ГГТП / GGT (Me, Q1;Q3)	68,7 (48,8;115,4)	119,4 (79,7;210,8)	100,4 (78,4;132,8)	<0,001
СРБ / CRP (Me, Q1;Q3)	12,7 (7,7;23,8)	76,5 (18,2;153,5)	20,2 (9,6;35,4)	<0,001
Ферритин / Ferritin (Me, Q1;Q3)	119,4 (92,2;156,3)	210,4 (128,9;324,0)	223,2 (114,6;391,0)	<0,001
D-димер / D-dimer (Me, Q1;Q3)	0,72 (0,47;0,96)	1,53 (0,79;3,33)	1,08 (0,64;2,12)	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; СРБ — С-реактивный белок.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; CRP — C-reactive protein.

Как видно на рисунке 4, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 потребность в проведении ИВЛ была намного выше у пациентов с более высоким ИМТ. Выполнена также оценка частоты проведения ИВЛ среди пациентов группы I в зависимости от ИМТ. Данные представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, выявлена статистически достоверная связь между более высоким ИМТ и необходимостью проведения ИВЛ среди пациентов группы I ($p < 0,041$). Эти результаты исследования согласуются с опубликованными данными крупного метаанализа, в котором 3396 пациентам с COVID-19 потребовалась госпитализация в отделения интенсивной терапии: 1236 пациентам (20,41%) из группы с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) и 2160

пациентам (6,77%) из группы без МАЗБП [15]. Более высокая потребность в проведении ИВЛ среди пациентов с МАЗБП в сравнении с группой без МАЗБП была также отмечена и в ряде других исследований. К примеру, в ретроспективном исследовании N. Hashemi и соавт. сообщается, что у пациентов с МАЗБП отмечались более высокие показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии и также была выше потребность в искусственной вентиляции легких [12].

Оценка основных лабораторных показателей у пациентов I и II групп была проведена в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации. Динамика лабораторных показателей у пациентов группы I представлена в таблице 4.

Аналогично, динамика показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ, ферритина, D-димера в 1-, 7-

Таблица 5

Основные лабораторные показатели пациентов группы II в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации

Table 5

Main laboratory parameters of patients in group II on the 1st, 7th and 21st days of hospitalization

Показатели / Indicators	1-й день	7-й день	21-й день	P
АЛТ / ALT (Me, Q1;Q3)	34,8 (23,4;52,4)	56,0 (37,5;91,2)	54,3 (40,6;80,6)	<0,001
АСТ / AST (Me, Q1;Q3)	30,2 (20,4;38,8)	44,4 (29,8;84,3)	46,8 (34,7;71,8)	<0,001
ГГТП / GGT (Me, Q1;Q3)	42,4 (32,0;54,8)	54,0 (40,5;101,3)	64,6 (45,3;89,8)	<0,001
СРБ / CRP (Me, Q1;Q3)	7,6 (5,4;11,6)	27,9 (18,4;56,1)	10,4 (8,1;19,4)	<0,001
Ферритин / Ferritin (Me, Q1;Q3)	164,4 (118,7;187,0)	214,6 (196,5;300,2)	178,0 (147,7;215,3)	<0,001
D-димер / D-dimer (Me, Q1;Q3)	0,800 (0,560;1,125)	2,140 (0,925;3,600)	1,040 (0,860;2,100)	<0,001

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; СРБ — С-реактивный белок.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; CRP — C-reactive protein.

Таблица 6

Корреляционная связь между основными лабораторными показателями и искусственной вентиляцией легких у пациентов I и II групп

Table 6

Correlation between the main laboratory parameters and artificial ventilation of the lungs in patients of groups I and II

Показатель / Indicator	Группа I / Group I (n=88)		Группа II / Group II (n=97)	
	p	r	p	r
Взаимосвязь / Correlation.				
АЛТ 1 *ИВЛ / ALT 1 *AVL	0,018	0,630	0,001	0,328
АЛТ 7 *ИВЛ / ALT 7 *AVL	0,793	0,028	0,0001	0,613
АЛТ 21 *ИВЛ / ALT 21 *AVL	0,147	0,156	0,0001	0,492
АСТ 1 *ИВЛ / AST 1 *AVL	<0,001	0,467	0,004	0,293
АСТ 7 *ИВЛ / AST 7 *AVL	<0,001	0,475	0,0001	0,621
АСТ 21 *ИВЛ / AST 21 *AVL	<0,001	0,461	0,0001	0,456

* Взаимосвязь. / Correlation.

и 21-й дни у пациентов группы II отражена в таблице 5.

Как видно из представленных данных таблицы 4, у пациентов группы I значительно повышены показатели АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в 1-й день, что свидетельствует о выраженности цитолиза и воспаления печеночной ткани при поступлении у данной категории

пациентов в сравнении с аналогичными показателями у пациентов группы II ($p < 0,001$). При этом отмечается статистически значимое 3-4-кратное превышение показателей АЛТ в 1-й день у пациентов группы I, которое остается высоким на протяжении всего периода госпитализации, в сравнении с аналогичными показателями АЛТ у пациентов группы II. Кроме того, отмечается 2-кратное повышение показателей АСТ в 1-й день у пациентов группы I в сравнении с аналогичным уровнем АСТ у пациентов группы II. Аналогично, 1,5-2-кратное повышение уровня СРБ отмечается у пациентов группы I в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации в сравнении с аналогичными показателями СРБ у пациентов группы II ($p < 0,001$).

Наличие связи между лабораторными показателями и потребностью в ИВЛ отражено в таблице 6.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, у пациентов группы I выявлена статистически достоверная прямая и высокая связь между показателем АЛТ в 1-й день госпитализации и применением ИВЛ, также выявлена прямая и средняя связь между показателями АСТ в 1-, 7- и 21-й дни и потребностью в кислородной поддержке у пациентов данной группы в сравнении с аналогичными показателями у пациентов группы II. Наряду с этим у пациентов группы II выявлена статистически достоверная прямая средняя связь между показателями АЛТ, АСТ на 7-й день госпитализации и потребности в ИВЛ ($p=0,0001$; $r=0,613$, $r=0,621$).

Результаты данного исследования показали, что у пациентов с НАЖБП, госпитализи-

рованных с инфекцией COVID-19, предикторами тяжелого течения являются пожилой возраст, высокий ИМТ, повышение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ при поступлении и их значительное (в 2–3 раза) увеличение к 7-му дню, сохраняющееся до 21-го дня госпитализации. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, в ретроспективном исследовании китайских ученых [14] пациенты с НАЖБП старшего возраста с высоким ИМТ и большим процентом сопутствующих заболеваний имели прогрессирующее течение. Кроме того, у пациентов с НАЖБП был более высокий риск прогрессирования заболевания (6,6% против 44,7%; $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Было также отмечено, что НАЖБП является независимым фактором риска прогрессирования заболевания COVID-19 [14]. В большом рандомизированном менделеевском анализе [19] была отмечена ассоциация между повышенным ИМТ при НАЖБП и тяжестью COVID-19. Крупное исследование, включившее 13 260 госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией и НАЖБП, продемонстрировало, что более высокий риск неблагоприятных исходов имели пациенты с ожирением III степени в сравнении с пациентами с I степенью ожирения [22].

Течение инфекции COVID-19 у пациентов с НАЖБП, как и у большинства пациентов с COVID-19, может варьировать от бессимптомного течения и легких гриппоподобных проявлений, в начале в виде головной боли, миалгии, лихорадки, сухого кашля и усталости, до умеренных и тяжелых, которые осложняются одышкой различной степени тяжести. COVID-19, как правило, имеет благоприятный прогноз для большинства пациентов, однако у части из них существует высокий риск возникновения осложнений и тяжелых состояний, которые могут привести к летальному исходу [25].

В ряде исследований отмечается, что частота повреждения печени варьирует от 14,8 до 53% [9, 32] и проявляется повышением уровней АЛТ и АСТ. При этом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повреждения печени развиваются значительно чаще, чем у больных с легкой формой заболевания [26]. В нашем исследовании оценка основных показателей в 1-, 7- и 21-й дни госпитализации показала, что пациенты с НАЖБП имеют повышенный в 4–5 раз уровень АЛТ в начале

заболевания COVID-19, что свидетельствует об имеющемся значительном остром воспалении, которое существенно влияет на течение и тяжесть COVID-19-инфекции. Таким образом, выраженность цитолитического синдрома является показателем степени активности патологического процесса в печени на момент госпитализации у пациентов с НАЖБП и COVID-19-инфекцией.

Поражение печени при инфекции COVID-19 носит многофакторный характер [2], в частности, является результатом прямого вирусного воздействия и опосредовано гиперактивацией провоспалительных механизмов. Кроме того, важную роль играют лекарственные взаимодействия и их побочные эффекты.

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки дыхательных путей, гепатобилиарного тракта и кишечника из-за высокого сродства белка S коронавируса к рецептору ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В ряде исследований отмечено, что инфекция COVID-19 значительно усиливает экспрессию рецепторов АПФ [33], что способствует усилению иммунного ответа, который приводит к повреждению гепатоцитов [28]. Состояние вялотекущего хронического воспаления у пациентов с НАЖБП приводит к гипоксии адипоцитов и их дисфункции. В дальнейшем это приводит к повышенному выбросу провоспалительных цитокинов, активации системы макрофагов, клеточного и гуморального иммунитета. Данное состояние усугубляется вирусной нагрузкой инфекции COVID-19 и реакцией системной активации иммунных защитных механизмов, что усиливает текущее воспаление гепатоцитов и приводит к их значительному повреждению.

Кроме того, инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП является одним из факторов прогрессирования воспаления [7]. Наряду с этим дисфункция кишечного барьера способствует усилению этих воспалительных процессов, что, в свою очередь, приводит к транслокации бактерий или бактериальных компонентов в портальную циркуляцию и индукции воспаления печени [26]. Проявления метаболического синдрома, в частности ожирение, приводят к повышению секреции провоспалительного лептина, ИЛ-6 и ФНО α из периферической жировой ткани [3]. Тяжелая дислипидемия, наличие дисбаланса между липолизом, окислением, секрецией и абсорбцией липидов между жировой тканью

и печени способствуют развитию стеатоза печени, а также липотоксичности, влияющей на ключевые клеточные элементы, такие как эндоплазматический ретикулум или функции митохондрий. Вследствие возникновения порочного круга нарушаются метаболические пути в печени, что еще больше усиливает дисбаланс в липидном обмене [13] и, как следствие, усиливается липотоксичность. Следом идет активация звездчатых клеток, выработка клетками Купфера цитокинов, где ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, интерферон- γ (IFN- γ), ядерный фактор-каппа В и реактивные виды кислорода являются ключевыми провоспалительными факторами, которые поддерживают хроническое вялотекущее воспаление и способствуют развитию фиброза [4, 26].

Данные предыдущих исследований [5, 6] согласуются с результатами нашей работы, в которой значения АЛТ у пациентов с НАЖБП изначально значительно (в 4–5 раз) ($p < 0,001$) превышали значения АЛТ у пациентов без НАЖБП в первые сутки и оставались высокими на протяжении всего периода госпитализации, что подтверждается выраженным цитолитическим синдромом и гиперферментемией у этих пациентов на фоне COVID-19-инфекции (см. табл. 4).

Синдром цитолиза возникает вследствие нарушения структуры клеток печени, в первую очередь гепатоцитов. Усиливается перекисное окисление липидов мембраны, которая становится проницаемой для некоторых веществ, в том числе внутриклеточных ферментов.

Показатели АСТ также были повышены у пациентов с НАЖБП в 1-й день госпитализации, а на 7-й день эти показатели увеличились в 2 раза по сравнению с показателями АСТ у пациентов без НАЖБП ($p < 0,001$) и незначительно снизились к 21-му дню. Показатели С-реактивного белка у пациентов с НАЖБП были также изначально высокими в 1-й день и значительно (в 5 раз) повышались к 7-му дню госпитализации ($p < 0,001$), что подтверждает выраженность воспалительного процесса и активацию иммунного ответа.

В одном из крупных обзоров было установлено, что COVID-19 вызывает повышение уровня печеночных ферментов у 17–58% пациентов, при этом чаще всего наблюдается повышение трансаминаз, что характерно для гепатоцитарного поражения, в то время как холестатические расстройства встречаются значительно реже [5, 6, 8, 32].

Таким образом, у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается как пря-

мое вирусное цитотоксическое повреждение гепатоцитов и холангиоцитов, так и не прямое лекарственное повреждение и усиление иммунного ответа за счет повышенной продукции и избытка цитокинов, в результате чего происходит обострение имеющегося заболевания печени [13].

В ретроспективном исследовании, проведенном учеными из Турции с участием 614 пациентов с инфекцией COVID-19, была выявлена ассоциация между повышением уровней АЛТ, АСТ и тяжестью инфекции [20]. Аналогичным образом в нашем исследовании была выявлена статистически значимая ассоциация между повышенными значениями АЛТ в 1-й день госпитализации и АСТ в 1-й и 7-й дни госпитализации у пациентов с НАЖБП и необходимостью проведения ИВЛ.

Таким образом, НАЖБП у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией является неблагоприятным прогностическим признаком тяжести инфекции [1], требующим более тщательного обследования и необходимости оценки результатов основных лабораторных показателей в первые сутки госпитализации и их динамики на 7-й день пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ

Течение COVID-19 у госпитализированных пациентов с НАЖБП характеризовалось повышенными показателями АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ в первый день госпитализации и значимым превышением этих параметров на 7-й день пребывания в стационаре, что свидетельствует о более тяжелом течении и риске неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, которым потребовалась более длительная госпитализация, дополнительные меры неотложной терапии и необходимость проведения ИВЛ. Выраженность цитолитического синдрома при поступлении у пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19, является одним из важных прогностических факторов тяжелого течения инфекции.

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 / REFERENCES

1. Алиева С.А., Никитин И.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени как предиктор неблагоприятного течения COVID-19. *Лечебное дело.* 2022;2:50–55. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12806. Alieva S.A., Nikitin I.G. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of unfavorable course of COVID-19. *Lechebnoye delo.* 2022;2:50–55. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12806. (In Russian).
2. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архив внутренней медицины.* 2020;10(3):188–197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and liver damage. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(3):188–197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (In Russian).
3. Adolph T.E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1649. DOI: 10.3390/ijms18081649.
4. Bessone F., Razori M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(1):99–128. DOI: 10.1007/s00018-018-2947-0.
5. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
6. Chen H., Chen Q. COVID-19 pandemic: insights into interactions between SARS-CoV-2 infection and MAFLD. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4756–4767. DOI: 10.7150/ijbs.72461.
7. Chen Z., Yu R., Xiong Y. et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):203. DOI: 10.1186/s12944-017-0572-9.
8. Dietrich C.G., Geier A., Merle U. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):367–377. DOI: 10.3748/wjg.v29.i2.367.
9. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
10. 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.
11. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. Hashemi N., Viveiros K., Redd W.D. et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: a multicentre United States experience. *Liver Int.* 2020;40(10):2515–2521. DOI: 10.1111/liv.14583.
13. Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver — lessons learned. *Liver Int.* 2021;41(Suppl 1(Suppl 1)):1–8. DOI: 10.1111/liv.14854.
14. Huang Ch., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20).30183-5.
15. Jagirdhar G.S.K., Pattnaik H., Banga A., Qasba R.K. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic-associated fatty liver disease with COVID-19-related intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1239. DOI: 10.3390/medicina59071239.
16. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451–453. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
17. Ji D., Zhang D., Xu J. et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep;71(6):1393–1399. DOI: 10.1093/cid/ciaa414.
18. Jagirdhar G.S.K., Qasba R.K., Pattnaik H. et al. Association of non-alcoholic fatty liver and metabolic-associated fatty liver with COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(21):3362–3378. DOI: 10.3748/wjg.v29.i21.3362.
19. Li J., Huang D.Q., Zou B. et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449–1458. DOI: 10.1002/jmv.26424.

20. Medetalibeyoglu A., Catma Y., Senkal N. et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):614–621. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.068.
21. Srikanth S., Garg V., Subramanian L., Verma J. et al. In-hospital outcomes in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease by severity of obesity: Insights from national inpatient sample 2020. *World J Hepatol.* 2024;16(6):912–919. DOI: 10.4254/wjh.v16.i6.912.
22. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio: potential immunoinflammatory parameters for identifying severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine.* 2021;141:155428. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
23. Semiz S., COVID-19 biomarkers: what have we learned from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1038908. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1038908.
24. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691–1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
25. Wang H., Mehal W., Nagy LE., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):73–91. DOI: 10.1038/s41423-020-00579-3.
26. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. DOI: 10.1111/liv.14435.
27. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
28. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
29. Yoo HW., Jin H.Y., Yon D.K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19 susceptibility and outcomes: a Korean nationwide cohort. *J Korean Med Sci.* 2021;36(41):e291. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e291.
30. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
31. Younossi Z.M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22–27. DOI: 10.1097/TP.0000000000002484.
32. Zhang J.J., Cao Y.Y., Tan G. et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533–550. DOI: 10.1111/all.14496.
33. Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.

УДК 616.381-007.274+616.136.46-089-036.17
DOI: 10.56871/UTJ.2025.88.86.016

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АОРТО-ВЕРХНЕБРЫЖЕЕЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ АУТОВЕНОЙ

© Анастасия Денисовна Русева¹, Иван Анатольевич Соловьев^{1, 2},
Вячеслав Викторович Зеленин^{1, 2}, Михаил Дмитриевич Ханевич^{1, 2},
Олег Владиславович Маслянюк^{1, 2}, Марьям Мухамедовна Тлехугова¹,
Алия Шавкадовна Каюмова¹

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

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Контактная информация: Анастасия Денисовна Русева — аспирант кафедры госпитальной хирургии.
E-mail: doctor.ruseva@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-3058> SPIN: 5980-8479

Для цитирования: Русева А.Д., Соловьев И.А., Зеленин В.В., Ханевич М.Д., Маслянюк О.В., Тлехугова М.М.,
Каюмова А.Ш. Хирургическое лечение пациента с острым нарушением мезентериального кровообращения
с использованием аорто-верхнебрыжеечного шунтирования аутовеной. University Therapeutic Journal.
2025;7(1):185–189. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.88.86.016>

Поступила: 14.08.2024

Одобрена: 26.10.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Представлен клинический случай хирургического лечения пациентки с острым нарушением мезентериального кровообращения с использованием аорто-верхнебрыжеечного шунтирования аутовеной. Больная поступила в многопрофильный стационар г. Санкт-Петербурга в крайне тяжелом состоянии. После стабилизации гемодинамики больной была выполнена диагностическая лапароскопия, конверсия доступа, срединная лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия. Была совершена попытка тромбэктомии из верхней брыжеечной артерии. Во время открытой реваскуляризации верхней брыжеечной артерии была выполнена повторная попытка тромбэмболэктомии. Произведено аорто-верхнебрыжеечное шунтирование аутовеной. В послеоперационном периоде пациентке осуществлялись программные санации брюшной полости. Однако добиться успешного лечения не удалось. Причиной летального исхода явилась массивная двухсторонняя тромбоз эмболия легочной артерии и ее ветвей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое нарушение мезентериального кровообращения, аорто-брыжеечное шунтирование, клинический случай

SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH ACUTE MESENTERIC CIRCULATORY DISORDER USING AORTO-UPPER MESENTERIC BYPASS SURGERY

© Anastasia D. Ruseva¹, Ivan A. Soloviev^{1, 2}, Vyacheslav V. Zelenin^{1, 2},
Mikhail D. Khanovich^{1, 2}, Oleg V. Maslyanyuk^{1, 2}, Maryam M. Tlekhugova¹,
Aliya Sh. Kayumova¹

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

² City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Anastasia D. Ruseva — Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery.
E-mail: doctor.ruseva@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-3058> SPIN: 5980-8479

For citation: Ruseva AD, Soloviev IA, Zelenin VV, Khanevich MD, Maslyanyuk OV, Tlekhugova MM, Kayumova ASH. Surgical treatment of a patient with acute mesenteric circulatory disorder using aorto-upper mesenteric bypass surgery. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):185–189. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.88.86.016>

Received: 14.08.2024

Revised: 26.10.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. A clinical case of surgical treatment of a patient with acute mesenteric circulatory disorder using aorto-upper mesenteric bypass surgery is presented. The patient was admitted to a multidisciplinary hospital in St. Petersburg in extremely serious condition. After stabilization of hemodynamics, the patient underwent diagnostic laparoscopy, access conversion, median laparotomy, and right-sided hemicolectomy. An attempt at thrombectomy from the superior mesenteric artery. During the open revascularization of the superior mesenteric artery, a second attempt of thrombectomy was performed. An aortoventricular bypass surgery was performed with an autovena. In the postoperative period, the patient underwent program rehabilitation of the abdominal cavity. However, it was not possible to achieve successful treatment. The cause of death was massive bilateral thromboembolism of the pulmonary artery and its branches.

KEYWORDS: acute violation of mesenteric circulation, aorto-mesenteric bypass surgery, clinical case

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Острое нарушение мезентериального кровообращения (ОНМЗК) — жизнеугрожающая патология в абдоминальной хирургии, характеризующаяся полным прекращением кровоснабжения кишки. Уровень смертности, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 75–90% [5].

В оказании помощи больным с ОНМЗК ключевым моментом является ранняя диагностика этого опасного состояния. В лечении ОНМЗК различают применение антеградного и ретроградного шунтирования верхней брыжеечной артерии (ВБА) синтетическими протезами или аутоvenой, трансаортальная эндартерэктомия из ВБА и эндоваскулярные методики, включающие в себя ангиопластику и стентирование.

Авторы данной статьи заявляют о собственном опыте хирургического лечения острого нарушения мезентериального кровообращения с использованием аорто-верхнебрыжеечного шунтирования аутоvenой.

ДАнные КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Больная В., 77 лет, была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Городской Мариинской больницы г. Санкт-Петербурга 16.04.2024 года в 00:07

с предварительным диагнозом: «Острый аппендицит? Острый холецистит?». Состояние пациентки на догоспитальном этапе было расценено как тяжелое. Сразу же она госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, боль в правой подвздошной области и тошноту. Симптомы нарастали по своей интенсивности с утра 15.04.2024 года, в связи с усилением болей в животе была вызвана скорая медицинская помощь.

Данные объективного осмотра: температура тела при поступлении — 36,4 °С; частота сердечных сокращений — 86 ударов в минуту; артериальное давление — 150/80 мм рт.ст. При осмотре пациентки: живот умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правой подвздошной области, напряжение мышц передней брюшной стенки отсутствует. Диурез через уретральный катетер — 150 мл. Аускультативно перистальтика кишечника вялая, признаков раздражения брюшины не установлено.

Из анамнеза известно, что у пациентки имеется фибрилляция предсердий, пароксизм неизвестной давности, тахисистолия, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет 2-го типа.

Основные лабораторные данные: число лейкоцитов — $23,61 \times 10^9/\text{л}$, мочевины —

10,6 ммоль/л, глюкоза — 11,6 ммоль/л, фибриноген — 6,9 г/л. Остальные лабораторные показатели крови в пределах референтных величин.

При фаст-УЗИ органов живота установлены УЗИ-признаки острого аппендицита (трубчатая структура до 14 мм в правой подвздошной области).

Для уточнения диагноза 16.04.2024 года в 05:40 на фоне стабильных показателей гемодинамики больной была выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии в полости малого таза, по правому боковому каналу выявлен гнойный выпот. Произведен посев содержимого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Печень, желудок, тонкая кишка, восходящий, поперечный, нисходящий отделы ободочной кишки без видимых патологических изменений. Купол слепой кишки некротизирован, без признаков перфорации стенки. Принято решение о конверсии доступа. Установлено, что причиной некроза слепой кишки является ОНМзК. Пульсация *a. iliocolica* не определяется. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия, заглушены концы тонкой и поперечного отдела толстой киш-

ки, оставлены в брюшной полости. Брюшная полость санирована растворами антисептиков. Выделена ВБА, в устье которой пальпаторно определяется плотная кальцинированная атеросклеротическая бляшка. Системно введено 2,5 ЕД гепарина, ВБА пережата, произведена поперечная артериотомия. Антеградный кровоток и ретроградный кровоток очень слабый. Катетером Фогарти 3F выполнена попытка тромбэмболизмии. Дистально катетер свободно проходим до 3 см. Интенсивность кровотока увеличивалась. Атеротомическое отверстие ушито нитью пролена 6,0. Полость малого таза и правый боковой канал дренированы. Учитывая необходимость программных санаций брюшной полости, лапаротомная рана закрыта кожными швами.

Послеоперационный диагноз: Генерализованный атеросклероз аорты и верхней брыжеечной артерии. Острое нарушение мезентериального кровообращения. Сегментарный тромбоз верхней брыжеечной артерии. Некроз купола слепой кишки. Местный неограниченный гнойный перитонит.

16.04.2024 года в 15:14 выполнена мультиспиральная компьютерная томография

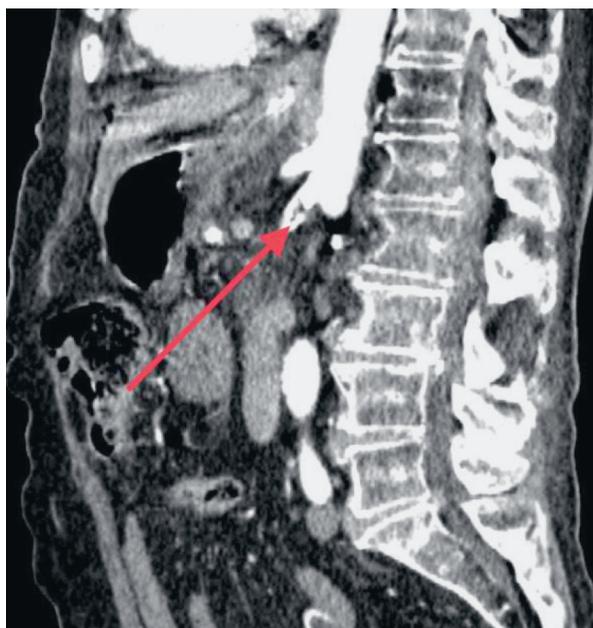


Рис. 1. МСКТ-ангиография. Стрелкой указана субокклюзия верхней брыжеечной артерии в области устья

Fig. 1. MSCT angiography. The arrow indicates the subocclusion of the superior mesenteric artery in the mouth area

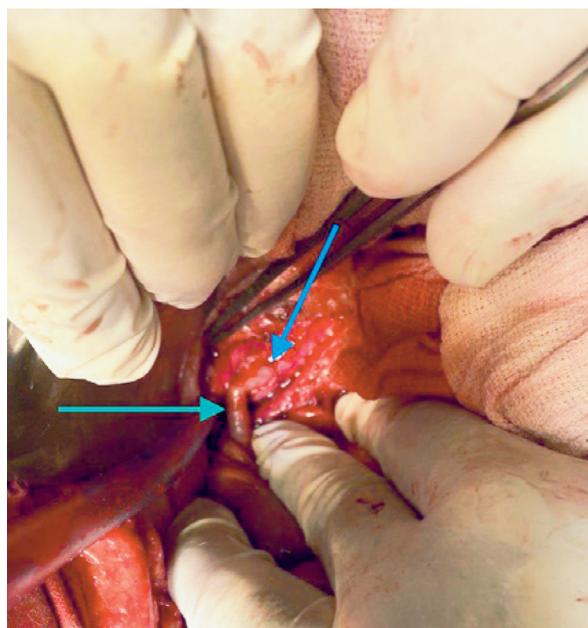


Рис. 2. Интраоперационное изображение. Зеленой стрелкой указан венозный кондуит. Синей стрелкой указан проксимальный анастомоз между венозным кондуитом и стенкой аорты

Fig. 2. Intraoperative image. The green arrow indicates a venous conduit. The blue arrow indicates the proximal anastomosis between the venous conduit and the aortic wall

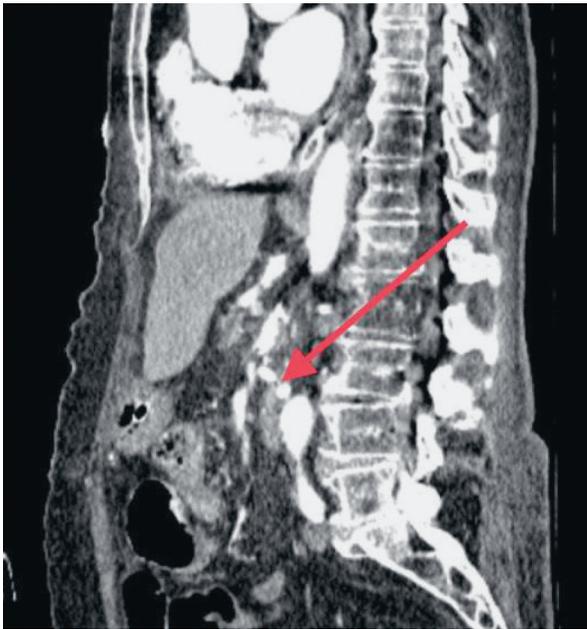


Рис. 3. МСКТ в ангиорежиме, стрелкой указан функционирующий аорто-верхнебрыжеечный шунт

Fig. 3. MSCT in angio mode, the arrow indicates a functioning aorto-upper mesenteric shunt

(МСКТ) в ангиорежиме, выявлена субокклюзия ВБА в области устья, окклюзия ветви ВБА (рис. 1).

17.04.2024 года в 15:50 пациентке была выполнена релапаротомия. При ревизии и оценке состояния кишечника новых очагов ишемии найдено не было. Петли тонкой кишки и часть оставшейся толстой кишки розового цвета, перистальтика вялая. Брюшная полость и малый таз промыты растворами антисептика, осушены. При ревизии ВБА определялся коллатеральный кровоток. Принято решение о шунтировании ВБА с использованием венозного кондуита, с этой целью в верхней трети бедра выделен участок большой подкожной вены (БПВ) протяженностью 6 см. Выделена стенка брюшного отдела аорты, системно введено 2,5 ЕД гепарина, затем выполнено боковое отжатие аорты. Выполнена аортотомия и сформирован анастомоз между передней стенкой аорты и аутовеной нитью пролен 6,0. Далее сформирован дистальный анастомоз между аутовеной и ветвью ВБА. После запуска кровотока анастомозы герметичны (рис. 2). Операция завершена дренированием брюшной полости и закрытием брюшной полости швами на кожу.

18.04.2024 года выполнена программная релапаротомия, при ревизии во всех отделах брюшной полости наблюдалось умеренное

количество серозного отделяемого. Петли тонкой кишки умеренно гиперемированы, с единичными налетами фибрина, перистальтика вялая. Других патологических изменений при ревизии не определялось. Заглушенные концы тонкой и толстой кишки состоятельны. Аорто-верхнебрыжеечный шунт состоятелен, с отчетливой пульсацией. Выполнено формирование илеотрансфероанастомоза по типу «бок в бок». Брюшная полость обильно промыта растворами антисептика, осушена. Выполнена репозиция дренажа, послойное ушивание передней брюшной стенки.

20.04.2024 года в 13:11 пациентке была выполнена МСКТ в ангиорежиме, по результатам которой отмечался нормально функционирующий аутовенозный шунт (рис. 3).

На седьмые сутки после оперативного вмешательства, на фоне массивной тромбоэмболии легочной артерии наступил летальный исход.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе [1–4] насчитывается немного работ, касающихся описания и сравнения хирургических методов лечения острого нарушения мезентериального кровообращения. В нашей собственной практике мы используем эндоваскулярные, гибридные и открытые хирургические методы лечения ОНМЗК. По нашему мнению, все подходы хирургического лечения дополняют друг друга и могут быть использованы в различных конфигурациях, учитывая анатомические особенности, сопутствующие заболевания и длительность ишемии кишки. Ранняя диагностика — ключ к оптимальной реваскуляризации. Применение МСКТ в ангиорежиме, а также рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ОНМЗК дает возможность осуществить раннюю диагностику не только при поступлении пациентов в стационар, но и в раннем послеоперационном периоде ОНМЗК. Одним из эффективных методов восстановления кровотока при наличии кальцинированных бляшек может быть открытое аорто-верхнебрыжеечное шунтирование аутовеной. К таким операциям должны быть подготовлены как общие, так и сосудистые хирурги.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный нами случай хирургического лечения больной с острым нарушением мезентериального кро-

вообращения с пролонгированной атеросклеротической кальцинированной бляшкой в ВБА представляет собой сложный случай как для диагностики, так и для лечения. Накопление опыта диагностики и лечения такого рода больных, обмен информацией, внедрение современных методов диагностики позволяют улучшить результаты и исходы их лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента 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 legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Фролов К.Б. и др. Вариант шунтирования мезентериальных артерий у больной с мультифокальным атеросклерозом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(9):60–62. Belov Yu.V., Komarov R.N., Frolov K.B. et al. Variant of mesenteric artery bypass grafting in a patient with multifocal atherosclerosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2013;(9):60–62.
2. Creisher B.A., Palvannan P., Salvatore D.M. et al. Penumbra aspiration thrombectomy of the superior mesenteric artery for mesenteric ischemia. *Journal Vascular Surgery. Cases Innov Tech.* 2023;9(4):101278. DOI: 10.1016/j.jvscit.2023.101278.
3. Roussel A., Della S. N., Coscas R. et al. Results of retrograde open mesenteric stenting for acute thrombotic mesenteric ischemia. *Journal Vascular Surgery.* 2019;69(4):1137–1142. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.058.
4. Scali S.T., Ayo D., Giles K.A. et al. Outcomes of antegrade and retrograde open mesenteric bypass for acute mesenteric ischemia. *Journal Vascular Surgery.* 2019;69(1):129–140. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.063.
5. Wyers M.C., Powell R.J., Nolan B.W., Cronenwett J.L. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. *Journal Vascular Surgery.* 2007;45(2):269–275.

УДК 616.36-002.2+615.065+612.354+577.19
DOI: 10.56871/UTJ.2025.87.23.017

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

© Юрий Павлович Успенский¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Алексей Романович Кацына¹, Александр Александрович Гнутов¹,
Диана Хачиковна Галустян³

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

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

³ Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexander.gnutov@mail.ru ORCID: <https://doi.org/0000-0002-3353-8232> SPIN: 3340-5065

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кацына А.Р., Гнутов А.А., Галустян Д.Х. Клинический случай лекарственного поражения печени. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):190–197.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.87.23.017>

Поступила: 18.11.2024

Одобрена: 24.11.2024

Принята к печати: 01.12.2024

РЕЗЮМЕ. Лекарственное повреждение печени (ЛПП) — это побочная реакция на лекарственные препараты или другие ксенобиотики, которая возникает либо как предсказуемое событие, когда человек подвергается различному воздействию токсичных доз некоторых соединений, либо как непредсказуемое событие при обычном применении различных лекарственных препаратов. Почти все случаи ЛПП, встречающиеся в клинической практике, носят идиосинкразический характер. В последнее время участились случаи беспорядочного приема лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) без назначений врача. Вследствие неполного сбора анамнеза, недооценки данных токсического действия лекарственных средств и БАД диагноз лекарственного поражения печени устанавливается поздно и маскируется под маской неverifiedированного гепатита. Появление на рынке большого количества БАД и их безосновательный прием людьми делают проблему ЛПП еще более актуальной. В данной работе представлен клинический случай лекарственного поражения печени с проявлениями в виде паренхиматозной желтухи на фоне приема БАД *Neem* (*Azadirachta indica*) у пациентки 49 лет. Авторы статьи обращают внимание читателей на важность более детального и углубленного фармакологического сбора анамнеза у пациентов с повышением активности уровня трансаминаз, проявлений в виде желтухи в соответствии с имеющейся тенденцией активной пропаганды БАД среди популяции населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственное поражение печени, лекарственная гепатотоксичность, идиосинкразия, биологически активные добавки

A CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE

© Yury P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Aleksey R. Katsyna¹,
Aleksandr A. Gnutov¹, Diana Kh. Galustyan³

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

² Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

³ City Hospital of St. Reverend Martyr Elizabeth. 14 Vavilov str., Saint Petersburg 195257 Russian Federation

Contact information: Aleksandr A. Gnutov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman. E-mail: alexander.gnutov@mail.ru
ORCID: <https://doi.org/0000-0002-3353-8232> SPIN: 3340-5065

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Katsyna AR, Gnutov AA, Galustyan DKh. A clinical case of drug-induced liver damage. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):190–197. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.87.23.017>

Received: 18.11.2024

Revised: 24.11.2024

Accepted: 01.12.2024

ABSTRACT. Drug-induced liver injury (DILI) is an adverse reaction to drugs or other xenobiotics that occurs either as a predictable event when an individual is exposed to various toxic doses of certain compounds or as an unpredictable event during the routine use of various drugs. Almost all cases of LPP encountered in clinical practice are idiosyncratic in nature. Recently, cases of indiscriminate intake of medicines and biologically active supplements (BAA) without a doctor's prescription have become more frequent. Due to incomplete collection of anamnesis, underestimation of the data of toxic effect of drugs and dietary supplements, the diagnosis of drug-induced liver damage is established late and disguised under the mask of unverified hepatitis. The appearance on the market of a large number of dietary supplements and their unjustified intake by people make the problem of drug-induced liver damage even more urgent. This paper presents a clinical case of drug-induced liver damage with manifestations in the form of parenchymatous jaundice against the background of taking Neem (*Azadirachta indica*) dietary supplement in a 49-year-old female patient. The authors of the article draw the readers' attention to the importance of more detailed and in-depth pharmacological collection of anamnesis in patients with increased activity of transaminase level, manifestations in the form of jaundice in accordance with the existing trend of active promotion of dietary supplements among the population.

KEYWORDS: drug-induced liver damage, drug hepatotoxicity, idiosyncrasy, dietary supplements

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений и нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Следует отметить, что поражения печени могут вызываться не только лекарственными средствами (ЛС), но и биологически активными добавками (БАД), а также средствами растительного происхождения [1–5].

ЛПП представляют собой бремя, которое сильно недооценивается из-за ограничений, накладываемых клиническими испытаниями в отношении выявления редких случаев нежелательных явлений. Однако это одна из основных причин прерывания разработки лекарств на поздних стадиях и отзыва лекарств после выхода на рынок [6, 7]. Систематический обзор, в который вошли 462 медицинских препарата, снятых с продажи в период с 1953 по 2013 годы, показал, что большинство лекарственных средств были сняты с продажи из-за их гепатотоксичности (18%), за которой следовали иммунные реакции (17%), нейротоксичность (16%) и кардиотоксичность (14%) [8]. Лекарственный гепатит является

наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности (50%), опережая вирусную инфекцию или аутоиммунный гепатит [9].

Одна из основных функций печени — детоксикация ксенобиотиков, но в ходе этого процесса биотрансформация этих веществ может привести к повреждению печени по нескольким механизмам. Большинство препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированную гепатопатию, обладают уникальной характеристикой латентных, патологических и клинических профилей действия [10, 11]. Печень особенно уязвима во время биотрансформации веществ, попавших в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Лекарства всасываются и распределяются в желудке и кишечнике, а затем по воротной вене поступают в печень, где метаболизируются ферментными системами в гепатоцитах. Лекарства, которые не метаболизируются, переносятся по организму с кровотоком и оказывают воздействие на органы-мишени. Затем лекарства выводятся из организма [11].

Проявления лекарственного поражения печени разнообразны. Симптомы могут варьировать от бессимптомного течения с незначительным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до желтухи, энцефалопатии и фульминантной печеночной недостаточности [1, 12]. Помимо симптомов,

характерных для поражения печени (желтуха, кожный зуд, кровоточивость, гепатомегалия и ее болезненность при пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота, лихорадка, боль в суставах и мышцах), но эти типы повреждений чаще всего встречаются при идиосинкразическом лекарственном поражении печени [13–15].

Ранняя диагностика ЛПП особенно важна из-за высокого риска прогрессирования заболевания без прекращения приема лекарственных препаратов. В связи с высокой распространенностью в популяции бессимптомных лекарственно-индуцированных заболеваний печени у пациентов, принимающих гепатотоксичные препараты, а также в случаях полипрагмазии, рекомендуется регулярно (не реже одного раза в две недели или одного раза в месяц при длительном лечении) измерять активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, уровень общего билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышается более чем в три раза, препарат следует отменить [16]. Основой диагностики ЛПП является тщательный сбор анамнеза о принимаемых пациентом препаратов и БАД, оценка длительности их приема и дозировки. Вещества, содержащиеся в БАД, часто обладают выраженной гепатотоксичностью. Различные методы диагностики (биохимические, иммунологические, ультрасонографические и рентгенологические) помогают врачу в дифференциальной диагностике иных заболеваний печени.

Azadirachta indica (ним), было хорошо известно на Индийском субконтиненте уже более 2000 лет назад как одно из наиболее универсальных лекарственных растений, обладающих широким спектром биологической активности [17]. Все части дерева ним — листья, цветы, семена, корни и кора — использовались в традиционной медицине как домашние средства против различных человеческих недугов, но исследования доказали, что именно листья дерева ним обладают более широким спектром фармакологической активности и лекарственного применения (противогрибковое, антибактериальное, противомаларийное, противовирусное, антиульцерогенное, антигипертензивное и антигипергликемическое, антидерматофитное, жаропонижающее, противовоспалительное и анальгезирующее действие, защита зубов, гепатопротекторный эффект, иммуностимулирующая активность, антиоксидантное действие и контрацептивный

эффект). В состав нима входят: углеводы, белок, клетчатка, жир, зола, глютаминовая кислота, тирозин, аспартовая кислота, аланин, пролин, глютамин, кальций, железо, фосфор, тиамин, ниацин, витамин С, каротин [18].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ю, 49 лет, обратилась 22.10.2024 года в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» по направлению участкового терапевта с жалобами на тошноту, иктеричность склер, потемнение цвета мочи и желтушность кожных покровов, показателями АСТ 1568 ед/л (в норме: 8–31), АЛТ 1253 ед/л (в норме: 4–31), щелочной фосфатазы 533 ед/л (в норме: 35–104), билирубина общего 109 мкмоль/л (в норме: 5–20), ГГТ 278 ед/л (3–32). Из анамнеза удалось установить, что вышеперечисленные жалобы появились более двух недель назад. За медицинской помощью не обращалась и самостоятельно не пыталась купировать симптомы. Известно также, что пациентка длительное время страдает холелитиазом и около трех месяцев принимает биологически активную добавку *Neem* (Индия), без назначений и рекомендаций от врача. В остальном анамнез не отягощен. Аллергии отсутствуют. Вредные привычки в виде употребления наркотических средств, никотина, алкоголя отрицает. Постоянно принимаемую лекарственную терапию отрицает. Пациентка также отметила, что за два дня до госпитализации самостоятельно отменила прием биологически активной добавки *Neem*. При поступлении в отделение скорой медицинской помощи Елизаветинской больницы выполнено: *клинический анализ крови*: лейкоциты — $4,7 \times 10^9/\text{л}$ (4,0–10,0), гемоглобин — 135 г/л (120–140), эритроциты — $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,5–5,0), средний объем эритроцитов — 94,4 fL (80–100,0), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците — 29,9 pg (27,0–34,0), гематокрит 42,5% (37,0–47,0), тромбоциты $280 \times 10^9/\text{л}$ (150–400), тромбоцит — 0,3% (0,1–0,3), нейтрофилы — 60,1% (40,0–70,0), лимфоциты — 29,8% (20,0–40,0), моноциты — 7,3% (3,0–12,0), эозинофилы — 1,9% (0,5–5,0), базофилы — 0,9% (0,0–1,0); *коагулограмма*: протромбиновое время — 10,8 с (9,7–14,1), протромбин по Квику — 122% (70–140), МНО — 0,89 у.е. (0,90–1,20); *биохимический анализ крови*: билирубин общий — 148,0 мкмоль/л (5,0–20,0), билирубин прямой — 112,20 мкмоль/л (0,80–5,10), АЛТ — 862 ед/л (4,0–31,0), амилаза — 64 ед/л (20–100), глюкоза — 6,04 ммоль/л (4,00–

6,10), АСТ — 554 ед/л (8,0–31,0), мочеви-на — 4,20 ммоль/л (2,50–8,30); *ультразвуковое исследование органов брюшной полости*: диффузные изменения печени, подже-лудочной железы, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), расширение холедоха, расшире-ние внутривенных желчных протоков; *электрокардиография*: ритм синусовый с ча-стотой сердечных сокращений (ЧСС) 58 уда-ров в минуту, умеренные изменения реполя-ризации левого желудочка диффузного ха-рактера в виде снижения амплитуды зубца Т. С представлением о токсическом гепатите госпитализирована на гастроэнтерологиче-ское отделение.

При поступлении в стационар состояние пациентки оценивается как средней степени тяжести. Рост 164 см. Вес 65 кг. Сознание ясное, уровень сознания по шкале Глазго 15. Кожные покровы чистые, желтушной окраски, тургор тканей нормальный. Склеры ик-теричны, инъекций сосудов и конъюнктивита не выявлено. Видимые слизистые оболочки ротоглотки бледно-розовые, гиперемия от-сутствует, нёбные миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичны, безболезнен-ны при пальпации. Периферически отеки не выявлены. Суставы не изменены, подвиж-ность сохранена в полном объеме. Молочные железы без патологии. Щитовидная железа не увеличена. Артериальное давление — 130/75 мм рт.ст., пульс — 70 ударов в минуту, ритмичный. Тоны сердца ясные, шумов нет, границы сердца не расширены, патологиче-ские пульсации не выявлены. Частота дыха-тельных движений — 16 движений в минуту. SpO₂ — 99%. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, шумов нет. Пер-куторно — ясный легочный звук над всей по-верхностью. Язык влажный, чистый. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безбо-лезненный, не напряжен. Печень пальпирует-ся, выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Перитонеальные, аппендику-лярные симптомы отрицательны. Симптом Мюсси положительный. Стул бледнее, чем обычно (со слов) 1–2 раза в сутки, оформ-ленный, самостоятельный. Мочеиспускание не нарушено, свободное. Почки не пальпиру-ются, безболезненны. Симптом поколачива-ния по поясничной области отрицательный. Мочевой пузырь не пальпируется, область мочевого пузыря безболезненна. Ректальный

осмотр без патологии. Менингеальной симп-томатики не выявлено.

Назначена лекарственная терапия: Лакту-лоза 667 мг/мл по 60 мл 1 раз в день 10 дней, Раствор Инозин+Меглюмин+Метионин+-Никотинамид+Янтарная кислота (Ремаксол) 400мл внутривенно капельно 1 раз в день 10 дней, Адеметионин (Гептрал) по 400 мг + 0.9% NaCl 250 мл 1 раз в день внутривенно капельно 10 дней, Дротаверин 2 мл внутри-мышечно 2 раза в день 10 дней, Метоклопра-мид 2 мл внутримышечно 1 раз в день 5 дней. На фоне проводимого лечения пациентка от-мечала улучшение состояния.

В процессе лечения 24.10.2024 года был выполнен ряд дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования состояния пациентки: *биохимический ана-лиз крови*: альбумин — 45,0 г/л (35,0–50,0), С-реактивный белок — 5,0 мг/л (0,0–5,0), щелочная фосфатаза — 358 ед/л (35–104), гамма-глутамил-трансфераза — 162,0 ед/л (3,0–32,0), лактатдегидрогеназа — 499 ед/л (195–450), калий — 4,50 ммоль/л (3,50–5,10), натрий — 144 ммоль/л (136–146); *копрологи-ческое исследование*: консистенция плотная, стул оформленный, коричневого цвета, кровь отр., мышечные волокна 0–1 (0–2), раститель-ная клетчатка 0–1 (0–2), йодофильная флора отсутствует, крахмальные зерна, лейкоциты, эритроциты, нейтральный жир, жирные кис-лоты, кристаллы, мыла, слизь, эпителий, па-тогенные простейшие, яйца гельминтов — не обнаружены; *клинический анализ мочи*: жел-того цвета, неполная прозрачность, относи-тельная плотность 1,020 г/мл (1,012–1,025), рН 5,0 (5,0–8,0), эритроциты ±5 эритроц./мкл (<5 эритроц./мкл), глюкоза, белок, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота — не об-наружены; *определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C в крови*: не обнаруже-но; *определение антигена (HbsAg) вируса ге-патита В в анализе крови*: не обнаружено; *исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита чело-века ВИЧ-1/2 и антигена p24 в крови*: отри-цательно; *определение антител IgM и IgG к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах в сыворотке крови*: отрицательно; *эзофаго-гастродуоденоскопия*: эритематозная гастро-патия.

Для определения органной принадлеж-ности очага, оценки объема и распростра-ненности поражения печени 25.10.2024 года

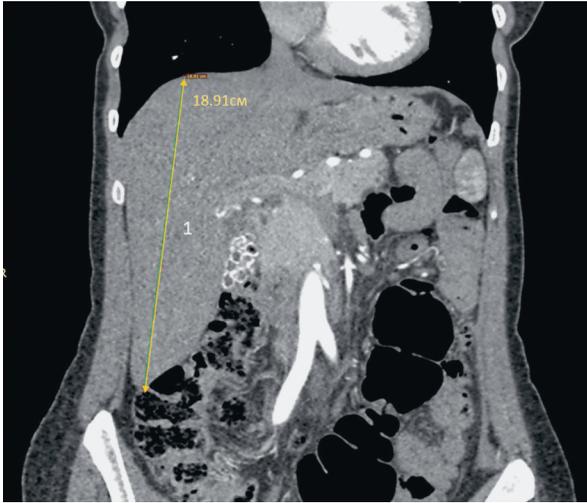


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости: 1 — переднезадний размер левой доли печени (источник: личный архив авторов)

Fig. 1. CT scan of abdominal cavity organs: 1 — anteroposterior dimension of the left lobe of the liver (source: authors' personal archive)

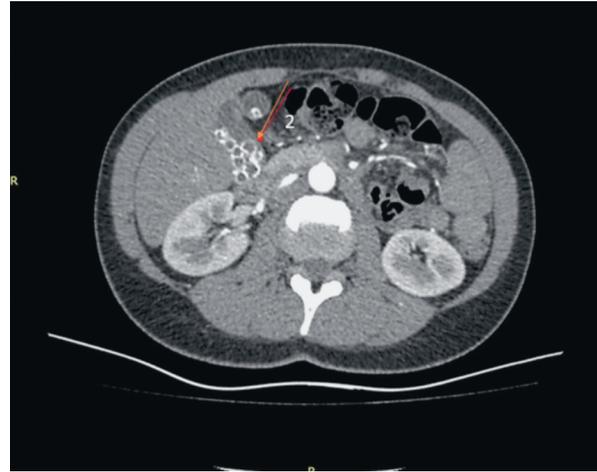


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости (аксиальный срез): 2 — наличие камней в желчном пузыре (источник: личный архив авторов)

Fig. 2. CT scan of abdominal cavity organs (axial slice): 2 — presence of gallbladder stones (source: authors' personal archive)

пациентке выполнена процедура компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием: печень увеличена (косой вертикальный размер (КВР) — 189 мм), выходит из-под реберной дуги; контуры ее четкие, ровные, денситометрические показатели паренхимы снижены в пределах +40 ... +47 НУ. Очаговых образований в паренхиме не определяется. Вне- и внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена не расширена, без дефектов наполнения. Желчный пузырь не увеличен, с перегибом в области дна и тела. Тело и шейка желчного пузыря представлены многочисленными низкоплотными конкрементами с гиперденсным ободком, общими размерами $\sim 33 \times 21 \times 27$ мм. Стенки пузыря не утолщены, активно накапливают контрастный препарат. Холедох не расширен, рентгеноконтрастных конкрементов не содержит. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ее четкие, ровные. В структуре без очаговых изменений. Панкреатический проток не расширен. Паранкреатическая клетчатка без особенностей. Селезенка не увеличена, с четкими ровными контурами, в паренхиме без очаговых изменений. Правый и левый надпочечники без особенностей. Почки в типичном месте, обычных форм и размеров, контуры почек четкие, ровные. Паренхима их выражена достаточно, без

очаговых образований. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, конкрементов не содержит. Мочеточники в зоне сканирования не расширены, конкрементов не содержат. Перегиб левого мочеточника в его верхней трети. Выделительная функция почек своевременная, симметричная. Паранефральная клетчатка не изменена. Лимфатические узлы в зоне сканирования не увеличены. Выпота в брюшной полости не определяется. Аорта и ветви без особенностей. Магистральные сосуды без дефектов контрастирования. Костные деструктивные и травматические изменения не определяются. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Заключение: Множественные конкременты желчного пузыря. Гепатомегалия. Диффузное снижение плотности печени по типу стеатоза. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 1, 2).

На момент осмотра 02.11.2024 года отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, отсутствия желтушности кожных покровов. Жалоб не предъявляет. Состояние пациентки оценивается как удовлетворительное. Анализы крови от 02.11.2024 года: биохимический анализ крови: билирубин общий — 77,0 мкмоль/л (5,0–20,0), билирубин прямой — 44,70 мкмоль (0,80–

5,10), АЛТ — 357 ед/л (4,0–31,0), АСТ — 274 ед/л (8,0–31,0), гамма-глутамил-трансфераза — 91,0 ед/л (3,0–32,0); *клинический анализ крови*: лейкоциты — $7,8 \times 10^9$ /л (4,0–10,0), гемоглобин — 137 г/л (120–140), эритроциты — $4,35 \times 10^{12}$ /л (3,5–5,0), средний объем эритроцитов — 95,7 fL (80–100,0), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците — 31,4 pg (27,0–34,0), гематокрит — 41,7% (37,0–47,0), тромбоциты — 268×10^9 /л (150–400), тромбоцитрит — 0,3% (0,1–0,3), нейтрофилы — 69,4% (40,0–70,0), лимфоциты — 21,2% (20,0–40,0), моноциты — 7,6% (3,0–12,0), эозинофилы — 0,9% (0,5–5,0), базофилы — 0,9% (0,0–1,0).

02.11.2024 года после лабораторного контроля анализов крови пациентка выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями: продолжить прием Адеметионина 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней, холецистэктомия в плановом порядке. Проведена повторная беседа о токсическом действии лекарственных препаратов и БАД на организм человека без лабораторного контроля анализов крови и консультации специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описываемом клиническом случае показано, что для диагностики лекарственного поражения печени важно собрать подробную информацию о приеме лекарственных препаратов, в том числе о продуктах питания, БАДах и определить тип заболевания. Кроме того, при приеме новых или высокорисковых препаратов следует проводить соответствующий мониторинг, например, периодические анализы печеночных ферментов, и обновлять информацию о побочных эффектах препарата. Следует не допускать полипрагмазии с целью исключения межлекарственных взаимодействий. При планировании дополнительной или длительной терапии лекарственными препаратами врачам следует тщательно оценивать соотношение потенциального риска и пользы. Персонализированная медицина должна быть предпочтительным подходом во всех случаях, когда это возможно, и обязательным для групп риска пациентов. Наконец, пациентов следует информировать о том, что лекарственные препараты могут вызывать повреждение печени, вплоть до печеночной недостаточности, и рекомендовать обращаться к врачу общей практики или врачу-гастроэнтерологу при появлении любых симптомов, связанных с повреждением печени.

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 пациента 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. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
2. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терлиқбаева Г.А. Токсические лекарственные поражения печени. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019;1:66–69.
3. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc. 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
4. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности

- при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатр.* 2019;10(2):89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
5. Позднякова О.В., Лыкова С.Г., Поздняков А.В. Выбор препарата для лечения микоза стоп, развившегося на фоне хронических диффузных заболеваний печени. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2000;4:32–33.
 6. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. *Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья: Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья.* Санкт-Петербург: ИПК Коста; 2006.
 7. Raschi E., De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol.* 2015;7(13):1761–1771. DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
 8. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2.
 9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Воложанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
 10. Bak M., Kicińska-Krogulska M., Czerniak P., Michowicz A., Krakowiak A. Toxic liver injuries — a current view on pathogenesis. Part II. *Medycyna pracy;* 2011;62(2):203–210.
 11. Ye H., Nelson L.J., Gómez Del Moral M., Martínez-Naves E., Cubero F.J. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World journal of gastroenterology.* 2018;24(13):1373–1385. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.
 12. Danan G. and Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;1323–1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
 13. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2016;11:721–727.
 14. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;6:11–21.
 15. Li X., Wang W., Yan S., Zhao W., Xiong H., Bao C., Chen J., Yue Y., Su Y., Zhang C. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management. *Frontiers in pharmacology.* 2022;13:1019487. DOI: 10.3389/fphar.2022.1019487.
 16. Jalan R., Hayes P.C. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:263.
 17. Park E.J. Pezzuto J.M. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21:231.
 18. Subapriya R., Nagini S. Medicinal properties of neem leaves: a review. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2005;5(2):149–156. DOI: 10.2174/1568011053174828.

REFERENSES

1. Ivashkin V.T., Baranovskij A.Ju., Rajhel'son K.L., Pal'gova L.K., Maevskaja M.V., Kondrashina Je.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-induced liver lesions (clinical guidelines for physicians). *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019;29(1):101–131. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
2. Mel'dehanov T.T., Kutybaev A.D., Imanbekova Zh.A., Terlikbaeva G.A. Toxic drug-induced liver damage. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2019;1:66–69. (In Russian).
3. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
4. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children. *Pediatr.* 2019;10(2):89–98. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10289-98.
5. Pozdnyakova O.V., Lykova S.G., Pozdnyakov A.V. The choice of a drug for the treatment of mycosis of the feet, which developed against the background of chronic diffuse liver diseases. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2000;4:32–33. (In Russian).
6. Voroncov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. *Zdorov'e. Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders: Experience in the development and justification of the use of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders.* Sankt-Peterburg: IPK Kosta; 2006. (In Russian).
7. Raschi E., De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol.* 2015;7(13):1761–1771. DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
8. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products be-

- cause of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2.
9. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Arjamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovskij A.Ju., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorskij I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Maev I.V., Minushkin O.N., Rajhel'son K.L., Smirnova E.N., Tarasova L.V., Cyganova Ju.V. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2020;174(2):29–54. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
 10. Bak M., Kicińska-Krogulska M., Czerniak P., Michowicz A., Krakowiak A. Toxic liver injuries — a current view on pathogenesis. Part II. *Medycyna pracy;* 2011;62(2):203–210.
 11. Ye H., Nelson L.J., Gómez Del Moral M., Martínez-Naves E., Cubero F.J. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World journal of gastroenterology.* 2018;24(13):1373–1385. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.
 12. Danan G. and Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;1323–1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
 13. Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Drug-induced liver damage: diagnosis, treatment. *RMZh. Gastrojenterologija.* 2016;11:721–727. (In Russian).
 14. Homeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphologic manifestations of drug-induced liver lesions. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2011;(6):11–21. (In Russian).
 15. Li X., Wang W., Yan S., Zhao W., Xiong H., Bao C., Chen J., Yue Y., Su Y., Zhang C. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management. *Frontiers in pharmacology.* 2022;13:1019487. DOI: 10.3389/fphar.2022.1019487.
 16. Jalan R., Hayes P.C. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:263.
 17. Park E.J. Pezzuto J.M. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21:231.
 18. Subapriya R., Nagini S. Medicinal properties of neem leaves: a review. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2005;5(2):149–156. DOI: 10.2174/1568011053174828.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГГМУ Минздрава России от 27.08.24

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 СПбГГМУ 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, а также через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Unther-journal>. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru, или скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj/>).

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

щему 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 (Университетский терапевтический вестник) и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по левому краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ**

© Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана.
E-mail: kyamalyok@yandex.ru

3. РЕЗЮМЕ (ABSTRACT) (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» (Университетский терапевтический вестник) 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 (KEYWORDS). 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, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.

5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.

6. Сокращений, кроме общепотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

7. 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.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. 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. 2021;10(2):49–53. Фамилии и инициалы ав-

торов в пристатейном списке приводятся в **порядке упоминания** [1, 2, 3 и т.д.]. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

В оригинальных статьях допускается цитирование, как правило, не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты, диссертации:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1985.

Патенты:

Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., изобретатели; Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., правопреемник. Методика лечения при ревматоидном артрите. Патент РФ RU 2268734. 27 января 2006 г.

Приказы:

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib3c8k800071923> (дата обращения: 23.04.2024).

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. (In Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN.

Перевод и транслитерация

Если публикация написана **на русском языке** (на кириллице) и существует официальный перевод на английский язык, нужно привести этот вариант. Если официального перевода нет, следует перевести название публикации на английский язык самостоятельно. В конце описания в скобках указать язык издания.

Если цитируемая статья написана **на английском** (немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), *ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования* и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinerstudenter. Tidsskr Nor

Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать систему BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). *Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN.*

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. *Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует перевести на английский язык самостоятельно.*

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog), PubMed. *В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI.* Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать **на английском языке и полностью**, то есть Moscow, а не «Moskva» и

не «М.», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. Название издательства для ссылок в References **следует только транслитерировать** (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Приказы, указы, постановления и другие официальные документы, а также патенты транслитерируются.

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. (In Russian). DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000: 516–519. (In Russian).

Авторефераты, диссертации:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Kamakin N.F. Ways of homeostatization of hydrolases secreted by digestive glands in the

blood, their anabolic and regulatory role. MD dissertation. Tomsk; 1985. (In Russian).

Патенты:

Bazhenov AN, Iyushina LV, Plesovskaya IV, inventors; Bazhenov AN, Iyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734. 2006 Jan 27. (In Russian).

Приказы:

Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 N 1130n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya". Available at: //docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib-3c8k800071923 (accessed: 23.04.2024). (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

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).

**Пример списка литературы
(References):**

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyu gumanitarnuyu portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

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 материала 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, ул. Литовская, д. 2
E-mail: tervestnik@mail.ru

Сайты журнала:

<https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj>
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>