

Научно-практический
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет».

Издаётся с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,
г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском
управлении Федеральной службы по надзору за
соблюдением законодательства в сфере массовых
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.

Журнал перерегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф.
патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.
патофизиологии и общей патологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.

акушерства, гинекологии и перинатологии

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

хирургических болезней

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф. каф.

внутренних болезней

Климова Н. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

многопрофильной клинической подготовки

Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф.

хирургических болезней

Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф.

детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.

патофизиологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф.

многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Петрова А. В.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редакторы

Манаева Л. И.,

Азнагулова М. Г.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

С требованиями для авторов можно ознакомиться

на сайте: <https://surgumed.elpub.ru>

Верстка:

«Астер» (ИП Дудкин В. А.)

614064, г. Пермь, ул. Усольская, 15

Тел. +7 (342) 254-04-95

e-mail: aster@aster.perm.ru

Отпечатано:

«Астер» (ИП Дудкин В. А.)

614064, г. Пермь, ул. Усольская, 15

Тел. +7 (342) 254-04-95

e-mail: aster@aster.perm.ru

Дата выхода в свет 30.09.2021. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 218638. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук, с 28.12.2018 по следующим группам

специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина;

14.03.00 – медико-биологические науки.

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной

библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

Редакционный совет:

Батрашов В. А. –

д. м. н., профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

Гудымович В. Г. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);

Долгих В. Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (Москва);

Доровских Г. Н. –

д. м. н., доцент, заслуженный врач РФ; главный внештатный специалист по лучевой диагностике неотложных состояний Минздрава Омской области; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск); профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Омск);

Досагамбетова Р. С. –

д. м. н., профессор, председатель правления НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Казахстан);

Земляной В. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

Казачков Е. Л. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Челябинск);

Карачева Ю. В. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии им. проф. В. И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Ковалева Ю. С. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Барнаул);

Ковтун О. П. –

член-корр. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Краснов В. В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижегород);

Редакционный совет:

- Линчак Р. М. –** д. м. н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва);
- Лукушкина Е. Ф. –** д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
- Мизерницкий Ю. Л. –** д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Надеев А. П. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
- Отарбаев Н. К. –** д. м. н., профессор, директор РГП на ПХВ, «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Нур-Султан, Казахстан);
- Петровский Ф. И. –** д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
- Прошина Л. Г. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);
- Сидорчук Л. П. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
- Стойко Ю. М. –** д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Тараканов И. А. –** д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Москва);
- Тулеутаев Е. Т. –** д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Нур-Султан, Казахстан);
- Федонюк Л. Я. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского» Министерства здравоохранения Украины» (Тернополь, Украина);
- Царькова С. А. –** д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:
Surgut State University.

Published since May, 2008.
4 issues per year.

Publisher's address: pr. Lenina 1, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Russia, 628412.

The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage.

Certificate PI No. FS 17-0690 of 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI No. FS 77-76747 of 06.09.2019.

Chief Editor

Kovalenko L. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology and General Pathology Department

Deputy Chief Editor

Kasparova A. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department

Editorial Board:

Belotserkovtseva L. D. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

Girsh Ya. V. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor of the Children's Diseases Department

Darvin V. V. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Surgical Diseases Department

Karpin V. A. – Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor of the Internal Diseases Department

Klimova N. V. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Multidisciplinary Clinical Education Department

Mazayshvili K. V. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor of the Surgical Diseases Department

Meshcheryakov V. V. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Children's Diseases Department

Naumova L. A. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor of the Pathophysiology and General Pathology Department

Poborsky A. N. – Doctor of Sciences (Medicine),

Professor of the Physiology Department

Rusak Yu. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department

Translator

Petrova A. V.

Publishing Editor

Ashirova A. V.

Editors

Manaeva L. I.,

Aznagulova M. G.

Editorial Board Address:

Ul. Energetikov 22, Surgut, 628412.

Tel.: +7 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

For manuscript guidelines, please visit

<https://surgumed.elpub.ru>

Layout:

Aster (Sole Proprietor Dudkin V. A.)

Ul. Usolskaya 15, Perm, 614064.

Tel.: +7 (342) 254-04-95

E-mail: aster@aster.perm.ru

Printed by:

Aster (Sole Proprietor Dudkin V. A.)

Ul. Usolskaya 15, Perm, 614064.

Tel.: +7 (342) 254-04-95

E-mail: aster@aster.perm.ru

Release date: 30.09.2021. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 218638.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of Doctor's and Candidate's theses since 28.12.2018 on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.03.00 – Life Sciences.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina is obligatory.

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

Editorial Council:

Batrashov V. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow);

Goleva O. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Public Health, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Omsk);

Gudymovich V. G. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow);

Dvoryansky S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Kirov);

Dergilev A. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk);

Dolgikh V. T. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow);

Dorovskikh G. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the Russian Federation; Chief External Expert for Radiodiagnosis of Exigent Conditions, Ministry of Health of Omsk Oblast; Professor of the Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk); Professor of the Anesthesiology and Emergency Medicine Department CPE, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Omsk);

Dosmagambetova R. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chairman of the Board, Rector, Karaganda State Medical University (Karaganda, Kazakhstan);

Zemlyanov V. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Saint Petersburg);

Kazachkov E. L. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Chelyabinsk);

Karacheva Yu. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education n. a. Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);

Kovaleva Yu. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University (Barnaul);

Kovtun O. P. –

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics FPK and PP, Continuous Education School, Rector, Urals State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Yekaterinburg);

Editorial Council:

- Krasnov V. V. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Nizhny Novgorod);*
- Linchak R. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Outpatient Therapy Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow);*
- Lukushkina E. F. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Nizhny Novgorod);*
- Mizernitsky Yu. L. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Merited Worker of Health Services of the Russian Federation, Head, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu.E. Veltischev Pediatrics Research Clinical Institute, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow);*
- Nadeev A. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Novosibirsk);*
- Otarbaev N. K. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Nur-Sultan, Kazakhstan);*
- Petrovsky F. I. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);*
- Proshina L. G. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);*
- Sidorchuk L. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);*
- Stoiko Yu. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);*
- Tarakanov I. A. –** *Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);*
- Tuleutaev E. V. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Nur-Sultan, Kazakhstan);*
- Fedonyuk L. Ya. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);*
- Tsarkova S. A. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation (Yekaterinburg).*

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

А. А. Шапилов, С. В. Онищенко, В. Р. Тутолмин
ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....8

Оригинальные исследования

**А. Ю. Биек, А. Р. Саитов,
И. Ю. Добрынина, О. Л. Арямкина**
МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ
НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ.....14

М. А. Ахмадзода, П. Г. Курбонова, А. В. Вохидов
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ КАРИЕСА У ДЕТЕЙ.....20

Н. А. Шолохова
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА
ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ
МЕТАЭПИФИЗАРНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ.....25

**Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,
И. Г. Конарева, В. А. Стародумова**
ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ
БИОПСИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРОЦЕССЕ
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ.....30

Клинический случай

А. Ю. Родин, Р. Н. Волошин
ДИРОФИЛЯРИОЗ, МИАЗЫ, ЛЕЙШМАНИОЗ –
БУДУЩАЯ ОБЫДЕННАЯ ПРАКТИКА ДЕРМАТОЛОГА
(КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ).....38

Л. П. Смертина, А. Э. Каспарова
ТЯЖЕЛОЕ ОБОСТРЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ –
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.....44

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

О. А. Гребенчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВАЖНЕЙШИЙ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ
КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ.....51

И. С. Греков
БИОМАРКЕРЫ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОГО
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....61

CONTENTS

EDITORIAL7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

A. A. Shapilov, S. V. Onishchenko, V. R. Tutolmin
SURGICAL TREATMENT METHODS
FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....8

Original Research

**A. Yu. Biek, A. R. Saitov,
I. Yu. Dobrynina, O. L. Aryamkina**
METABOLICALLY ASSOCIATED
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE14

M. A. Akhmadzoda, P. G. Kurbonova, A. V. Vokhidov
VITAMIN D DEFICIENCY AS CARIES RISK FACTOR
IN CHILDREN20

N. A. Sholokhova
MAGNETIC RESONANCE SEMIOTICS
IN INFLAMMATORY LESIONS
OF THE METAEPHYSICAL ZONE IN CHILDREN25

**L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,
I. G. Konareva, V. A. Starodumova**
CERVICAL BIOPSY
PERFORMANCE SPECIFICS DURING
PRECONCEPTION CARE.....30

Clinical Case

A. Yu. Rodin, R. N. Voloshin
DIROFILARIASIS, MYIASIS, LEISHMANIASIS –
THE UPCOMING TRIVIAL PRACTICE
FOR DERMATHOLOGISTS (CLINICAL CASES).....38

L. P. Smertina, A. E. Kasparova
SEVERE EXACERBATION OF MULTIPLE SCLEROSIS
IN A PATIENT WITH LATE GESTATION –
PRESENTATION OF A CLINICAL CASE.....44

LIFE SCIENCES

Reviews

O. A. Grebenchikov, V. T. Dolgikh, M. D. Prokofev
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS THE MOST IMPORTANT
PATHOGENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT
OF CRITICAL CONDITIONS.....51

I. S. Grekov
BIOMARKERS
OF CARDIAC SURGERY-ASSOCIATED
ACUTE KIDNEY INJURY61

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

*Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко,
Д. Г. Новиков, К. С. Тагаков, Н. А. Кириченко*
ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ
И ГЛУТАТИОНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ71

*Е. В. Бубович, В. М. Абунагимов, В. В. Вагина,
А. А. Ибрагинбекова, В. Е. Видуто*
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЛОГЕННЫХ
ФЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ
ОПУХОЛЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ77

Экспериментальное исследование

*З. Т. Шульгау, Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева,
Ш. Д. Сергазы, О. В. Толмачева, А. М. Жуликеева,
А. Е. Гуляев, А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина,
Е. А. Белова, Т. А. Синюкова, А. В. Логутенко*
ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЧЕРНИКИ
НА РЕПРОДУКТИВНУЮ (ГЕНЕРАТИВНУЮ)
ФУНКЦИЮ САМОК КРЫС83

CONTENTS

Original Research

*E. B. Pavlinova, A. A. Gubich, O. A. Savchenko,
D. G. Novikov, K. S. Tagakov, N. A. Kirichenko*
PREDICTIVE POTENTIAL OF SUPEROXIDE DISMUTASE
AND GLUTATHIONE FOR THE DIAGNOSIS
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURY
IN PREMATURE INFANTS71

*E. V. Bubovich, V. M. Abunagimov, V. V. Vagina,
A. A. Ibraginbekova, V. E. Viduto*
PATHOLOGICAL ROLE OF ALLOGENIC
FETAL CELLS INFILTRATING
BREAST TUMOR77

Experimental Research

*Z. T. Shulgau, L. V. Kovalenko, L. D. Belotserkovtseva,
Sh. D. Sergazy, O. V. Tolmacheva, A. M. Zhulikeeva,
A. E. Gulyaev, A. E. Kasparova, I. I. Mordovina,
E. A. Belova, T. A. Sinyukova, A. V. Logutenko*
THE EFFECT OF A BLUEBERRY EXTRACT
ON THE REPRODUCTIVE (GENERATIVE)
FUNCTION OF FEMALE RATS83

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»!

В очередной раз приветствую вас и представляю 49-й выпуск нашего журнала. Эксперты международной аудиторской компании Deloitte не так давно опубликовали аналитический отчет под названием «Открывая дорогу в будущее», в котором представили прогноз развития медико-биологических наук и здравоохранения до 2025 года. К этому времени нас ожидает сдвиг парадигмы в сторону предиктивной, превентивной, персонализированной и партисипативной медицины. Необходимость повышения квалификации врача и роль научно-практического журнала в этих условиях не вызывают сомнений.

В содержание текущего выпуска журнала включены вопросы фундаментальной и клинической медицины.

В разделе «Клиническая медицина» представлен обзор литературы, в котором на основе доказательных данных освещаются современные подходы к хирургическому лечению неалкогольной жировой болезни печени (Сургут). Продолжает данную тему исследование сургутских ученых, рассматривающих значение ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени для снижения числа ее запущенных форм. Другие оригинальные исследования посвящены роли дефицита витамина D в развитии кариеса у детей (Душанбе); МР-семиотике поражений метаэпифизарной зоны у детей (Москва); особенностям выполнения биопсии шейки матки (Сургут); некоторым тропическим инфекциям, нехарактерным для территории РФ (Волгоград, Ростов-на-Дону); тяжелому обострению рассеянного склероза на позднем сроке беременности (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» опубликованы два обзора литературы: первый касается эндотелиальной дисфункции как фактора развития критического состояния (Москва); второй посвящен современной оценке биомаркеров кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек (Донецк). Продолжает выпуск оригинальное исследование ученых из Омска, в котором рассматривается предиктивный потенциал супероксиддисмутазы и глутатиона для диагностики поражения центральной нерв-



ной системы у недоношенных детей. Далее коллеги из Сургута опубликовали инновационные данные о патогенетической роли аллогенных фетальных клеток в развитии опухоли молочной железы. Завершает номер экспериментальное исследование влияния экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс (Нур-Султан, Сургут).

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству научных работников и практикующих врачей.

Л. В. Коваленко,
главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии,
директор Медицинского института,
БУВО «Сургутский государственный университет»

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

А. А. Шапилов^{1,2}, С. В. Онищенко^{1,3}, В. Р. Тутолмин³

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская городская клиническая больница, Сургут, Россия

³ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – рассмотреть научные публикации, посвященные влиянию бариатрической хирургии на неалкогольную жировую болезнь печени, выявить закономерности и предпосылки оказываемого влияния, сформировать теорию по оптимизации алгоритма лечения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением. **Материал и методы.** На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск научной литературы о влиянии бариатрической хирургии на жировую фракцию печени. В поиск были включены статьи, написанные на английском и русском языках, опубликованные не ранее 2015 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам: влияние бариатрической хирургии на неалкогольную жировую болезнь печени; бариатрическая хирургия и неалкогольная жировая болезнь печени; механизмы влияния бариатрической хирургии на неалкогольную жировую болезнь печени; методы лечения неалкогольной жировой болезни печени; NAFLD; bariatric surgery and NAFLD; non-alcoholic fatty liver; methods of treatment NAFLD. **Результаты.** На основе проведенного обзора литературы было выдвинуто предположение, что неалкогольная жировая болезнь печени может являться фактором, расширяющим список показаний к проведению бариатрических операций пациентам уже на 1–2-й стадиях ожирения. Очевидно, что для внедрения подобного алгоритма в повседневную практику необходима весомая доказательная база, основанная на дополнительных опытно-практических материалах, рандомизированных клинических испытаниях.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, бариатрическая хирургия, ожирение.

Шифр специальности: 14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Шапилов Александр Алексеевич, e-mail: shopil348@gmail.com

SURGICAL TREATMENT METHODS FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A. A. Shapilov^{1,2}, S. V. Onishchenko^{1,3}, V. R. Tutolmin³

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Municipal Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to analyze scientific literature devoted to the bariatric surgery effect on the non-alcoholic fatty liver disease, to identify patterns and determinants of the effect made, to formulate a theory of optimization of the treatment algorithm for the non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity. **Material and methods.** In the course of the study, the scientific literature on the topic of the effect of bariatric surgery on the fatty liver disease was searched in the following databases: Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar. The search included articles written both in English and in Russian, which were published starting from 2015. The keywords used: bariatric surgery effect on the non-alcoholic fatty liver disease, bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease, mechanisms of the bariatric surgery effect on the non-alcoholic fatty liver disease, methods of treatment for the non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, bariatric surgery and NAFLD, non-alcoholic fatty liver, methods of treatment NAFLD. **Results.** The non-alcoholic fatty liver disease can be a factor allowing to expand the indications for bariatric surgery performance to the patients with 1-2 stages of obesity, according to the scientific literature review. It is obvious that a solid evidence ground based on additional experimental and practical materials and randomized clinical trials is required for the introduction of such an algorithm of treatment into everyday practice.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, bariatric surgery, obesity.

Code: 14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Aleksandr A. Shapilov, e-mail: shopil348@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Как отмечает в своем исследовании Е. И. Вовк, «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброгенезом» [1, с. 68].

В настоящее время НАЖБП является самым распространенным хроническим заболеванием в индустриальных странах мира. Согласно последним эпидемиологическим данным, в западных странах НАЖБП встречается у 20–30 % взрослого населения, а в странах Азии – у 5–18 %.

Заболевание встречается у 20–33 % взрослых и 10 % детей, живущих в городах; выявляется у 31–35 % населения на Ближнем Востоке и в Южной Америке и у 19 % взрослого населения в США. В России в 2007–2008 гг., по данным исследования DIREG 1, данная патология выявлена у 26 % пациентов амбулаторной практики, а в 2013–2014 гг. этот показатель увеличился до 37 %. В Российской Федерации НАЖБП – самая распространенная патология (71,6 %) из существующих диффузных заболеваний печени [1–4].

Скопление свободных жирных кислот может быть связано как с их избыточным синтезом (из алиментарных жиров и углеводов при ожирении), так и с липолизом жировой клетчатки (при инсулинорезистентности и сахарном диабете (СД)). В работе [1, с. 70] отмечено, что «само по себе избыточное накопление триглицеридов (как в жировой ткани, так и эктопическое) всегда сопровождается неизбежной альтерацией какой-то части гипертрофированных клеток (адипоцитов или гепатоцитов) – к ним мигрируют активированные макрофаги, которые в процессе фагоцитоза выделяют цитокины и первично активируют иммунные реакции замедленного типа – развивается хроническое системное воспаление и формируется стеатоз». Также Е. И. Вовк отмечает, что запускается ответная реакция организма – перегруженная жиром ткань со временем приобретает свойство инсулинорезистентности, поскольку стремится ограничить дальнейший синтез триглицеридов: в гепатоцитах развивается макровезикулярный стеатоз, и жир начинает накапливаться внеклеточно. Инсулинорезистентность, в свою очередь, приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии и параллельно переводит обмен веществ с окисления глюкозы на β-окисление жира. В мышечной ткани, печени и головном мозге свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой как с основным энергетическим субстратом – этот путь получения энергии всегда сопряжен с развитием феномена липотоксичности (развивается как следствие оксидативного стресса гепатоцитов при активации в них липолиза, приводит к появлению большого количества свободных перекисей, которые активно повреждают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов клеточных мембран, что, в свою очередь, нарушает структуру, метаболическую активность и сигнальную функцию клеточных мембран – в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации прогрессирует первичное хроническое воспаление и фиброз, формируется стеатогепатит) [1, с. 71].

В современной медицинской литературе это заболевание признано печеночной манифестацией метаболического синдрома [4–6].

В настоящее время лекарственной терапии неалкогольной жировой болезни печени, эффективность которой достоверно подтверждена рандомизированными контролируемые исследованиями, не существует. Ключевым аспектом лечения считается модификация образа жизни пациентов, в первую очередь снижение массы тела. Снижение массы тела на 10 % и более приводит к купированию неалкогольного стеатогепатита у 90 % пациентов, однако стойкое снижение и поддержание массы тела для большинства пациентов неосуществимо. Наиболее перспективным направлением в вопросе снижения массы тела и, как следствие, лечении неалкогольной жировой болезни печени является бариатрическая хирургия.

Как отмечает Е. И. Вовк, «при продолжительном воздействии этиологических факторов НАЖБП проходит последовательно развивающиеся клинко-морфологические формы:

- стеатоз печени (Международная классификация болезней (МКБ) – К 76.0) – избыточное (более 5% от веса паренхимы) накопление триглицеридов в паренхиме печени. Согласно современным данным выделяется изолированный стеатоз и стеатоз с начальным воспалением, при котором имеет место баллонная дистрофия гепатоцитов, но еще нет характерной для гепатита клеточной инфильтрации;

- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (К 73.0) – стеатоз с развитием хронического диффузного воспаления и некрозом, воспалительной инфильтрацией паренхимы и началом формирования фиброза;

- фиброз I–IV стадий / цирроз печени (К 74.6) – фиброз печени на фоне стеатоза и хронического некротического воспаления в паренхиме» [1, с. 69].

На сегодняшний день установлено, что НАЖБП – одно из ассоциированных с ожирением заболеваний. НАЖБП – наиболее частая причина хронических заболеваний печени, главный фактор риска прогрессирования печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Опасность заболевания в том, что оно развивается бессимптомно в течение длительного периода времени. В трети случаев (особенно часто у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа) НАЖБП протекает в форме НАСГ. НАЖБП, и особенно НАСГ, значительно увеличивают кардиососудистый риск: НАСГ в 5 раз увеличивает смертность от болезней сердца и сосудов и в 6–10 раз увеличивает смертность от болезней печени [2, 4]. Частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ассоциированной с НАЖБП, неуклонно увеличивается. Риск развития ГЦК у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с наличием фиброза в 25 раз выше по сравнению с наблюдениями без фиброза печени [7]. В подавляющем большинстве случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени, но последние данные свидетельствуют о том, что существует доля пациентов с НАЖБП, которые подвергаются высокому риску развития ГЦК при отсутствии цирроза печени. Хотя ни одно исследование четко не объясняет эволюцию НАЖБП в ГЦК [7–8]. Более того, по данным исследователей из Австралии, ГЦК, выявленные на фоне НАЖБП, минуя стадию цирроза, имеют большие размеры и, соответственно, менее благоприятный прогноз [8].

Пандемические масштабы распространения, вовлеченность населения работоспособного возраста, потенцирование риска смертности раскрывают НАЖБП не только как серьезную медицинскую патологию, но и как фактор, пагубно влияющий на социально-экономическую сферу общества.

Как было указано выше, на сегодняшний день не существует радикального медикаментозного лечения НАЖБП, а модификация образа жизни и повышение физической активности зачастую имеют слабый и неустойчивый эффект, а иногда и вовсе невозможны (в тех случаях, когда сопутствующая патология является противопоказанием к физическим нагрузкам). В опубликованной в 2019 г. статье В. В. Цуканова и соавт. [9] на основе анализа более 20 научных статей и гайдлайнов отмечают, что изменение образа жизни и уменьшение веса представляют собой трудную задачу, максимальное снижение веса в результате изменений диеты происходит в течение 6 месяцев, после чего нередко наблюдается его восстановление. Большое внимание уделяется разработке методов медикаментозного влияния на жировую фракцию печени, однако большинство из них либо на стадии исследования, либо имеют не слишком высокую эффективность при довольно продолжительном курсе применения.

На этом фоне весьма перспективным направлением в коррекции НАЖБП является бариатрическая хирургия. Основными факторами, потенцирующими регресс НАЖБП после бариатрической операции, являются потеря избыточной массы тела, коррекция дислипидемии, снижение инсулинорезистентности, падение уровня провоспалительных цитокинов, оказывающих повреждающее действие на паренхиму печени [10]. Кроме того, по мнению E. Talavera-Urquijo и соавт. [11], основанному на анализе более 100 научных работ, положительное влияние на жировую фракцию печени может оказывать послеоперационное изменение микрофлоры тонкой кишки, которая влияет на соотношение желчных кислот в плазме, нивелирует дислипидемию и аккумуляцию свободных жирных кислот в печени, независимо от снижения массы тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На платформах Springer, Pubmed, IFSO, Google Scholar был проведен поиск научной литературы, посвященной влиянию бариатрической хирургии на жировую фракцию печени. В поиск были включены статьи, написанные на английском и русском языках, опубликованные не ранее 2015 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам: влияние бариатрической хирургии на неалкогольную жировую болезнь печени; бариатрическая хирургия и неалкогольная жировая болезнь печени; механизмы влияния бариатрической хирургии на неалкогольную жировую болезнь печени; методы лечения неалкогольной жировой болезни печени; NAFLD; bariatric surgery and NAFLD; non alcoholic fatty liver; methods of treatment NAFLD. Производился обзор рекомендуемых статей на указанных выше платформах, анализ современных российских [3], европейских [12], азиатских [13] и американских [14] гайдлайнов по лечению НАЖБП, а также поиск в стандартных поисковых системах (Яндекс, Google) для выявления релевантных результатов по обозначенной теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основе проведенного поиска было просмотрено 156 различных источников информации, 96 были исключены на этапе ознакомления с названием и аннотацией статьи. Из оставшихся 60 статей на основе анализа полного текста только 22 были включены в окончательный обзор как источники, наиболее полно и конкретно отвечающие запросу.

По результатам анализа становится очевидным, что на сегодняшний день проведено немало исследований, демонстрирующих положительное влияние бариатрической хирургии на НАЖБП. Ряд работ убедительно показывает это, базируясь на гистологическом анализе образцов ткани печени, взятых пред-, интра- и послеоперационно.

L. Agarwal и соавт. [15] в своем проспективном исследовании оценивали влияние бариатрической хирургии на течение НАЖБП с помощью парной биопсии печени (интраоперационной и через 1 год после операции), проведенной 58 пациентам (70,7 % – женщины, средний возраст – 39,2 года). После бариатрической операции биопсия печени показала значительное улучшение всех гистопатологических показателей НАЖБП. Средний балл активности НАЖБП снизился с 2,81 ($\pm 1,08$) до 1,31 ($\pm 1,39$) после бариатрической операции. У 30 (51,7 %) пациентов отмечалось улучшение состояния по фиброзу, у 18 (31 %) – отсутствие изменений, а у 10 (17,2 %) – ухудшение. Ухудшение фиброза было связано с более высоким медианным возрастом: 44,5 года против 38 лет ($p = 0,033$).

Во Франции, в университетской больнице Лилля, Guillaume Lassailly и соавт. [16] проанализировали истории болезни 109 пациентов, перенесших бариатрические оперативные вмешательства в период с мая 1994 по май 2013 г. и имевших подтвержденный морфологически диагноз «неалкогольный стеатогепатит». Клинические, биологические и гистологические данные были собраны до операции и через 1 год после нее. Бариатрическая хирургия индуцировала исчезновение НАСГ почти у 85 % больных и уменьшала патологические особенности заболевания через 1 год наблюдения.

94 пациента с ожирением, которым была выполнена лапароскопическая sleeve-резекция желудка, были включены в клиническое исследование под руководством M. A. Salman [17]. Всем пациентам была проведена интраоперационно клиновидная биопсия печени и далее последующая биопсия печени через 12 месяцев после операции, которая показала статистически значимую положительную гистологическую динамику. В своем заключении авторы указывают, что sleeve-резекция приводит к разрешению НАЖБП и в ближайшем будущем это может быть еще одним рутинным показанием для бариатрической хирургии.

В свою очередь, N. E. Aguilar-Olivos и соавт. [18] в своем системном обзоре, опубликованном в 2016 г., сообщают о 18 работах, проведенных ранее и основанных на гистологической оценке, 16 (89 %) из них показали регресс фиброза.

Иные авторы использовали в своих работах неинвазивные методы исследования.

В журнале Radiology в 2019 г. была опубликована статья, включавшая наблюдения за 50 пациентами, перенесшими бариатрическое оперативное лечение. Состояние печени оценивалось с помощью МРТ до

операции и через 1, 3, 6, 12 месяцев после нее. К 6–10 месяцам после операции средний показатель PDFF (proton density fat fraction – протонная плотность в жировой фракции) снизился до нормальных значений (менее 5 %) у всех пациентов. Среднее время нормализации – 22,5 недели после операции. Начальный показатель PDFF был сильным предиктором как скорости изменения PDFF, так и времени до его нормализации. Корреляция с антропометрическими данными не выявлено [19].

Ретроспективный анализ 19 клинических случаев с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) за 1 день до операции, а также через 6, 12 недель и 24 недели после операции представлен в статье D. M. Hedderich и соавт. [20], опубликованной в 2017 г. Показано, что через полгода после операции значительное снижение LFF (Liver Fat Fraction – жировая фракция печени) и объема печени наблюдалось у всех пациентов.

Ретроспективный анализ историй болезни 192 пациентов, перенесших бариатрическую операцию с 2010 по 2016 г., был представлен S. C. Yeо и соавт. [21] в 2019 г. Исследование было призвано выяснить, приводит ли бариатрическая хирургия к улучшению показателей фиброза НАЖБП и коррелирует ли это с потерей веса. Все пациенты, включенные в исследование, наблюдались в клинике не менее 1 года после операции, динамика НАЖБП оценивалась по шкале NAFLD fibrosis score, одобренной во всех актуальных гайдлайнах в качестве метода стратификации риска первой линии [3, 8, 13, 14]. По результатам обзора средний дооперационный балл фиброза НАЖБП составил – 1,27; через 6 месяцев и 1 год наблюдения после операции отмечалось снижение среднего ИМТ до 33,8–31,6 кг/м², средние показатели НАЖБП улучшились с 1,27 до 1,56–2,00. Корреляция между потерей веса и улучшением показателя фиброза НАЖБП была статистически значимой в первый послеоперационный год (Р-коэффициент = 0,36, p-значение ≤ 0,001).

Результаты лечения 68 больных, которым в период с 2014 по 2015 г. выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) и лапароскопическое желудочное шунтирование (ЛЖШ), представлены в статье, опубликованной в журнале «Вестник хирургии» в 2017 г. Оценивалось влияние операций на течение НАЖБП. Во время операции выполнялась биопсия печени, гистологические исследования с определением индекса гистологической активно-

сти, степени выраженности фиброза по R. G. Knodell, по METAVIR, характера и степени выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза. Для оценки морфологических изменений использовалась шкала активности NAS. Результаты оценивались в динамике до 1,5 лет после операции. Результаты фибротеста находились в пределах от 0 до 1, в зависимости от тяжести фиброза, с переводом в систему METAVIR (от F0 до F4), а также системы по Knodell и Ishak. В результате установлено, что происходит улучшение гистологических и функциональных признаков стеатоза печени, воспаления и фиброза. Так, у всех (100 %) пациентов исходно были признаки НАЖБП, у 12 (22,6 %) – фиброз. Полная регрессия НАЖБП имела в 43 (81,1 %) случаях, у 6 (41 %) – признаки ранее существующего фиброза нивелированы [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение бариатрических оперативных вмешательств у пациентов с ожирением и НАЖБП приводит к снижению процентного содержания липидной фракции печени. Однако отсутствие актуальных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффекты бариатрической хирургии с любыми другими методами воздействия на НАЖБП, ограничивает ее использование как метода выбора. С учетом распространенности, социальной и клинической значимости НАЖБП данная патология должна быть рассмотрена как фактор, расширяющий показания к проведению оперативного лечения на более ранних стадиях ожирения. Проведение масштабных клинических испытаний для утверждения или опровержения выдвинутого нами предположения является неизбежным.

На базе Сургутской городской клинической больницы начата работа по мониторингу и активному выявлению НАЖБП у пациентов, поступающих на плановое оперативное лечение по поводу ожирения (ИМТ 35–45 кг/м²), с целью подтверждения положительного влияния бариатрических операций на содержание липидов в гепатоцитах; а также у пациентов с ИМТ 25–35 кг/м², проходящих оперативное лечение по иным показаниям, с целью оценки распространения, особенностей ранней диагностики, оптимизации алгоритмов лечения НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике // Мед. обозрение. 2017. № 2. С. 68–79.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В., Трошина Е. А., Мазурина Н. В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 1. С. 53–70. DOI 10.14341/OMET2018153-70.
3. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени

REFERENCES

1. Vovk E. I. Nealkogolnaia zhirovaia bolezn pecheni kak proaterogennoe zabolevanie: diagnostika i lechenie v obshchei praktike // Med. obozrenie. 2017. No. 2. P. 68–79. (In Russian).
2. Dedov I. I., Melnichenko G. A., Shestakova M. V., Troshina E. A., Mazurina N. V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults) // Obesity and metabolism. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 53–70. DOI 10.14341/OMET2018153-70. (In Russian).
3. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N., Shirokova E. N. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of

- и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2. С. 24–41.
4. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64, Is. 1. P. 73–84. DOI 10.1002/hep.28431.
 5. Ицкова Е. А., Крючкова О. Н., Лутай Ю. А., Турна Э. Ю., Жукова Н. В. Основные положения Национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // Крымский терапевтический журнал. 2018. № 4. С. 5–11.
 6. Ding L., Oligschlaeger Y., Shiri-Sverdlov R., Houben T. Nonalcoholic fatty liver disease // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2020. DOI 10.1007/164_2020_352.
 7. Щеголев А. И., Туманова У. Н., Мишнёв О. Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // *Международ. журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. № 9. С. 164–169.
 8. Leung C. et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, Is. 4. P. 1189–1196. DOI 10.3748/wjg.v21.i4.1189.
 9. Цуканов В. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Доктор.Ру*. 2019. № 3 (158). С. 11–14. DOI 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14.
 10. Мирчук К. К., Василевский Д. И., Анисимова К. А., Давлетбаева Л. И. Метаболические эффекты бариатрических операций // *Педиатр*. 2019. Т. 10, № 2. С. 99–109. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>.
 11. Talavera-Urquijo E., Beisani M., Balibrea J. M., Alverdy J. C. Is bariatric surgery resolving NAFLD via microbiota-mediated bile acid ratio reversal? A comprehensive review // *Surg Obes Relat Dis*. 2020. Vol. 16, Is. 9. P. 1361–1369. DOI 10.1016/j.soard.2020.03.013.
 12. Sberna A., Bouillet B., Rouland A., Brindisi M.-C., Nguyen A., Mouillot T., Duvallard L. et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetic Medicine*. 2018. Vol. 35, No. 3. DOI 10.1111/dme.13565.
 13. Chitturi Sh. et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 33, Is. 1. P. 86–98. DOI 10.1111/jgh.13856.
 14. Chalasani N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 328–357. DOI 10.1002/hep.29367.
 15. Agarwal L. et al. Bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): impact assessment using paired liver biopsy and fibroscan // *Obesity surgery*. 2016. Vol. 31, Is. 2. P. 617–626. DOI 10.1007/s11695-020-04977-4.
 16. Guillaume L. et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149, Is. 2. P. 379–838. DOI 10.1053/j.gastro.2015.04.014.
 17. Salman M. A., Salman A. A., Abdelsalam A. et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy on the horizon as a the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016. No. 2. P. 24–41. (In Russian).
 4. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64, Is. 1. P. 73–84. DOI 10.1002/hep.28431.
 5. Itskova E. A., Kryuchkova O. N., Lutai Yu. A., Turna E. Yu., Zhukova N. V. The Key points of the National clinical recommendations for diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases // *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2018. No. 4. P. 5–11. (In Russian).
 6. Ding L., Oligschlaeger Y., Shiri-Sverdlov R., Houben T. Nonalcoholic fatty liver disease // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2020. DOI 10.1007/164_2020_352.
 7. Shchegolev A. I., Tumanova U. N., Mishnev O. D. Faktory riska razvitiia gepatotselliuliarnoi kartsinomy // *Mezhdunar. zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2018. No. 9. P. 164–169. (In Russian).
 8. Leung C. et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, Is. 4. P. 1189–1196. DOI 10.3748/wjg.v21.i4.1189.
 9. Tsukanov V. V., Vasyutin A. V., Tonkikh Yu. L. Modern management of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Doctor.Ru*. 2019. No. 3 (158). P. 11–14. DOI 10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14. (In Russian).
 10. Mirchuk K. K., Vasilevsky D. I., Anisimova K. A., Davletbaeva L. I. Metabolicheskie efekty bariatricheskikh operatsii // *Pediatr*. 2019. Vol. 10, No. 2. P. 99–109. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10299-109>. (In Russian).
 11. Talavera-Urquijo E., Beisani M., Balibrea J. M., Alverdy J. C. Is bariatric surgery resolving NAFLD via microbiota-mediated bile acid ratio reversal? A comprehensive review // *Surg Obes Relat Dis*. 2020. Vol. 16, Is. 9. P. 1361–1369. DOI 10.1016/j.soard.2020.03.013.
 12. Sberna A., Bouillet B., Rouland A., Brindisi M.-C., Nguyen A., Mouillot T., Duvallard L. et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetic Medicine*. 2018. Vol. 35, No. 3. DOI 10.1111/dme.13565.
 13. Chitturi Sh. et al. The Asia-Pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 33, Is. 1. P. 86–98. DOI 10.1111/jgh.13856.
 14. Chalasani N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, Is. 1. P. 328–357. DOI 10.1002/hep.29367.
 15. Agarwal L. et al. Bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): impact assessment using paired liver biopsy and fibroscan // *Obesity surgery*. 2016. Vol. 31, Is. 2. P. 617–626. DOI 10.1007/s11695-020-04977-4.
 16. Guillaume L. et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149, Is. 2. P. 379–838. DOI 10.1053/j.gastro.2015.04.014.
 17. Salman M. A., Salman A. A., Abdelsalam A. et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy on the horizon as a

- promising treatment modality for NAFLD // *Obes Surg*. 2020. Vol. 30, Is. 1. P. 87–95. DOI 10.1007/s11695-019-04118-6.
18. Aguilar-Olivos N. E., Almeda-Valdes P., Aguilar-Salinas C. A., Uribe M., Mendez-Sanchez N. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Metabolism*. 2016. Vol. 65, Is. 8. P. 1196–1207.
 19. Pooler B. D. et al. Monitoring fatty liver disease with MRI following bariatric surgery: a prospective, dual-center study // *Radiology*. 2019. Vol. 290, Is. 3. P. 682–690. DOI 10.1148/radiol.2018181134.
 20. Hedderich D. M., Hasenberg T., Haneder S., Schoenberg S. O., Küçükoglu Ö., Canbay A., Otto M. Effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: magnetic resonance imaging is an effective, non-invasive method to evaluate changes in the liver fat fraction // *Obes Surg*. 2017. Vol. 27, Is. 7. P. 1755–1762. DOI 10.1007/s11695-016-2531-3.
 21. Yeo S. C., Ong W. M., Cheng K. S. A. et al. Weight loss after bariatric surgery predicts an improvement in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score // *Obes Surg*. 2019. Vol. 29, Is. 4. P. 1295–1300. DOI 10.1007/s11695-018-03676-5.
 22. Фишман М. Б., Карев В. Е., Ван Я., Соколова Д. А., Мицинская А. И., Мицинский М. А. Метаболическая хирургия в коррекции жировой болезни печени // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2017. № 176 (1). С. 34–41. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-1-34-41>.
18. Aguilar-Olivos N. E., Almeda-Valdes P., Aguilar-Salinas C. A., Uribe M., Mendez-Sanchez N. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Metabolism*. 2016. Vol. 65, Is. 8. P. 1196–1207.
 19. Pooler B. D. et al. Monitoring fatty liver disease with MRI following bariatric surgery: a prospective, dual-center study // *Radiology*. 2019. Vol. 290, Is. 3. P. 682–690. DOI 10.1148/radiol.2018181134.
 20. Hedderich D. M., Hasenberg T., Haneder S., Schoenberg S. O., Küçükoglu Ö., Canbay A., Otto M. Effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: magnetic resonance imaging is an effective, non-invasive method to evaluate changes in the liver fat fraction // *Obes Surg*. 2017. Vol. 27, Is. 7. P. 1755–1762. DOI 10.1007/s11695-016-2531-3.
 21. Yeo S. C., Ong W. M., Cheng K. S. A. et al. Weight loss after bariatric surgery predicts an improvement in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score // *Obes Surg*. 2019. Vol. 29, Is. 4. P. 1295–1300. DOI 10.1007/s11695-018-03676-5.
 22. Fishman M. B., Karev V. E., Van Ya., Sokolova D. A., Mitsinskaya A. I., Mitsinsky M. A. Metabolic surgery in correction of fatty liver disease // *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017. No. 176 (1). P. 34–41. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-1-34-41>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шапилов Александр Алексеевич – аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-хирург, Сургутская городская клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: shopil348@gmail.com

Онищенко Сергей Вальдемарович – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-онколог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: sergej-on@mail.ru

Тутолмин Владимир Робертович – врач-хирург, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr A. Shapilov – Postgraduate, Department of Surgical Diseases, Medical Institute, Surgut State University; Surgeon, Surgut Municipal Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: shopil348@gmail.com

Sergey V. Onishchenko – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Medical Institute, Surgut State University; Oncologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: sergej-on@mail.ru

Vladimir R. Tutolmin – Surgeon, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

А. Ю. Биек^{1,2}, А. Р. Саитов^{1,2}, И. Ю. Добрынина^{1,2}, О. Л. Арямкина¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – изучить возможности ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, протекающей с метаболически ассоциированной патологией, для определения ее значимости при коморбидности. **Материал и методы.** В комбинированном 3-этапном исследовании проведен анализ 595 случаев неалкогольной жировой болезни печени, диагностированной в когорте 2 030 больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией. **Результаты.** Получены дополнительные возможности и критерии ранней диагностики: применение неинвазивных калькуляторов для диагностики фиброза печени, расчет риска развития неалкогольной жировой болезни печени, в том числе роль ожирения как его модифицированного фактора, особенно на стадии неалкогольного стеатогепатита. Наличие сахарного диабета 2-го типа, абдоминального ожирения, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек и развитие неалкогольной жировой болезни печени у лиц с атерогенной дислипидемией IIb, IV типов обосновывают понятие метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени, белковый и азотистый обмен, диагностика.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни.

Автор для переписки: Арямкина Ольга Леонидовна, e-mail: AOL56@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Болезни сердечно-сосудистой системы и их влияние на качество и продолжительность жизни человека в начале третьего тысячелетия остаются одной из основных медико-социальных проблем [1–4]. Сердечно-сосудистая патология – важнейшая составляющая коморбидности, которая была определена G. M. Reaven (1988) как метаболический синдром.

В свою очередь, N. M. Kaplan (1989) назвал этот «смертельный квартет» синдромом X, а S. Markolf Hanefeld (1991) – синдромом инсулинорезистентности. В МКБ-11 это заболевание отнесено к классу 05 – «5a44 Инсулинорезистентные синдромы» [5–7]. ВОЗ определяет метаболический синдром (МС) как «пандемию XXI века» – комплекс клинических проявлений и заболеваний, обусловленных метаболическими, гормональ-

METABOLICALLY ASSOCIATED NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

A. Yu. Biek^{1,2}, A. R. Saitov^{1,2}, I. Yu. Dobrynina^{1,2}, O. L. Aryamkina¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to analyze the possibilities of early diagnostics of a non-alcoholic fatty liver disease, proceeding with metabolically associated pathology, in order to determine its significance in comorbidity. **Material and methods.** In the course of the 3-staged combined study, an analysis of 595 cases of a non-alcoholic fatty liver disease in cohort of 2 030 patients with metabolically associated comorbid pathology was carried out. **Results.** Additional possibilities and criteria for diagnostics are obtained. They include use of non-invasive calculators for liver fibrosis diagnostics and calculation of risk factor for the development of a non-alcoholic fatty liver disease, inter alia obesity as a modified factor of liver fibrosis, especially at the stage of a non-alcoholic steatohepatitis. Metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease is determined by such factors as type 2 diabetes, abdominal obesity, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic kidney disease and the development of liver disease in individuals with types IIb and IV atherogenic dyslipidemia.

Keywords: metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease, protein and nitrogen metabolism, diagnostics.

Code: 14.01.04 Internal Diseases.

Corresponding Author: Olga L. Aryamkina, e-mail: AOL56@yandex.ru

ными нарушениями, которые наряду с инсулинорезистентностью и ожирением приводят к формированию этой патологии [7–9]. Доказано, что наиболее важным маркером МС является ожирение, диагностируемое по объему талии (ОТ), ассоциированное с риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, атерогенной дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющей кардиоваскулярный риск [10–12]. Спектр болезней, ассоциированных с МС, расширяется, и пятой патологией в его структуре является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) первичного генеза, характеризующаяся прогрессирующими эпидемиологическими показателями, представленная стадиями стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы [13–17].

В связи с отсутствием комплексного подхода в диагностике составляющих МС, малосимптомностью НАЖБП исследована возможность ранней диагностики, а также ее взаимосвязь с заболеваниями МС.

Цель – изучить возможности ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, протекающей с метаболически ассоциированной патологией, для определения ее значимости при коморбидности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 2018–2020 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ и инициативной темой кафедры внутренних болезней Сургутского государственного университета, зарегистрированной 24.06.2019 в ЕГИСУ НИОКТР (№ ААА-А-19-119062490051-6 «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний»), проведено исследование, одобренное этическим комитетом вуза. На клинической базе университета в БУ «Сургутская окружная клиническая больница» обследовано 2 030 больных с метаболическим синдромом и его составляющими, у которых на основании стандартных критериев изучены частота встречаемости и структура НАЖБП. Дизайн исследования – комбинированное рандомизированное когортное одномоментное, выполненное методом сплошной выборки, и исследование «случай-контроль».

Критерии включения: госпитальные случаи СД 2-го типа, ожирения – на их фоне и ассоциированные с МС: атерогенной дислипидемией, АГ, ИБС, атеросклерозом иных локализаций, гиперурикемией; осложнениями – хронической болезнью почек (ХБП), анемией, НАЖБП первичного генеза, диагностированными по клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по нозологии 2018–2021 гг. [17–19].

Критерии исключения: СД 1-го типа, все случаи хронического гепатита и/или цирроза печени иной этиологии (лекарственной HBV-/HCV-ассоциированной, алкогольной, токсической, вторичной НАЖБП).

Все 2 030 больных разделены на 2 группы: 1-я (n = 1 934) и 2-я (n = 96). В первой группе выявляли частоту официально установленного диагноза НАЖБП у больных (n = 311; 16,1 %), которым для диагностики стадий фиброза печени по шкале METAVIR проведено фибросканирование. Исследование проведено на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком

(M+), Echosens (Франция) по запатентованной технологии VCTE (Vibration-controlled Transient elastography) при помощи ультразвуковой эластометрии печени. Стадии фиброза печени соответствовали хроническому гепатиту (F1, FII, FIII) и циррозу печени (FIV). Во 2-й группе определяли параметры белкового и азотистого обмена. Больным обеих групп фиброз в печени определяли при помощи неинвазивных калькуляторов – APRI, FIB4, NAFLD fibrosis score [13, 15].

Рассчитывали также степень ожирения, индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ), балльную оценку риска НАСГ при ожирении по следующим показателям: АГ, СД 2-го типа, АСТ \geq 27 МЕ/л, АЛТ \geq 27 МЕ/л, апноэ сна – по 1 баллу за каждый, европоидная и манголоидная раса – 2 балла. Риск НАСГ при 0–2 баллах – низкий, 3–4 баллах – промежуточный, 5 баллах – высокий, 6–7 баллах – очень высокий [20, 21].

Статистический анализ проведен при помощи пакета Statistica 10.0. Применены параметрические и непараметрические методы оценки выявленных результатов, рассчитаны 95 %-й доверительный интервал (ДИ), отношение шансов (ОШ), диагностические коэффициенты (ДК). Значения оценены как $M \pm m$. При сравнении оценены различия величин как 95 % ($p < 0,05$) и 99 % ($p < 0,001$) значимости при сравниваемых значениях: p_1 – стеатоза с НАСГ, p_2 – стеатоза с ЦП и p_3 – НАСГ с ЦП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 2 030 больных в обеих группах при тщательном клинико-лабораторном исследовании метаболически ассоциированная (МА) НАЖБП диагностирована в трети случаев – у 595 больных (29 %). Ее структура представлена стеатозом (n = 223, 38 %), НАСГ (n = 336, 56 %) и ЦП (n = 36, 6 %). При проведении частотного анализа (сравнении больных НАЖБП в 1-й (n = 499) и 2-й (n = 96) группах) выявлено равное число больных со стадиями стеатоза печени – n = 190 (38,1 %) против n = 33 (34,4 %) ($\chi^2 2 \times 2 = 0,13$; $p = 0,7194$) соответственно и НАСГ – n = 289 (57,9 %) против n = 47 (49 %) ($\chi^2 2 \times 2 = 0,60$; $p = 0,4368$) соответственно. Но больных с циррозом печени было больше во 2-й группе по сравнению с 1-й: n = 16 (16,6 %) против n = 20 (4 %) ($\chi^2 2 \times 2 = 48,8$; $p = 0,0000$).

Гендерно-возрастные параметры в обеих группах соответствовали соотношениям женщин к мужчинам: 69,2 % к 30,8 % (1-я группа) и 64,9 % к 35,1 % (2-я группа) со средним возрастом $60,8 \pm 0,22$ года (95 % ДИ 60,3–61,2) (n = 1 934) и $64,2 \pm 0,85$ года (95 % ДИ 62,5–65,8) (n = 96) соответственно ($p = 0,004$).

При анализе предикторов развития МА НАЖБП, установлено, что 100 % больных обеих групп страдали СД 2-го типа, две трети (68,4 %) – ожирением, а каждый пятый (20,9 %) имел избыточную массу тела. Две трети больных СД 2-го типа (70,8 %) были больными в течение $12,8 \pm 0,6$ (95 % ДИ 11,6–14,0) года с параметрами глюкозы крови $17,2 \pm 0,38$ (95 % ДИ 16,4–18) ммоль/л, гликированного Hb $12,0 \pm 0,25$ (95 % ДИ 11,5–12,5) процентов и получали инсулинотерапию. Это позволило отнести НАЖБП к метаболически ассоциированному заболеванию (рис. 1).

При НАЖБП выявлено, что подавляющее число больных обеих групп характеризовалось наличием ожирения, преобладающего над избыточной массой тела и нормальным весом больных – 1 302 (67,3 %) и 86 (89,6 %), при этом ожирение I и II степени в обе-

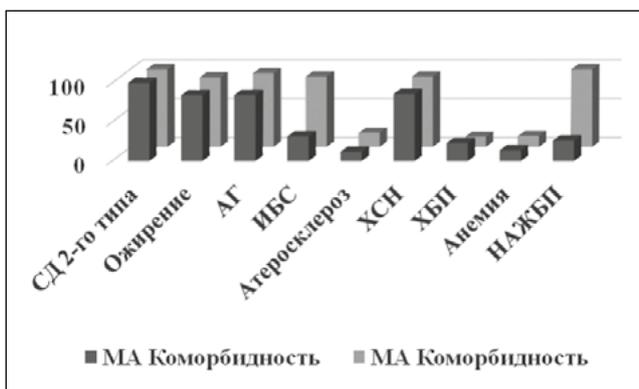


Рис. 1. Метаболически ассоциированная коморбидность (%)

их группах встретилось в 41,6 и 32,3 % случаев; в 34,7 и 39,6 % случаев в каждой группе соответственно, а морбидное ожирение – в 23,7 и 14,6 % случаев соответственно.

Ожирение с 95 %-й вероятностью выступило значимым фактором развития НАЖБП (ОШ 2,86 ± 0,31, 95 % ДИ 1,56–5,25; $p < 0,05$), тогда как показатели избыточной массы тела для данного заболевания печени не были значимы.

Возраст больных МА НАЖБП соответствовал: на стадии стеатоза печени – 61,2 ± 1,27 года (95 % ДИ 58,6–63,8); на стадии НАС – 63,2 ± 1,08 года (95 % ДИ 61,1–65,4); на стадии ЦП – 72,9 ± 1,9 года (95 % ДИ 68,9–76,9) ($p_1 = 0,1806$; $p_2 = 0,0000$; $p_3 = 0,0000$). Ожирение встретилось в 2/3 (72,7 %) случаев МА НАЖБП на стадии стеатоза, в подавляющем большинстве случаев – на стадиях НАСГ (93,6 %) и ЦП (100 %).

Риск НАСГ при абдоминальном ожирении у больных 2-й группы варьировался от 4 до 7 баллов и составил 5,58 ± 0,08 балла (95 % ДИ 5,41–5,75), что свидетельствует о промежуточном или высоком риске НАСГ в данной группе. Промежуточный риск НАЖБП (4 балла) регистрируется у 2,1 % больных, высокий (5 баллов) – у каждого второго больного (56,3 %), очень высокий риск – у половины (41,6 %) пациентов. Таким образом, абдоминальное ожирение, сочетающееся с СД

2-го типа и АГ, имеет высокий риск наличия НАЖБП на стадии НАСГ (рис. 2).

Неалкогольная жировая болезнь печени у 499 (1-я группа) и у 96 больных (2-я группа) характеризовалась:

- умеренным цитолизом с кратностью превышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ): 2,0 ± 0,06 (95 % ДИ 1,9–2,1) и 1,74 ± 0,05 (95 % ДИ 1,64–1,85) норм соответственно в 1-й группе и 2,73 ± 0,53 (95 % ДИ 1,64–3,8) и 2,5 ± 0,4 (95 % ДИ 1,63–3,3) норм соответственно – во 2-й группе;

- умеренным холестаозом – лабораторно и только по активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП): 146,1 ± 30,1 (95 % ДИ 85,8–206,3) у/л (1-я группа) и 151,1 ± 9,2 (95 % ДИ 105,1–196,8) у/л (2-я группа);
- минимальной гипербилирубинемией до 32,0 мкмоль/л (1-я группа) и до 25,3 мкмоль/л (2-я группа).

Цирроз печени соответствовал преимущественно классу А номенклатуры Чайлда – Пью: 5,6 ± 0,11 балла (95 % ДИ 5,4–5,8); в единичных случаях – классу В: 7,37 ± 0,36 балла (95 % ДИ 6,59–8,15). Малосимптомность НАЖБП описана многими авторами, а сложность ее диагностики объяснима еще и клиникой коморбидной патологии, в первую очередь – сердечно-сосудистой.

Больным в 311 случаях (1-я группа) и в 96 случаях (2-я группа) проведена эластометрия: диагностированы F2 и F4 стадии фиброза печени по шкале METAVIR. При этом всем 2 030 больным фиброз оценен по трем неинвазивным калькуляторам одновременно и определена их диагностическая значимость. В 1-й группе (n = 1 934) и во 2-й группе (n = 96) получены следующие результаты:

- NAFLD Fibrosis Score был положительным в 876 (45,2 %) случаях, что соответствует стадиям F1, F2 (n = 273, 31,1%) и F3, F4 (n = 603, 68,9 %), выявлена формирующаяся степень фиброза F1 – у 1 052 (54,6 %) больных (1-я группа) и в 96 (100 %) случаях, что соответствует стадиям F3, F4 (52,1 %) и F2 (47,9 %) (2-я группа);

- FIB4-тест получен положительным лишь у 80 (4,14 %) больных 1-й группы – 4,11 ± 0,2 (95 % ДИ 3,7–4,52), и у 12 (12,5 %) больных 2-й группы – 4,06 ± 0,13 (95 % ДИ 3,76–4,4), что соответствует F3 и F4 стадиям фиброза;

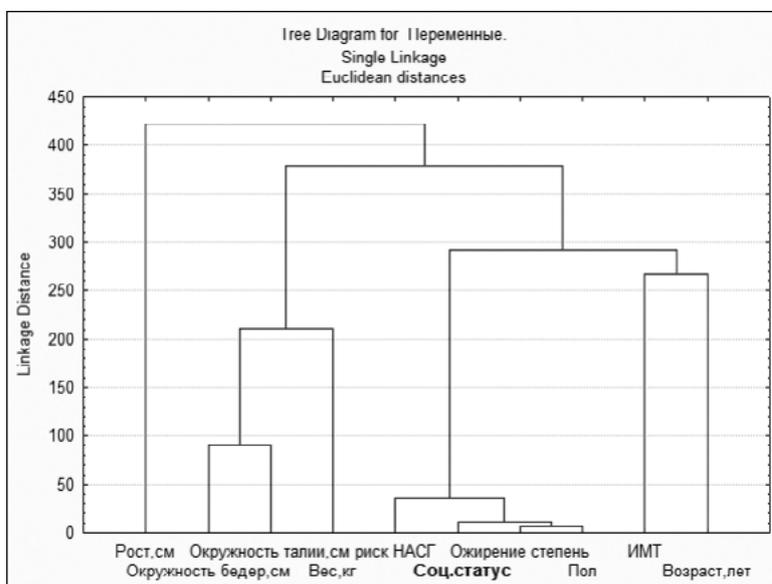


Рис. 2. Соотношение показателей при метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени

- APRI TEST – вероятность фиброза печени при значении теста более 1,0 высока у 802 (41,4 %) больных (1-я группа) и у 10 (10,4 %) больных (2-я группа).

У больных НАЖБП всех трех стадий, кроме СД 2-го типа и ожирения, регистрируется атерогенная дислипидемия и коморбидность с составляющими метаболический синдром заболеваниями. Вдвое чаще при МА НАЖБП встречаются пациенты с IIb типом ($\chi^2 2 \times 2 = 4,73$, $p = 0,0297$) и вдесятеро чаще – с IV типом дислипидемии ($\chi^2 2 \times 2 = 9,37$, $p = 0,0022$), характеризующимся высокой атерогенностью. Коморбидность при МС представлена на рис. 1.

В подавляющем большинстве случаев при НАЖБП первичного генеза встречается ожирение, в 100 % случаев – СД 2-го типа, в связи с чем не представляется возможным оценить значимость наличия ожирения. Установлена взаимозависимость НАЖБП с увеличением возраста больных и степенью ожирения до морбидного, что демонстрируется в кластерах и суб-

кластерах (рис. 2). Все перечисленное наряду в атерогенной дислипидемией обосновывает метаболически ассоциированную НАЖБП [15].

Частота встречаемости метаболически ассоциированных заболеваний в данной коморбидности у больных 2 групп позволила уточнить роль заболеваний при МА НАЖБП. Расчет ДК показал, что кардиоваскулярная патология играет решающую роль при МС у больных с абдоминальным ожирением и СД 2-го типа. Для больных 2-й группы оказались диагностически значимыми АГ и ИБС – в этом случае ДК достиг наивысших значений: 13,744 (J 138,11) и 5,081 (J 48,793) соответственно. Это полностью совпадает с сердечно-сосудистым континуумом. Уточнена роль снижения функции почек на стадии ХБП как осложнения АГ и, собственно, как кардиоренального континуума – ДК 3,697 (J 22,452), а также значимым оказался фактор анемии – ДК 2,198 (J 3,402) (табл.).

Таблица

Роль коморбидной патологии в формировании метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени (%)

№	Заболевание, ассоциированное с МС	1-я группа (n = 1 934)	2-я группа (n = 96)	Диагност. коэфф.	J
1	Артериальная гипертензия	84,4	94,8	13,744	138,11
2	Ишемическая болезнь сердца	31,2	90,6	5,081	48,793
3	Хроническая болезнь почек	22,7	57,3	3,697	22,452
4	Анемия	13,5	14,6	2,198	3,402

В заключение представляем параметры коморбидности при МА НАЖБП. Индекс коморбидности Чалсона у больных 1-й и 2-й групп получен в значениях $3,58 \pm 0,03$ балла (95 % ДИ 3,53–3,64) и $4,57 \pm 0,12$ балла (95 % ДИ 4,33–4,8) ($p = 0,0000$) соответственно. При изучении значения ИКЧ при МА НАЖБП установлено, что на стадиях стеатоза, НАСГ и ЦП он соответствовал $4,4 \pm 0,2$ балла (95 % ДИ 4,0–4,7); $4,5 \pm 0,2$ балла (95 % ДИ 4,13–4,8) и $5,25 \pm 0,34$ балла (95 % ДИ 4,5–6,0) соответственно ($p_1 = 0,8080$; $p_2 = 0,0277$; $p_3 = 0,0540$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени, имеющая малосимптомное течение, диагностируемая при исключении других причин стеатогепатита (лекарственного, алкогольного, а также вирусного генеза заболевания печени), формируется при СД 2-го типа, ассоциированном с ожирением, выступающим модифицируемым фактором риска его развития (ОШ $2,86 \pm 0,31$, 95 % ДИ 1,56–5,25; $p < 0,05$), начиная со стадии НАСГ. Частота и степень ожирения до морбидного нарастают вместе с возрастом больных, который увеличивается от стадии стеатоза к стадии НАСГ и до стадии ЦП. Применение шкалы оценки риска развития НАЖБП при абдоминальном ожирении позволяет определить высокий (5 баллов (56,3 %)), и очень высокий (6–7 баллов (41,6 %)) риски, а применение не-

инвазивных калькуляторов, в первую очередь NAFLD Fibrosis Score, в 2,7 раза повышает возможность заподозрить фибротическую перестройку печени. Даже определение формирующейся степени фиброза F1 у 54,6 % больных при помощи калькулятора NAFLD Fibrosis Score является ранним маркером диагностики НАЖБП, что чрезвычайно важно, поскольку не только воспаление в печени, но в большей степени фиброз печени требуют мониторинга в связи с необходимостью оценки не только состояния печени в плане прогрессирования заболевания, но и возможных негативных последствий со стороны кардиоваскулярных событий [14, 16–19].

Ожирение, СД 2-го типа, атерогенная дислипидемия IIb ($p = 0,0297$) и IV ($p = 0,0022$) типов, коморбидность в рамках кардиоваскулярного и кардиоренального континуумов – с АГ (ДК 13,744; J 138,11), ИБС (ДК 5,081; J 48,793), ХБП (ДК 3,697; J 22,452) – обосновывают метаболический генез первичной неалкогольной жировой болезни печени (МА НАЖБП), что чрезвычайно важно в ведении и лечении пациентов, так как полностью соответствует мнению экспертов о системности и многофакторности поражения печени, взаимосочетании и взаимозависимости дисметаболических и прочих механизмов развития заболевания [15, 19]. Установление модифицированных факторов риска МА НАЖБП необходимо для определения не только краткосрочного и среднесрочного, но и долгосрочного

прогноза и персонализации объемов лечебно-диагностической помощи больному.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/> (дата обращения: 05.06.2021).
2. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. URL: <https://www.who.int/ru/news/> (дата обращения: 07.06.2021).
3. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/> (дата обращения: 05.06.2021).
4. Статистика сердечно-сосудистых заболеваний в России. URL: <https://chekhovsc.ru/blog/> (дата обращения: 11.06.2021).
5. МКБ-11 (Международная классификация болезней 11-го пересмотра). Список классов МКБ. URL: <https://icd11.ru/drugie-narusheniya-glukozy> (дата обращения: 11.06.2021).
6. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Барбараш О. Л. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. № 18. С. 5–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
7. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Зекцер В. Ю., Виноградова Н. Н., Ильгисонис И. С., Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Лишута А. С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. № 4. С. 757–764. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н. и др. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний: междисциплинар. клинич. рек. // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 1. С. 5–99. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12714>.
9. Pouliot M.-C., Despres J.-P., Lemieux S. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *Am J Cardiol.* 1994. Vol. 73, Is. 7. P. 460–468. DOI 10.1016/0002-9149(94)90676-9.
10. Wormser D. et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies // *The Lancet.* 2011. Vol. 377, Is. 9771. P. 1085–1095. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
11. Fox C. et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 39–48. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
12. Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения // Эффектив. фармакотерапия. Эндокринология. 2013. № 6. С. 52–62.
13. Драпкина О. М., Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2019. 104 с.

REFERENCES

1. The development strategy of the medical science in the Russian Federation for the period up to 2025. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/> (accessed: 05.06.2021). (In Russian).
2. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (accessed: 07.06.2021). (In Russian).
3. Cardiovascular diseases (CVDs). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (accessed: 05.06.2021). (In Russian).
4. Statistika serdechno-sosudistyx zabolevanii v Rossii. URL: <https://chekhovsc.ru/blog/statistika-serdechno-sosudistyx-zabolevanii-v-rossii> (accessed: 11.06.2021). (In Russian)
5. МКБ-11 (Mezhdunarodnaia klassifikatsiia boleznei 11 peresmotra). Spisok klassov МКБ. URL: <https://icd11.ru/drugie-narusheniya-glukozy> (accessed: 11.06.2021). (In Russian).
6. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019. No. 18. P. 5–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>. (In Russian).
7. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Yu., Zektser V. Yu., Vinogradova N. N., Ilgisonis I. S., Shakaryants G. A., Kozhevnikova M. V., Lishuta A. S. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018. No. 4. P. 757–764. DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764. (In Russian).
8. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines “Management of obesity and its comorbidities” // *Obesity and metabolism.* 2021. Vol. 18, No. 1. P. 5–99. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12714>. (In Russian).
9. Pouliot M.-C., Despres J.-P., Lemieux S. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *Am J Cardiol.* 1994. Vol. 73, Is. 7. P. 460–468. DOI 10.1016/0002-9149(94)90676-9.
10. Wormser D. et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies // *The Lancet.* 2011. Vol. 377, Is. 9771. P. 1085–1095. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
11. Fox C. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the framingham heart study // *Circulation.* 2007. Vol. 116. P. 39–48. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
12. Kalashnikova M. F. Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment // *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya.* 2013. No. 6. P. 52–62. (In Russian).

14. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме : пособие для врачей. М. : Прима Принт, 2020. 52 с.
15. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. 2021. № 185. С. 4–52.
16. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М. : Прима Принт, 2020. 68 с.
17. Ekstedt M. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology*. 2015. Vol. 61. P. 1547–1554.
18. Singh S., Allen A. M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, Is. 4. P. 643–654.e9.
19. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Maurantonio M. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? // *Acta Diabetol*. 2019. Vol. 56, Is. 4. P. 385–396.
20. Верткин А. Л. Коморбидный пациент. М. : Изд-во «Э», 2015. 160 с.
21. Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И., Ипаткин Р. В., Калинин А. Л. и др. Проект рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. URL: <http://www.aokb.ru/nac/projectrecomMS> (дата обращения: 11.06.2021).
13. Drapkina O. M., Bueverov A. O. Nealkogolnaia zhirovaia bolezni pecheni kak multidistsiplinarnaia patologii. Moscow : Vidoks, 2019. 104 p. (In Russian).
14. Maev I. V., Kucheryavii Yu. A., Andreev D. N. Pecheni i biliarnyi trakt pri metabolicheskom sindrome : posobie dlia vrachei. Moscow : Prima Print, 2020. 52 p. (In Russian).
15. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raikhelson K. L., Okovityi S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021. No. 185. P. 4–52. (In Russian).
16. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavii Yu. A., Dicheva D. T., Kuznetsova E. I. Nealkogolnaia zhirovaia bolezni pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow : Prima Print, 2020. 68 p. (In Russian).
17. Ekstedt M. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology*. 2015. Vol. 61. P. 1547–1554.
18. Singh S., Allen A. M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, Is. 4. P. 643–654.e9.
19. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Maurantonio M. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? // *Acta Diabetol*. 2019. Vol. 56, Is. 4. P. 385–396.
20. Vertkin A. L. Komorbidnyi patsient. Moscow : Publishing House "E", 2015. 160 p. (In Russian).
21. Mychka V. B., Vertkin A. L., Vardaev L. I., Ipatkin R. V., Kalinkin A. L. et al. Proekt rekomendatsii ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. Tretii peresmotr. URL: <http://www.aokb.ru/nac/projectrecomMS> (accessed: 11.06.2021). (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Биек Альфред Юлаевич – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-ординатор, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

Саитов Азиз Русланович – аспирант кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-ординатор, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Добрынина Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Арямкина Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: AOL56@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Alfred Yu. Biek – Postgraduate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Medical Resident, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: mrmrsbiek@mail.ru

Aziz R. Saitov – Postgraduate, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Medical Resident, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: noghay_05@bk.ru

Irina Yu. Dobrynina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dobryninaiy@surgutokb.ru

Olga L. Aryamkina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: AOL56@yandex.ru

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КАРИЕСА У ДЕТЕЙ

М. А. Ахмадзода¹, П. Г. Курбонова², А. В. Вохидов³

¹ Научно-клинический институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

² Республиканский медицинский колледж, Душанбе, Республика Таджикистан

³ Медицинский комплекс «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан

Цель – оценить влияние дефицита витамина D на степень выраженности кариеса у детей. **Материал и методы.** Степень выраженности кариеса оценена у 46 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, из них девочек – 47,8 %, мальчиков – 52,1 %. Обследованные дети были разделены на две группы: I группа – 22 ребенка с уровнем 25(OH)D₃ < 25 нмоль/л; II группа – 24 ребенка с уровнем 25(OH)D₃ > 50 нмоль/л. **Результаты.** Установлено, что нарушение кальций-фосфорного обмена при дефиците витамина D сопровождается развитием низкой минерализации эмали зубов, приводящей к повышению активности кариозного процесса.

Ключевые слова: дети, кариес, дефицит витамина D.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Вохидов Абдусалом Вохидович, e-mail: avokhidov@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье подрастающего поколения, которое определяет уровень социокультурной состоятельности любого государства, является приоритетом на современном этапе развития общества, т. к. сохранение здоровья ребенка способствует в дальнейшем обеспечению высокого уровня развития всего общества в целом [1].

Гиповитаминоз D широко распространен и относится к актуальным педиатрическим проблемам. Рахит – заболевание, которое часто встречается в раннем детском возрасте, возникает по причине ограниченного поступления витамина D и/или его синтеза в организме, вследствие чего возникает нарушение процесса костеобразования и функций других органов и систем вследствие изменений фосфорно-кальциевого обмена [2–4].

Несмотря на то что Таджикистан располагается на 38-й параллели северной широты, где число солнечных дней в году превышает 300, на всей территории республики высока распространенность дефицита витамина D у детей.

В литературе встречаются многочисленные публикации, посвященные значительной роли витамина D в развитии стоматологической патологии. Микроэлемент Са в ротовой жидкости определяется в двух формах: свободной (ионной) и связанной. Около 15 % от общего количества микроэлементов конъюгировано с белками, треть из них – с фосфатами, цитратами и др. Всего не более 5 % Са находится в ионном состоянии, именно данная форма микроэлемента является наиболее активной фракцией, способствующей резистентности зубов к кариесу [5–6].

VITAMIN D DEFICIENCY AS CARIES RISK FACTOR IN CHILDREN

M. A. Akhmadzoda¹, P. G. Kurbonova², A. V. Vokhidov³

¹ Research and Clinical Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Republic Medical College, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Medical center "Istiklol", Dushanbe, Republic of Tajikistan

The study aims to assess the effect of vitamin D deficiency on the severity of caries in children. **Material and methods.** In the course of the study, 46 children (47.8 % of girls and 52.1 % of boys) were examined by the severity of caries. The age of the children ranged from 6 months to 6 years old. The examined children were divided into two subgroups: the I group consisted of 22 children with the level of 25(OH)D₃ < 25 nmol/L; the II group consisted of 24 children with the level of 25(OH)D₃ > 50 nmol/L. **Results.** Calcium-phosphorus metabolism defect in vitamin D deficiency is accompanied by the risk of low mineralization of dental enamel, which leads to an increase in carious process activity.

Keywords: children, caries, vitamin D deficiency.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Abdusalom V. Vokhidov, e-mail: avokhidov@hotmail.com

Некоторые авторы указывают на прямую корреляцию между недостаточностью витамина D и степенью активности кариозного процесса у детей [6–8]. К максимальному сроку регистрации недостаточности витамина D относится возраст детей от 6 до 18 месяцев, при этом имеет место значимая сезонная изменчивость: пик регистрации такого заболевания приходится на конец зимы и начало весны.

Основная роль витамина D заключается в обеспечении процесса связывания белков клеток, который понижает интенсивность их разрастания и приводит в последующем к возникновению их дифференциации (остеокластических прекурсоров, энтероцитов, кератиноцитов). Необходимый баланс сохраняется взаимной взвешенностью двух процессов – растворения кристаллов гидроксиапатита эмали и их образования.

При дефиците витамина D происходит изменение концентрации водородных ионов, которые представляют опасность для эмали, так как при величине рН ниже критического значения (ок. 5,5) может происходить растворение кристаллов – деминерализация эмали. Дефицит данного кофактора провоцирует развитие некоторых проблем с зубами: регистрируется замедление процесса прорезывания зубов, неустойчивая структура эмали, что приводит к повышенному риску кариеса.

Состояние эмали зубов и их функциональность в значительной степени зависят от баланса и составляющих компонентов слюны – постоянства состава эмали и окружающей ее биологической жидкости. Отмечено, что повышение восприимчивости зубов к кариесу в значительной степени связано с уменьшением активности витамина D, что провоцирует вероятность снижения минерализации эмали зубов. Вышеуказанные моменты способствуют возникновению определенных клинических закономерностей в ротовой полости: 1) отклонений в формировании и последовательности прорезывания зубов; 2) изменения времени прорезывания зубов в сторону удлинения; 3) изменений в структуре минеральной составной зуба; 4) увеличения органического матрикса дентина [7–14].

В педиатрической практике к рекомендованным концентрациям активной формы витамина кальцидиола ($25(\text{OH})_2^*\text{D}$) в сыворотке крови относятся следующие показатели: менее 50 нмоль/л учитывается как дефицит витамина D; от 50–75 нмоль/л – недостаточность, уровень $25(\text{OH})_2^*\text{D} > 75$ нмоль/л оценивается как оптимальный [1–3].

Значимость лечебного эффекта использования витамина D при заболеваниях зубочелюстной системы зависит от ряда факторов, дозы, кратности применения и степени выраженности патологического процесса. Необходимо отметить, что при условии дотации витамина D3 или витамина D2 вероятность развития кариеса уменьшается на 51 и 64 % соответственно.

Установлено, что уровень концентрации витамина D в организме ребенка ≥ 50 нмоль/л достаточен для процесса абсорбции и метаболизма кальция, что, в свою очередь, способствует уплотнению костной ткани и зубной эмали.

Цель – оценить влияние дефицита витамина D на степень выраженности кариеса у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на проспективном обследовании 46 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, которые были разделены на две группы: I группа – 22 ребенка с уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3 \leq 25$ нмоль/л; II группа – 24 ребенка у которых уровень $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 50$ нмоль/л. В процессе наблюдения дана характеристика клиническим признакам активности рахитического процесса, степени выраженности прорезывания зубов.

Основываясь на рекомендациях ВОЗ (1997), оценка показателя интенсивности кариеса зубов у обследованных детей была проведена по индексу КПУ+кп. Стоматологический осмотр детей проведен на базе Научно-клинического института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии МЗ и СЗН РТ г. Душанбе.

Оценка концентрации $25(\text{OH})$ витамина D3 в сыворотке крови проводилась методом иммуноферментного анализа. Для этих целей образцы крови обследованных детей хранились при 20 °С (срок хранения не превышал 2 месяцев). Лабораторное исследование образцов проб проводилось на базе ООО «Диамед», г. Душанбе.

Статистический анализ материала выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения выборок определяли по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Вычисляли средние значения и их стандартную ошибку ($M \pm m$) для количественных показателей и долей (%) – для качественных показателей. При множественных сравнениях между группами по количественным показателям использовался Н-критерий Класкела – Уолиса. Для сравнения двух независимых групп исследования между собой по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К факторам высокого риска развития рахита и гиповитаминоза D у младенца относятся экстрагениальная патология его матери и отягощенное течение беременности. По данным ретроспективного анализа медицинской документации установлено, что у 66,4 % матерей детей I группы был отягощен акушерский анамнез.

Существенное влияние на содержание витамина D оказывает вид вскармливания: установлено, что 40,0 % из числа обследованных детей находились на искусственном питании, 60,0 % – на грудном или смешанном вскармливании.

Среди наблюдаемых младенцев интенсивность проявлений клинических признаков, характеризующих тяжесть течения рахитического процесса, определялась во втором полугодии и превалировала среди детей I группы. Активность рахитического процесса второй степени выявлена у 2/3 детей I группы – $63,2 \pm 4,1$ %, тогда как у детей II группы выявлены только единичные симптомы рахита – $21,1 \pm 2,3$ % ($p < 0,001$). К концу годовалого возраста рахит средней степени тяжести определялся у 28 ± 7 % детей I группы и у $2 \pm 0,7$ % детей II группы, статистическая значимость различий составила $p < 0,001$.

Установлено, что у детей I группы имело место размягчение костной ткани. Локальный характер изменения плотности костей черепа в возрасте 6 месяцев был выявлен у $33,3 \pm 2,1$ % детей I группы (с воз-

растом данное явления имело тенденцию к минимизации), тогда как указанные изменения костной ткани у детей II группы выявляли в 2,6 раза реже – $12,8 \pm 0,2 \%$ ($p < 0,001$). Клинически в возрасте 6 месяцев изменения плотности костной ткани черепа проявлялись в виде наличия симптома Лепского чаще у детей I группы – $28,7 \pm 3,1 \%$ по сравнению с детьми II группы – $7,1 \pm 0,9 \%$ ($p < 0,001$). При сохранении дефицита витамина D указанный симптом сохранялся у детей I группы даже в возрасте 9 месяцев, открытые черепные швы – практически до конца первого года жизни, однако с увеличением возраста число детей с выявленным симптомом уменьшалось. Установлено, что эти дети не получали специфическую профилактику. Во II группе только у 2 детей в 6-месячном возрасте имел место данный признак дефицита витамина D, однако его проявление кардинально отличалось тем, что черепной шов был практически закрыт.

Почти у каждого второго ребенка I группы с 6-месячного возраста выявлено расширение нижней апертуры грудной клетки – $42,4 \pm 2,9 \%$, а к годовалому возрасту число детей с данным признаком возросло до $46,9 \pm 2,1 \%$. При этом у детей II группы в том же возрасте частота данного симптома составляла $4,6 \pm 1,1 \%$, различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

Большинство исследователей в своих работах отмечают, что при дефиците витамина D нарушается процесс дентации, сроки появления молочных зубов несколько удлиняются и высока вероятность нарушения правильного порядка их появления. Первые молочные зубы начинают прорезываться к 6–7 месяцам. Как правило, в этом возрасте завершается процесс формирования коронки молочного зуба и начинается этап закладки корня. Повышается риск частоты задержки и непоследовательности прорезывания молочных зубов, нарушается прикус [8–9].

У детей I группы в возрасте 8 месяцев только у $7,5 \pm 1,2 \%$ обследованных прорезались первые центральные резцы нижней челюсти, в 10 месяцев задержка прорезывания первых моляров имела место у $51,9 \pm 3,4 \%$ детей, к 14 месяцам появление боковых резцов выявлено у $61,2 \pm 2,2 \%$ детей. У детей II группы данные признаки регистрировались достаточно редко – $1,6 \pm 0,3 \%$ случаев.

Проведенная с помощью многочисленных исследований оценка распространенности и интенсивности кариеса по индексу КПУ у детей различных возрастных групп до 6 лет и старше в зависимости от уровня содержания витамина D в крови доказала, что сывороточная концентрация 25(OH)D3 (кальцидиола) относится к наиболее стабильным показателям уровня витамина D в организме человека. Данный показатель выражает суммарное содержание витамина, которое вырабатывается в организме и усваивается из других источников – с пищей, при приеме поливитаминов и биодобавок.

Установлено, что минимальной концентрацией витамина D, которая оказывает свое воздействие на структуру костной ткани, является уровень ≤ 50 нмоль/л [11, 14]. В процессе исследования было отмечено, что у детей анализируемых возрастных групп при концентрации витамина D с уровнем 25(OH)D3 ≤ 50 нмоль/л показатель интенсивности кариеса во всех возрастных группах был высоким. Однако у детей с уровнем содержания в крови 25(OH)D3 ≥ 50 нмоль/л интенсивность кариеса была статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

Оценка индекса КПУ показала, что у детей I группы индекс КПУ выше у девочек по сравнению с мальчиками, однако различия статистически недостоверны. Общий уровень индекса КПУ у детей II группы ниже, чем у детей I группы, также отмечена тенденция к росту показателя среди девочек (табл.).

Таблица

Распространенность кариеса у детей в зависимости от статуса витамина D, n = 46

Возраст	Индекс КПУ+кп	Частота клинических проявлений у больных								
		С уровнем 25 (ОН)D3 < 25 нмоль/л				Индекс КПУ+кп	С уровнем 25(ОН)D3 > 50 нмоль/л			
		мальчики		девочки			мальчики		девочки	
		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%
До 1 года	$0,15 \pm 1,3$	2	16,2	1	10,0	$0,09 \pm 1,2$	0	0	2	14,2
До 3 лет	$0,22 \pm 1,2$	4	33,3	2	20,0	$0,12 \pm 1,2$	4	40,0	4	28,5
До 6 лет	$2,55 \pm 1,44$	3	25,0	3	30,0	$1,22 \pm 1,44$	3	30,0	5	35,7
Старше 6 лет	$3,94 \pm 2,08$	3	25,0	4	40,0	$2,04 \pm 2,08$	3	30,0	3	21,4
Всего		12		10			10		14	

Итоги исследования показали, что процесс нарушения кальций-фосфорного обмена с сопутствующим дефицитом витамина D относится к одному из основных факторов в механизме развития костных изменений, в том числе низкой минерализации эмали зубов, что, в свою очередь, провоцирует высокую

активность кариозного процесса. Следовательно, оптимальный уровень витамина D в организме ребенка способствует активизации обмена кальция до такого уровня, которого достаточно для формирования здоровых и крепких костных тканей, роста и восстановления зубной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимальным пороговым уровнем концентрации витамина 25(OH)D3 в сыворотке крови детей, способствующим изменению абсорбции и метаболизма кальция в кости, является показатель ≥ 50 нмоль/л. Прием витамина D и кальция обеспечивает стабилизацию костной массы в целом и, как следствие, при-

водит к повышению плотности альвеолярной костной ткани и уменьшению потери зубов, улучшению показателей здоровья десен и эмали зубов по сравнению с детьми, у которых наблюдается низкая концентрация витамина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И. Н., Холодова И. Н., Дмитриева Ю. А., Морозова Н. В., Мозжухина М. В., Холодов Д. И. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 30–35.
2. Захарова И. Н. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации: фрагмент национальной программы // Практическая медицина. 2017. № 5. С. 22–28.
3. Захарова И. Н., Васильева С. В., Дмитриева Ю. А. и др. Коррекция недостаточности витамина D // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 3. С. 38–45.
4. Казюкова Т. В., Котлуков В. К., Шевченко Н. Н., Русакова В. Д. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? // Педиатрия. 2013. № 92. С. 1–5.
5. Багинский А. Л., Буянкина Р. Г., Курочкин В. Н., Орешкин И. В. Показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей 6–7 лет, проживающих в северных районах Красноярского края // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 4. С. 1–4.
6. Джураева Ш. Ф., Шарипов Х. С. Некоторые аспекты стоматологического здоровья детей и подростков // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : сб. тр. республ. науч.-практ. конф. Худжанд, 1 авг. 2014 г. Таджикистан, 2014. С. 94–96.
7. Икромова Г. Дж. Распространенность зубочелюстных аномалий среди детей и подростков Республики Таджикистан : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2007. 27 с.
8. Иорданишвили А. К., Солдатова Л. Н., Переверзев В. С. и др. Поражаемость зубов кариесом у подростков, проживающих в городе и сельской местности // Человек и его здоровье : Курск. науч.-практич. вестник. 2016. № 4. С. 40–45.
9. Кисельникова Л. П., Бояркина Е. С., Зуева Т. Е. и др. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3–13 лет г. Москвы // Стоматология детского возраста и профилактика. 2015. Т. 14, № 3. С. 3–7.
10. Боровик Т. Э. Роль питания в обеспечении витамином D // Практическая медицина. 2017. № 5. С. 14–18.
11. Вахлова И. В. Обеспеченность витамином D и эффективность его профилактического назначения у детей раннего возраста // Практическая медицина. 2017. № 5. С. 31–36.
12. Закирова А. М., Мальцев С. В. Обеспеченность витамином D детей из группы медико-социального риска // Практическая медицина. 2017. № 5. С. 36–40.
13. Климов Л. Я., Захарова И. Н., Курьянинова В. А. и др. Статус витамина D у детей Юга России в осенне-зимнем периоде года // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 14–19.
14. Национальные исследования статуса питательных микроэлементов в Таджикистане 2016 г. Душанбе, 2016. 130 с.

REFERENCES

1. Zakharova I. N., Kholodova I. N., Dmitrieva Yu. A., Morozova N. V., Mozhukhina M. V., Kholodov D. I. Can the physiological process of teething in babies be abnormal? // Medical Council. 2016. No. 1. P. 30–35. (In Russian).
2. Zakharova I. N. Security of vitamin D and correction of its insufficiency in children of early age in the Russian Federation: fragment of the national program // Practical Medicine. 2017. No. 5. P. 22–28. (In Russian).
3. Zakharova I. N., Vasileva S. V., Dmitrieva Yu. A. et al. Treatment of vitamin D deficiency // Effective pharmacotherapy. 2014. No. 3. P. 38–45. (In Russian).
4. Kazyukova T. V., Kotlukov V. K., Shevchenko N. N., Rusakova V. D. Simptomy prorezyvaniia zubov u mladentsev: sostoianie ili bolezni? // Peditriia. 2013. No. 92. P. 1–5. (In Russian).
5. Baginsky A. L., Buyankina R. G., Kurochkin V. N., Oreshkin I. V. Prevalence and intensity of dental caries in children 6-7 years living in northern Krasnoyarsk territory // Health and Education Millennium. 2016. Vol. 18, No. 4. P. 1–4 (In Russian).
6. Dzhuraeva Sh. F., Sharipov Kh. S. Nekotorye aspekty stomatologicheskogo zdorovia detei i podrostkov // Aktualnye problemy stomatologii i cheliustno-litsevoi khirurgii : Collection of works of the republic scientific practical conference Khudzhand, August 1, 2014. Tajikistan, 2014. P. 94–96. (In Russian).
7. Ikromova G. Dzh. Rasprostranennost zubochelestnykh anomalii sredi detei i podrostkov Respubliki Tadjhikistan : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Dushanbe, 2007. 27 p. (In Russian).
8. Iordanishvili A. K., Soldatova L. N., Pereverzev V. S. et al. Dental caries rate in teenagers residing in a city and rural areas // Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2016. No. 4. P. 40–45. (In Russian).
9. Kiselnikova L. P., Boyarkina E. S., Zueva T. E. et al. Dynamics of caries susceptibility of deciduous and permanent teeth of children aged 3-13 years in Moscow // Pediatric Dentistry and Prophylaxis. 2015. Vol. 14, No. 3. P. 3–7. (In Russian).
10. Borovik T. E. The role of nutrition in vitamin D provision // Practical Medicine. 2017. No. 5. P. 14–18. (In Russian).
11. Vakhlova I. V. Vitamin D provision and evaluation of use preventive doses of vitamin D among infants // Practical Medicine. 2017. No. 5. P. 31–36. (In Russian).
12. Zakirova A. M., Maltsev S. V. Provision of vitamin D for children from the group of medical and social risk // Practical Medicine. 2017. No. 5. P. 36–40. (In Russian).
13. Klimov L. Ya., Zakharova I. N., Kuryaninova V. A. et al. Vitamin D status in children in the south of Russia in the autumn-winter period // Medical Council. 2015. No. 14. P. 14–19. (In Russian).
14. Natsionalnye issledovaniia statusa pitatelnykh mikroelementov v Tadjhikistane 2016. Dushanbe, 2016. 130 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмадзода Мансур Ахмад – соискатель, Научно-клинический институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан.

Курбонова Парвина Грезовна – заведующая кафедрой сестринского дела, Республиканский медицинский колледж, Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: parvinaqurbonova17@mail.ru

Вохидов Абдусалом Вохидович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Медицинский комплекс «Истиклол», Душанбе, Республика Таджикистан.

E-mail: avokhidov@hotmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Mansur A. Akhmadzoda – Candidate, Research and Clinical Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

Parvina G. Kurbonova – Head, Department of Nursing, Republic Medical College, Dushanbe, republic of Tajikistan.

E-mail: parvinaqurbonova17@mail.ru.

Abdusalom V. Vokhidov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Medical Center “Istiklol”, Dushanbe, Republic of Tajikistan.

E-mail: avokhidov@hotmail.com.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ МЕТАЭПИФИЗАРНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ

Н. А. Шолохова^{1,2}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Цель – изучить возможности метода магнитно-резонансной томографии при острых поражениях эпифизов и метафизов костей у детей старше года и подростков. **Материал и методы.** Проведен анализ данных лучевых исследований 76 экстренно обратившихся пациентов с острым гематогенным остеомиелитом. Возрастной состав группы исследования – от 1 года до 17 лет с преобладанием мальчиков в возрасте 12–18 лет (70 %). **Результаты.** Ранний период остеомиелитического процесса характеризовался рентгенонегативной диагностической стадией по причине отсутствия деструктивных изменений костной ткани. У 93,4 % (63/76) детей с подтвержденным диагнозом острого воспалительного заболевания на первичных рентгенограммах не были выявлены признаки деструкции. Ультразвуковое исследование показало диагностическую эффективность в отношении мягкотканых изменений и патологии структур сустава, предоставляя косвенную информацию. Магнитно-резонансная томография на ранних стадиях воспалительного процесса в полной мере (76/76; 100 %) позволила визуализировать интрамедуллярные изменения в виде трабекулярного отека костного мозга, утолщения надкостницы (73/76; 96,1 %) и изменения параоссальных мягких тканей (75/76; 98,7 %) уже на 3–5 день заболевания. В 92,1 % случаев были выявлены признаки синовита, в то время как ультразвуковое исследование предоставляло информацию в 78,9 % случаев.

Ключевые слова: рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Шифр специальности: 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Автор для переписки: Шолохова Наталия Александровна, e-mail: sholohova@bk.ru

MAGNETIC RESONANCE SEMIOTICS IN INFLAMMATORY LESIONS OF THE METAPHYSICAL ZONE IN CHILDREN

N. A. Sholokhova^{1,2}

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia

The study aims to analyze the possibilities of the magnetic resonance imaging method in acute lesions of the epiphyses and metaphyses of bones in children over one year old and adolescents. **Material and methods.** In the course of the study, the analysis of the radiography studies data of 76 urgently applied patients with acute hematogenous osteomyelitis was carried out. The age of the patients ranged from 1 to 17 years old, with predominance of male patients of 12-18 years old (70 %). **Results.** The early period of osteomyelitis process was characterized with X-ray negative diagnostic stage due to the absence of destructive changes in the bone tissue. No signs of destruction were found during the first X-ray in 93.4 % (63/76) children with confirmed diagnosis of acute inflammatory disease. The ultrasound imaging study has shown the diagnostic efficiency in relation with soft tissue and pathology of joint structures, providing indirect information about the bone pathology. Magnetic resonance imaging, performed at the early stage of inflammatory process, fully (76/76; 100 %) allowed to visualize intramedullary changes such as trabecular edema of the bone marrow, periosteal thickening (73/76, 96.1 %) and changes of the paraosseous soft tissues (75/76; 98.7 %). These changes were determined on the 3-5th day of the disease. The signs of synovitis were determined by magnetic resonance imaging, whilst ultrasound imaging provided information in 78.9 % of cases.

Keywords: radiography, magnetic resonance imaging, computed tomography.

Code: 14.01.13 Radiology and Radiation Therapy.

Corresponding Author: Nataliya A. Sholokhova, e-mail: sholohova@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания костной ткани в детском возрасте имеют свои особенности, среди которых несовершенный иммунитет пациента, преобладание острых форм и благоприятный прогноз при своевременном лечении [1–2].

При выборе тактики при остеомиелите (ОМ) врач-педиатр опирается в первую очередь на результаты диагностических исследований, так как патоморфические и клинические признаки различных форм остеомиелита отсутствуют [3–4]. У детей в большинстве случаев патологический процесс локализуется в метаэпифизарной зоне [5]. Такая особенность обусловлена анатомо-физиологическими особенностями: зона роста кости имеет активное кровоснабжение и большой процент формирующихся структурных элементов.

При поздней диагностике воспалительного процесса, локализуемого в метаэпифизе кости, увеличивается риск поражения зоны роста и эпифиза кости, что влечет серьезные последствия [6]. Предотвращение инвалидизирующих осложнений обуславливает необходимость изучения возможностей современных методов лучевой диагностики при воспалительных процессах костной ткани. Анализ данных позволяет делать выводы о возможностях стандартной рентгенографии, цифрового томосинтеза, мультисрезовой компьютерной томографии [4, 7]. Однако эти методы и методики обладают той или иной степенью ионизирующего излучения, что необходимо учитывать при работе с детьми [8].

Данный факт определяет актуальность детального изучения возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) при заболеваниях, сопровождающихся поражением метафиза и эпифиза кости.

Цель – изучить возможности метода магнитно-резонансной томографии при острых поражениях эпифизов и метафизов костей у детей и подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол от 26.09.2019).

Информированное согласие родителей или законных представителей утверждено в соответствии с дизайном исследования и законодательными основами.

Определены группы исследования: дети и подростки с острыми воспалительными заболеваниями, локализующимися в метаэпифизарной зоне кости.

Проведен ретроспективный анализ данных лучевых исследований экстренно обратившихся в клинику 76 детей, которым был установлен диагноз «острый гематогенный остеомиелит» (ОГО). Возраст пациентов – от 1 года до 17 лет 11 месяцев с преобладанием мальчиков в возрасте 12–18 лет (70 %). Поражение верхней конечности имело место у 32 % детей, нижней конечности – у 68 %. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография и МРТ области поражения. Компьютерная томография (КТ) выполнена 16 детям с мультифокальной формой заболевания.

При первичном обращении выполнялась стандартная рентгенография области предполагаемого поражения в стандартных проекциях. Рентгенографические и ультразвуковые исследования проводились в условиях приемного отделения. УЗИ выполнялось на аппарате премиум-класса Voluson E-8. Сканирование метаэпифизарных областей произведено по стандартным методикам, исследование каждого сустава выполнялось из продольных и поперечных доступов. Обязательно обследован контрлатеральный сустав.

Рентгенография заинтересованной области и прилежащего сустава (суставов) выполнена на аппарате FDR AcSelerete Fujifilm.

МРТ производилась на магнитно-резонансном томографе Excelart Vantage Atlas-X (Toshiba). Сканирование областей проведено по отработанным методикам с применением анестезиологического пособия у детей до 5–6 лет. Контрастное усиление – гадолиний содержащими препаратами (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка Б., 13 лет:

а – рентгенограмма коленного сустава, признаков деструктивного процесса не выявлено;
б, в – МРТ через сутки: зона локального гиперинтенсивного сигнала медиального отдела метаэпифиза как проявление трабекулярного отека костного мозга
 (предположительный диагноз «первично-хронический остеомиелит» верифицирован морфологически)

Статистическое сравнение результатов проводилось путем проверки гипотез при помощи теста

хи-квадрат для трех пропорций. Пропорция – отношение количества пациентов с выявленным признаком

к числу всех пациентов с данной нозологией. Нулевая гипотеза – пропорции для всех трех нозологий равны, альтернатива – хотя бы одна пропорция отличается. Результаты показаны в виде р-значения с поправкой на множественную проверку гипотез по методу Бонферрони – Холма. При р-значении меньше выбранного уровня значимости (0,05) нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативы на этом уровне значимости, т. е. такой признак выявляется по-разному при разных нозологиях [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент обращения при УЗИ выявлялись изменения структур сустава и окружающих мягких тканей. Выпот в суставе имел место у 43 детей, что составило 57 % обследованных, в то время как изменение параартикулярных мягких тканей отмечено у большего количества пациентов (57/76; 75 %). Стандартная рентгенография зоны интереса с захватом смежного сустава в большинстве случаев выявляла косвенные признаки воспалительного процесса в виде регионарного остеопороза (43/76; 75,0 %) и изменения зоны роста (69/76; 92 %). Гораздо реже на ранней стадии процесса визу-

ализирована периостальная реакция (15/76; 19,7 %). При длительности анамнеза более 10 дней метод позволял выявить деструкцию костной ткани метаэпифизарной области (5/76; 6,6 %). Такие признаки воспалительного процесса костной ткани, как свищевые ходы, выявлялись только у 4 пациентов (5,3 %), в то же время наличие секвестров на ранней стадии процесса не было заподозрено ни в одном случае. Вышеперечисленные изменения в совокупности с клинико-лабораторными отклонениями определяли показания к выполнению МРТ.

При магнитно-резонансной томографии визуализировано наибольшее количество семиотических признаков воспалительного процесса в острой стадии заболевания. Наиболее часто встречающимися из них были: трабекулярный отек костного мозга (61/61; 100 %), изменение параоссальных мягких тканей с наличием экстраоссального компонента (61/61; 100 %) и реакция надкостницы (57/61; 88 %) (рис. 1).

Подробный анализ диагностической точности методов лучевой диагностики на ранних стадиях острого гематогенного остеомиелита представлен в таблице.

Таблица

Диагностическая точность методов лучевой диагностики при определении ранних признаков острого гематогенного остеомиелита

Выявляемый признак / %	УЗИ 1	Ргр 2	КТ 3	МРТ 4	p < 0,05
Деструкция кости	0	6,6	96,9	90,8	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Изменение кортикального слоя	0	7,9	72,9	61,3	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Остеопороз	0	75,0	32,9	11	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4
Изменение формы эпифиза и метафиза	0	0	92,9	49,2	1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Изменение зоны роста	0	72,1	91,7	96,1	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 3–4
Трабекулярный отек костного мозга	0	0	0	100	1–4; 2–4; 3–4
Изменение костномозгового канала	0	7,9	32,9	93,4	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Периостальная реакция	48,7	19,7	32,9	96,1	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Экстраоссальный компонент	77,6	0	21,1	98,7	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
Изменение параоссальных мягких тканей	75,0	14,5	21,1	98,7	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4

Поднадкостничное скопление (абсцесс)	10,5	0	7,9	82,9	1-2; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4
Изменение структур сустава (синовит)	78,9	0	0	92,1	1-2; 1-3; 1-4; 2-4; 3-4
Выпот в суставе	57,9	0	22,4	92,1	1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4
Секвестры	3,9	0	55,3	47,4	1-2; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4
Свищевые ходы	26,3	5,3	31,3	56,6	1-2; 1-3; 1-4; 2-4; 3-4

Примечание: статистически значимые различия между группами при $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний период остеомиелитического процесса характеризуется рентгенонегативной диагностической стадией по причине отсутствия деструктивных изменений костной ткани. У 93,4 % (63/76) детей с подтвержденным диагнозом острого воспалительного заболевания при первичном рентгеновском исследовании не были выявлены признаки костной патологии.

УЗИ позволило визуализировать мягкотканые изменения и вовлечение структур сустава, предоставляя косвенную информацию о воспалительном процессе костной ткани. Магнитно-резонансная томография на ранних стадиях острого гематогенного остеомиелита со статистически значимыми различиями позволила визуализировать интарамедулярные изменения в виде трабекулярного отека костного мозга (76/76; 100 %; $p < 0,05$), утолщения надкостницы (73/76; 96,1 %; $p < 0,05$) и патологию параоссальных мягких тканей (75/76; 98,7 %; $p < 0,05$) уже на 3–5 день заболевания. Таким образом, МРТ является наиболее

специфичной методикой для выявления острого воспалительного процесса и дает лучшую визуализацию изменений костного мозга на начальных этапах, позволяет выявить локализацию патологического очага и изменения в окружающих мягких тканях.

Отдельно необходимо отметить преимущества МРТ в визуализации внутрисуставных изменений, например синовита. Данный признак был выявлен на МРТ в 92,1 % случаев ($p < 0,05$), в то время как УЗИ предоставляло информацию только в 78,9 % исследований.

Компьютерная томография выполнялась при отрицательной клинико-рентгенологической динамике и на этапах предоперационного планирования у пациентов с мультифокальной формой заболевания.

Применение магнитно-резонансной томографии в значительной степени позволило уменьшить ложноотрицательные результаты рентгенографии на ранних стадиях заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ольхова Е. Б., Шолохова Н. А., Жусмаитов С. В. Эхография в дифференциальной диагностике эпифизарных поражений у новорожденных // Детская хирургия. 2019. Т. 23, № 1S3. Р. 49.
2. Румянцева Г. Н., Горшков А. Ю., Сергеечев С. П., Михайлова С. И. Острый метаэпифизарный остеомиелит у детей раннего возраста, особенности течения заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 41.
3. Шолохова Н. А., Ганиева А. М., Лежнев Д. А. Современное состояние вопроса комплексной лучевой диагностики лучевой диагностики у детей и подростков // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4. Р. 8–13.
4. Lindsay A. J. et al. Extended field of view magnetic resonance imaging for suspected osteomyelitis in very young children: is it useful? // *Pediatr Radiol*. 2019. Vol. 49, Is. 3. P. 379–386.

REFERENCES

1. Olkhova E. B., Sholokhova N. A., Zhusmaitov S. V. Ekhographiia v differentsialnoi diagnostike epifizarnykh porazhenii u novorozhdennykh // *Detskaia khirurgiia*. 2019. Vol. 23, No. 1S3. P. 49. (In Russian).
2. Rumyantseva G. N., Gorshkov A. Yu., Sergeechev S. P., Mikhailova S. I. Acute metaepiphyseal osteomyelitis at children of early age, feature of a current and diagnostics // *Modern problems of science and education*. 2017. No. 4. P. 41. (In Russian).
3. Sholokhova N. A., Ganieva A. M., Lezhnev D. A. Current state of complex radiology issue of osteomyelitis in children and adolescents // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2019. No. 4. P. 8–13. (In Russian).
4. Lindsay A. J. et al. Extended field of view magnetic resonance imaging for suspected osteomyelitis in very young children: is it useful? // *Pediatr Radiol*. 2019. Vol. 49, Is. 3. P. 379–386.

5. Kasalak Ö. et al. Diagnostic value of MRI signs in differentiating Ewing sarcoma from osteomyelitis // *Acta radiol.* 2019. Vol. 60, Is. 2. P. 204–212.
6. Manz N. et al. Evaluation of the current use of imaging modalities and pathogen detection in children with acute osteomyelitis and septic arthritis // *Eur J Pediatr.* 2018. Vol. 177, Is. 7. P. 1071–1080.
7. Chan B. Y. et al. MR imaging of pediatric bone marrow // *Radiographics.* 2016. Vol. 36, Is. 6. P. 1911–1930.
8. Балонов М. И., Голиков В. Ю., Водоватов А. В. Научные основы радиационной защиты в современной медицине. Лучевая диагностика / под ред. профессора М. И. Балонова. СПб. : НИИРГ имени проф. П. В. Рамзаева, 2019. 320 с.
9. Жаворонков Л. П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Обнинск. 2012. 87 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шолохова Наталия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ; заведующая отделением лучевой диагностики, Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

E-mail: sholohova@bk.ru

ABOUT THE AUTHOR

Nataliya A. Sholokhova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Radiology Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head, Radiology Department, Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia.

E-mail: sholohova@bk.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРОЦЕССЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Л. Д. Белоцерковцева^{1,2}, Л. В. Коваленко¹, И. Г. Конарева^{1,2}, В. А. Стародумова²

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

Цель – провести анализ особенностей кольпоскопической картины и выполнения биопсии шейки матки в процессе прегравидарной подготовки. **Материал и методы.** Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов в базах данных PubMed и eLibrary. Глубина поиска – 10 лет. Поиск проведен по следующим ключевым словам: атипичное поражение многослойного плоского эпителия высокой степени, петлевая эксцизия шейки матки, вирус папилломы человека, аллокин-альфа лиофилизат. Проведено обследование 44 пациенток с папилломавирусной инфекцией с аномальной кольпоскопической картиной, соответствующей легкой и тяжелой степеням поражения многослойного плоского эпителия, планирующих наступление беременности (в том числе с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий). **Результаты.** В 33 случаях (75 %) биопсия шейки матки проводилась впервые в жизни; 11 пациенткам (25 %) ограниченная биопсия шейки матки проведена повторно, не позднее чем за 3 месяца до проведения исследования. После проведения петлевой эксцизионной биопсии шейки матки в сочетании с применением иммуномодулятора у всех пациенток выявлено поражение многослойного плоского эпителия тяжелой степени. При контрольном тестировании через 3 месяца отмечен высокий уровень элиминации вируса папилломы человека, что при отрицательном крае резекции позволило продолжить подготовку к наступлению беременности, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (при необходимости).

Ключевые слова: атипичное поражение многослойного плоского эпителия высокой степени, петлевая эксцизия шейки матки, вирус папилломы человека, аллокин-альфа лиофилизат.

Шифр специальности: 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Конарева Ирина Геннадьевна, e-mail: i.konareva@bk.ru

CERVICAL BIOPSY PERFORMANCE SPECIFICS DURING PRECONCEPTION CARE

L. D. Belotserkovtseva^{1,2}, L. V. Kovalenko¹, I. G. Konareva^{1,2}, V. A. Starodumova²

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia

The study aims to analyze the features of the colposcopic picture and performance of the cervical biopsy during preconception care. **Material and methods.** In the course of the study, the literature of domestic and foreign authors was studied from PubMed and eLibrary. The search depth is 10 years. The search was carried out using the following keywords: severe atypical lesion of stratified squamous epithelium, cervix loop excision, human papillomavirus, allokina alpha lyophilisate. In the course of the study, 44 patients, who are planning pregnancy (inter alia, assisted reproductive technologies application), with abnormal colposcopic picture corresponding mild and severe lesions of stratified squamous epithelium, have been examined. **Results.** The cervical biopsy was performed for the first time in life in 33 patients (75 %); 11 patients (25 %) previously had partial cervical biopsy, which had been performed 3 or more months before the study was carried out. Cervix loop excisional biopsy in combination with immune modulatory drugs use revealed severe lesions of stratified squamous epithelium in all patients. Control tests performed 3 months later determined a high level of human papillomavirus elimination. The above results in combination with negative resection margin allow proceeding with pregnancy planning, including assisted reproductive technologies application (if needed).

Keywords: severe atypical lesion of stratified squamous epithelium, cervix loop excision, human papillomavirus, allokina alpha lyophilisate.

Code: 14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Irina G. Konareva, e-mail: i.konareva@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Выявляемость рака шейки матки на уровне цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) III в Российской Федерации составляет 25,5 %, что гораздо ниже показателей стран Европы и США. Более 40 % случаев инвазивного рака шейки матки выявляется спустя 1–2 года после родов. Это означает, что возможности диагностики и лечения были упущены перед наступлением беременности [1].

В настоящее время ключ к решению вопроса снижения уровня репродуктивных потерь лежит в плоскости прегравидарной подготовки с целью своевременной диагностики и лечения неопластических и предраковых состояний шейки матки [2–3]. Danielle Panelli и соавт. [4] в своем исследовании отмечают, что пациентки, перенесшие до наступления беременности петлевую эксцизию шейки матки по поводу неопластических и предраковых заболеваний, несмотря на нормальную длину цервикального канала в период беременности, составляют группу повышенного риска по невынашиванию. Однако неблагоприятных исходов беременности для матери и плода ими не отмечено.

Риск малигнизации тканей шейки матки прежде всего связан с присутствием в ткани шейки матки вирусов папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ высококанцерогенного риска обнаруживают в 96,4–99,7 % образцов опухолевой ткани шейки матки [5–7]. Только два типа ВПЧ – 16 и 18 в совокупности – ответственны более чем за 70 % случаев рака шейки матки, в результате их персистенции инициируется канцерогенез [7–8].

При выявлении ЦИН III и рака шейки матки наибольшей чувствительностью диагностики обладает ДНК с определением ВПЧ высокого канцерогенного риска, а в случае комбинации с проведением кольпоскопии чувствительность достигает 100 % [9].

Патоморфологический метод исследования является «золотым стандартом» диагностики предрака и рака шейки матки. Патоморфологический метод исследования дает возможность получения информации не только о клеточном составе и структуре эпителиального пласта, но и о целостности базальной мембраны, структуре и клеточных элементах подлежащих тканей. Точность патоморфологического метода диагностики составляет 98,3 %. Выбор способа получения образца ткани зависит от степени тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки [10–12]. Патоморфологическое исследование завершает диагностику состояния эпителия экзо- и экзоцервикса [12–13].

Многочисленные авторы единодушны во мнении, что комбинированная иммунотерапия в сочетании с радиоволновой хирургией показана пациенткам с персистирующей ВПЧ-инфекцией, имеющим интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, положительный количественный тест на ВПЧ. Лечение аллокин-альфа лиофилизатом может быть эффективно в предоперационной подготовке больных ЦИН II-II или раком шейки матки 0 ст. перед процедурой эксцизии зоны трансформации или конизации и приводит к снижению вирусной нагрузки ВПЧ у большинства больных. Уменьшение вирусной нагрузки является отражением лечебного действия на продуктивную папилломавирусную инфекцию, инициирующую, сопровождающую и поддерживающую ЦИН. Применение препарата является обоснованным с целью

уменьшения вирусной нагрузки, индукции элиминации вируса у больных с папилломавирусной инфекцией и ЦИН легкой степени [2, 14].

По данным Н. А. Татаровой и соавт. [15], сочетание папилломавирусной инфекции с кольпоскопическими и/или цитологическими и морфологическими изменениями на цервиксе требует активной лечебной тактики, которая потенциально является резервом снижения репродуктивных потерь при проведении вспомогательных репродуктивных технологий.

Пациенткам с зоной трансформации (ЗТ) 3-го типа при наличии аномальной кольпоскопической картины показано проведение петлевой диагностической эксцизии. У пациенток же с ЗТ 1-го типа допустимо выполнение кольпоскопически направленной мультифокусной биопсии. При наличии в биоптате поражения многослойного плоского эпителия легкой степени (LSIL по классификации Бетесда) рекомендуется кольпоскопический и биопсийный контроль зоны трансформации, противовоспалительное лечение [3]. Однако при наличии обширных ЗТ 1-го типа и кольпоскопической картине, соответствующей LSIL, мультифокусная биопсия в 25 % дает ложноотрицательный результат. Соответственно, для получения качественной диагностики необходимо выполнить биопсию таким образом, чтобы провести патоморфологическое исследование всей зоны трансформации с фрагментом нижней трети цервикального канала высотой 0,5–0,7 см путем петлевой диагностической эксцизии шейки матки [1].

Таким образом, если при ведении пациенток с LSIL в ограниченном биоптате в пределах зоны трансформации в ходе последующего биопсийного контроля через 3–6–9 месяцев в биоптатах выявляется тяжелое поражение плоского и/или железистого эпителия шейки (HSIL/AGS), то имеет место факт запоздалой диагностики предраковых заболеваний и наступление беременности является противопоказанным до периода полного излечения.

Цель – проведение анализа способа выполнения биопсийных обследований шейки матки у пациенток с папилломавирусной инфекцией при планировании беременности, в том числе и методом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 44 пациентки, планирующие наступление беременности, в том числе и методом ВРТ, с наличием аномальной кольпоскопической картины. Из них в 11 случаях ранее (не позднее 3 месяцев до момента нашего обследования) была выполнена первичная точечная биопсия и диагностирована ЦИН I в ограниченном биоптате.

Идентификация ВПЧ 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59 в эндоцервикальных образцах проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по общепринятой методике.

Кольпоскопическое исследование выполнялось с помощью кольпоскопа Liesegang при 7,5*15*30-кратном увеличении стандартным методом. Интерпретация результатов кольпоскопического исследования проводилась на основании Единой Международной классификации кольпоскопических терминов, принятой на Всемирном конгрессе по кольпоскопии в 2011 г. в Рио-де-Жанейро.

В ходе проведения кольпоскопического исследования определялся объем биопсийного обследо-

вания на основании типа зоны трансформации, ее площади, характера поражения желез, степени выраженности поражения и полиморфизма кольпоскопических признаков. Забор материала проводился специальными вольфрамовыми петлями, прилагаемыми к прибору «Сургитрон». Забор образцов проводился с письменного добровольного информированного согласия пациентки под местной анестезией. После взятия биоптата ложе эксцизии осматривалось с помощью кольпоскопа, при необходимости проводился дополнительный забор материала (рис. 1). У всех пациенток после проведения диагностической петлевой эксцизии был взят материал из цервикального канала на цитологию. Выскабливание цервикального канала после взятия биоптата и направление соскоба на патоморфологическое исследование проводились при подозрении на эндоцервикальную карциному.

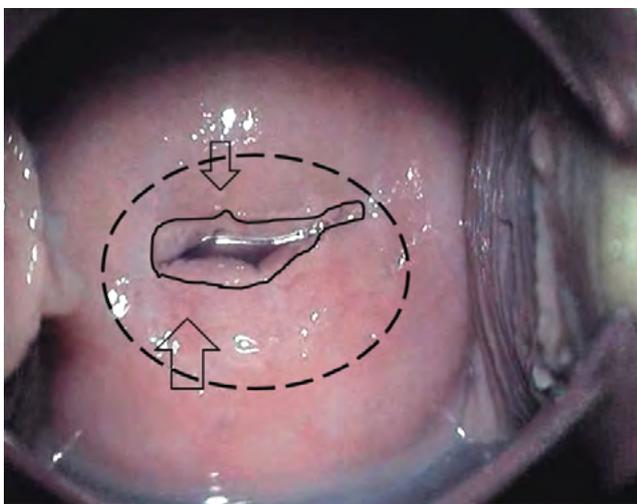


Рис. 1. Атипичная зона трансформации 1-го типа. Поражение многослойного плоского эпителия тяжелой степени – открытые протоки желез с ацетобелым ободком

Морфологическое изучение биоптатов шейки матки и соскобов цервикального канала проведено стандартным методом. Взятые для исследования фрагменты ткани шейки матки фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального забуференного формалина, подвергали парафиновой проводке с последующей микротомией парафиновых блоков. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) проводилось по стандартной методике на депарафинированных срезах с блоков тканей шейки матки с использованием антител к p16ink4 α (использовали фирменный набор CINtec histology kit, Ventana Medical Systems, Inc. Roche, USA) и к Ki67 (клон MIB1, мышиное, готовое к применению, производство Dako, демаскировка в цитратном буфере pH = 6,0). При ИГХ-реакции использовался непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод. Окраска проводилась диаминобензидином и гематоксилином. Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Olympus (Япония). Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма). Положительный гистологический статус CINtec определяется как диффузное, непрерывное окрашивание клеток базального и пара-базального слоев цервикального плоского эпителия, с окрашиванием или без окрашивания промежуточ-

ных и/или поверхностных клеточных слоев любой интенсивности. Для оценки пролиферативной активности опухоли подсчитывали количество Ki67 положительных клеток на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki67 определяли по формуле:

ПА = число Ki67 положительных клеток \times 100 / общее количество клеток.

Кольпоскопическое и биопсийное обследования проводились с 6 по 10 день менструального цикла. Перед выполнением биопсии шейки матки всем пациенткам назначался аллокин-альфа лиофилизат 1 мг с последующим приготвлением и подкожным введением через 48 ч № 6 таким образом, чтобы обследование проводилось на 2-ю или 3-ю инъекцию препарата.

На проведение исследования получено согласие этического комитета Сургутского государственного университета. Исследование одобрено администрацией медицинской организации.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Распределение всех качественных и количественных признаков было отличным от нормального. Были применены непараметрические методы оценки выявленных результатов. При описании качественных данных использовался критерий Фишера для оценки значимости различия дисперсий двух случайных выборок. Различия между группами исследования по критерию Фишера (ϕ) считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе количественных признаков данные представлены в виде Me – медиана (Q25; Q75).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток был сопоставим в обеих группах и составил 32,0 (25,7–42,5) года. Начало половой жизни соответствует 17,6 (14,0–21,4) года, число половых партнеров равнялось 2,6 (2,0–3,6). Регулярной половой жизнью жили все обследованные. Среднее число беременностей на одну женщину составило 1,6 (1,0–4,0), в том числе из них закончились родами 1,05 (1,0–1,05), абортми – 1,0 (1,0–2,0), внематочными беременностями – 1,1 (1,0–2,0) беременностей. Попытки применения ВРТ зафиксированы у 24 (54,5 %) обследованных. Длительность периода бесплодия на момент обращения составила в среднем 4,6 (2,0–11,5) года.

Из перенесенных ранее инфекций, передаваемых половым путем, отмечены: хламидийная инфекция – в 4,5 % (2), трихомонадная – в 9,1 % (4) случаев, кандидозная – у 25,0 % (11) обследованных, сифилис – у 2,2 % (1), микоплазменная инфекция – у 20,4 % (9), уреоплазменная – у 18,1 % (8), бактериальный вагиноз – у 20,4 % (9) женщин.

При изучении анамнеза в части перенесенных заболеваний шейки матки установлено, что у 11 (25,0 %) пациенток уже установлен диагноз ЦИН I по данным биопсийного обследования, выполненного в сроки не позднее 3 месяцев до момента настоящего обследования. В 33 (75,0 %) случаях биопсийное обследование предстояло пациенткам впервые. Таким образом, все обследованные были распределены на две группы: группа I включала пациенток, которым ранее проводилось биопсийное обследование за 3 месяца до включения в исследование, группа II состояла из пациенток, которым биопсия шейки матки выполнялась впервые в жизни.

Данные цитологического исследования в 2 случаях (4,5 %) соответствовали поражению многослойного плоского эпителия тяжелой степени (HSIL), в 1 случае (2,2 %) выявлены атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS), в 41 случае (93,1 %) зафиксировано отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM).

Все пациентки имели положительный результат ВПЧ-тестирования с высоким уровнем вирусной нагрузки.

Кольпоскопическая картина в обеих группах исследования характеризуется различной степенью атипии (табл. 1).

Таблица 1

Данные кольпоскопического обследования

	Группа I (n = 11)		Группа II (n = 33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Тип зоны трансформации 1	5	45,4	14	42,4
Тип зоны трансформации 2	1	11,1	3	9,0
Тип зоны трансформации 3	3*	27,2	26	48,4
LSIL (Н-ПИП)	9*	81,8	15	45,5
HSIL (В-ПИП)	3	27,2	18	54,5

Примечание: * – различия между группами исследования статистически значимы при $p < 0,05$.

В обеих группах исследования присутствовали все варианты типов зоны трансформации. Для группы I характерно преимущественно наличие зоны трансформации 1-го типа (45,4 %), чем, видимо, и обусловлено взятие ограниченной биопсии. При этом HSIL зарегистрировано в 27,2 % случаев. В группе II тип зоны

трансформации 1 отмечен в 42,4 % случаев, тип зоны трансформации 3 выявлен в 48,4 % случаев (рис. 1), HSIL отмечено в 54,5 % наблюдений.

Для обеих групп характерен полиморфизм вариантов атипичного эпителия в зоне трансформации (табл. 2).

Таблица 2

Варианты кольпоскопических картин

Признаки	Группа I (n = 11)		Группа II (n = 33)	
	абс	%	абс	%
Нежный ацетобелый эпителий	11	42,3	33	50,0
Нежная мозаика	4	15,3	11	16,6
Нежная пунктация	5	19,2 *	6	9,0
Плотный ацетобелый эпителий	3	11,5	6	9,0
Ацетобелый ободок вокруг открытых желез	3	11,5	7	10,6
Поражение внутри поражения	-		1	1,5
Грубая мозаика	-		2	3,0
Всего	26	100	66	100
1 вариант атипичного эпителия в ЗТ	6	54,5	15	45,4
2 и более вариантов атипичного эпителия в ЗТ	5	45	18	54,6

Примечание: * – различия между группами исследования статистически значимы при $p < 0,05$.

Среди вариантов атипичного эпителия нежный ацетобелый эпителий встречался в обеих группах с частотой 42,3 и 50,0 % соответственно и присутствовал

в каждом случае. На наличие железистого поражения указывало наличие ацетобелого ободка вокруг открытых желез (11,5 и 10,6 %) (рис. 1). Признак «пораже-

ние внутри поражения» зарегистрирован в 1 случае (1,5 %) в группе II. В равных долях в обеих группах зарегистрировано наличие 1 варианта атипичного эпителия (54,5 и 45,4 %) и 2 и более вариантов атипичного эпителия в пределах одной зоны трансформации (45,5 и 54,6 %).

При обосновании выбора способа выполнения биопсии (а именно петлевой эксцизии) мы руководствовались следующими факторами: типом зоны трансформации, заключением цитологического исследования, выполненного ранее, многообразием вариантов атипичного эпителия в пределах одной зоны трансформации, невозможностью полностью исключить поражение эндоцервикальных крипт. С учетом сказанного взятие биоптата выполнено радиохирургической петлей на высоту 5–7 мм. По необходимости в 45 % случаев точно был выполнен дополнительный гемостаз. Края резекции осмотрены на предмет наличия поражения. Взятые образцы на цитологическое и патоморфологическое исследования. Всем пациенткам рекомендован половой покой на 6 недель, наружная гигиена.

Все результаты патоморфологического исследования соответствовали HSIL / CIN III. В 5 случаях (45,5 %) в группе I и 13 случаях (39,3 %) в группе II был отмечен отрицательный край резекции после проведенной с диагностической целью петлевой эксцизии шейки матки.

На рис. 2–3 представлены результаты патоморфологического исследования, в том числе и иммуногистохимического исследования, верифицирующие изменения на кольпограмме.

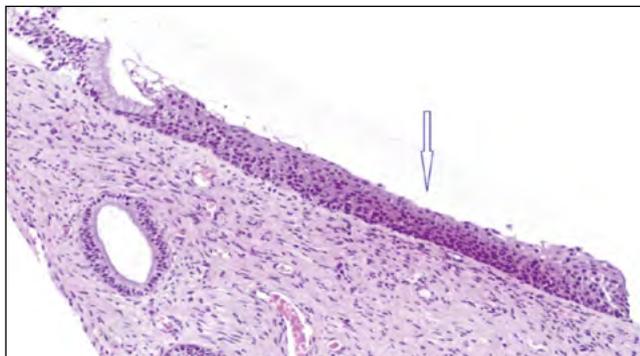


Рис. 2. Атипия эпителия у эндоцервикального края, ГЭ, х40

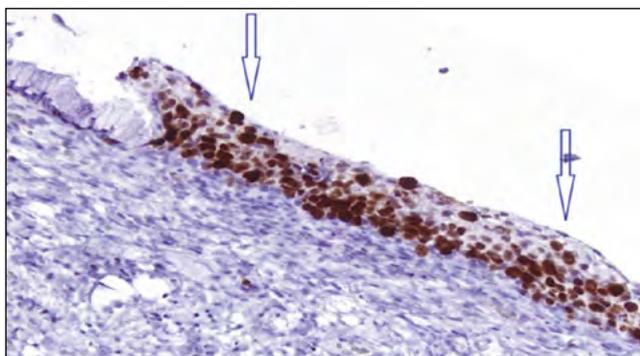


Рис. 3. Ki67 – пролиферация клеток верхних слоев эпителия

Иммуногистохимическая реакция с маркерами p16 и Ki67 свидетельствует о ярко выраженной экспрессии вышеуказанных маркеров, что соответствует

тяжелому поражению эпителиальных структур шейки матки в зоне трансформации. Несмотря на наличие зоны трансформации 1-го типа и отсутствие значительной площади поражения эктоцервикса (единичные открытые протоки желез с ободками ацетобелого эпителия), высокоатипичное поражение располагается в глубине эндоцервикальных крипт. На рис. 3–4 представлена верификация поражения с кольпограммы 1: зона трансформации 3-го типа, плотный ацетобелый эпителий, «уходящий» в цервикальный канал, атипия покровного эпителия (рис. 2) и более тяжелое поражение эндоцервикса (рис. 3), а также ярко выраженная экспрессия маркеров p16 и Ki67 (рис. 4).

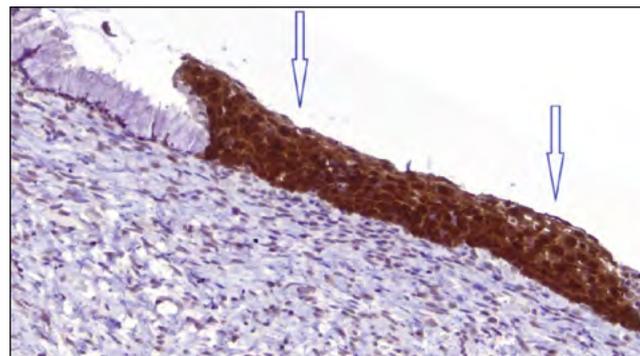


Рис. 4. p16 непрерывное окрашивание трансформированного эпителия на всю толщу пласта

В 3 случаях в группе I (11,5 %) и 6 случаях в группе II (9,0 %) цитogramмы, полученные из вышележащего участка цервикального канала, соответствовали HSIL. Все пациентки консультированы онкологом. Лица с отрицательным краем резекции продолжили наблюдение в условиях кабинета патологии шейки матки после консультации с онкологом. Пациентки с положительным краем резекции продолжили лечение в условиях онкологического отделения. Им была выполнена конизация шейки матки с последующим патоморфологическим исследованием послеоперационного материала. В 5 случаях (45,5 %) в группе I край резекции был отрицательным, послеоперационный материал соответствовал HSIL / ЦИН III. При цитологическом, кольпоскопическом, ВПЧ-тест контроле через 3–6–12 месяцев атипических изменений эпителия не зарегистрировано, ВПЧ-тест отрицательный. Пациентки продолжили подготовку к наступлению беременности. В 1 случае ВПЧ-тест через 6 месяцев – положительный, цитogramма из цервикального канала через 3 и 6 месяцев соответствует HSIL, кольпоскопия после конизации соответствует оригинальному эпителию при зоне трансформации 1-го типа. Выполнена реконизация в условиях онкологического отделения. На момент исследования дано заключение о том, что наступление беременности противопоказано в связи с высоким риском прогрессирования процесса.

В группе II в 20 случаях (60,6 %) край резекции после выполненной конизации шейки матки был отрицательным. Данные патоморфологического исследования послеоперационного материала в 8 случаях (24,2 %) соответствовали HSIL / ЦИН III, в 5 случаях – HSIL / ЦИН II (15,1 %), в 7 случаях – LSIL / ЦИН I (21,2 %). При цитологическом, кольпоскопическом, ВПЧ-тест контроле через 3–6–12 месяцев атипических изменений эпителия не зарегистрировано, ВПЧ-тест отрица-

тельный. Пациентки продолжили подготовку к наступлению беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что при наличии обширных атипичных зон трансформации 1-го типа, сочетающих несколько типов атипичного эпителия, выполнение петлевой эксцизии на высоту не менее 0,5–0,7 см с целью взятия для последующего патоморфологическо-

го исследования всей зоны трансформации является эффективным. Сочетание петлевой эксцизионной биопсии с иммуномодулирующей терапией позволяет сократить сроки оздоровления эпителия шейки матки с одновременной элиминацией ВПЧ; способствует своевременному выявлению неопластических изменений и рака шейки матки и повышает качество оказания медицинской помощи при планировании беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Бебнева Т. Н. Борьба с ВПЧ: многие грани единой задачи // Комплексная терапия ВПЧ-ассоциированных заболеваний: информационный бюллетень. М., 2018. 12 с.
2. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. М.: StatusPraesensPromedia, 2016. С. 550–551.
3. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М., 2017. 54 с.
4. Panelli D., Wood R., Elias K., Growdon W., Kaimal A., Feldman F., McElrath T. 406: Pregnancy after cervical conization or loop electrosurgical excision procedures: How many is too many? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 218, Is. 1. P. S248–S249. DOI 10.1016/j.ajog.2017.10.342.
5. Jiang Y. M., Chen C. X., Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia // Onco Targets Ther. 2016. Vol. 9. P. 3907–3915. DOI 10.2147/OTT.S108832.
6. Давыдов А. И., Пашков В. М., Оруджова Э. А. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. № 14 (2). С. 44–52.
7. Аляутдина О. С., Синицына О. В. Оптимизация диагностики рака шейки матки // Рос. мед. журнал. 2015. № 21 (6). С. 25–32.
8. Короленкова Л. И., Ермилова В. Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике // Архив патологии. 2011. № 73 (6). С. 33–37.
9. Марочко К. В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки // Клиническая и фундаментальная медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 51–54.
10. Национальное руководство по гинекологии / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.
11. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Eds. C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
12. Короленкова Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
13. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Синицына О. В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных

REFERENCES

1. Radzinsky V. E., Ordiyants I. M., Bebneva T. N. Borba s VPCh: mnogie grani edinoi zadachi // Kompleksnaia terapiia VPCh-assotsirovannykh zabolevanii: informatsionnyi biulleten. Moscow, 2018. 12 p. (In Russian).
2. Rogovskaya S. I., Lipova E. V. Sheika матки, vlagalishche, vulva. Fiziologiya, patologiya, kolposkopiya, esteticheskaya korrektsiya. Moscow: StatusPraesensPromedia, 2016. P. 550–551. (In Russian).
3. Dobrokachestvennye i predrakovyе zabolevaniia sheiki матки s pozitsii profilaktiki raka: klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bolnykh). Moscow, 2017. 54 p. (In Russian).
4. Panelli D., Wood R., Elias K., Growdon W., Kaimal A., Feldman F., McElrath T. 406: Pregnancy after cervical conization or loop electrosurgical excision procedures: How many is too many? // American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 218, Is. 1. P. S248–S249. DOI 10.1016/j.ajog.2017.10.342.
5. Jiang Y. M., Chen C. X., Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia // Onco Targets Ther. 2016. Vol. 9. P. 3907–3915. DOI 10.2147/OTT.S108832.
6. Davydov A. I., Pashkov V. M., Orudzhoва E. A. Treatment and prevention of cervical pathology associated with papillomavirus infection // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2015. No. 14 (2). P. 44–52. (In Russian).
7. Alyautdina O. S., Sinitsyna O. V. Optimizatsiya diagnostiki raka sheiki матки // Ros. med. zhurnal. 2015. No. 21 (6). P. 25–32. (In Russian).
8. Korolenkova L. I., Ermilova V. D. Zona transformatsii sheiki матки kak obekt kantserogenogo deistviia virusov papillomy cheloveka pri vozniknovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike // Arkhiv patologii. 2011. No. 73 (6). P. 33–37. (In Russian).
9. Marochko K. V. Chuvstvitel'nost' metodov issledovaniia v vyavlenii tservikalnoi intraepitelialnoi neoplazii 3 stepeni i raka sheiki матки // Klinicheskaya i fundamental'naya meditsina. 2016. Vol. 1, No. 2. P. 51–54. (In Russian).
10. Natsionalnoe rukovodstvo po ginekologii / Eds. G. M. Savel'eva, G. T. Sukhikh, V. N. Serov, V. E. Radzinsky, I. B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. (In Russian).
11. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Eds. C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
12. Korolenkova L. I. Tservikalnye intraepitelialnye neoplazii i rannie formy raka sheiki матки: kliniko-morfologicheskaya kontsentratsiya tservikal'nogo kantserogeneza. Moscow, 2017. 300 p. (In Russian).
13. Podzolkova N. M., Sozaeva L. G., Sinitsyna O. V. Excision interventions in HPV-associated diseases of the cervix: specificities of preoperative preparation and postoperative

- заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. № 16 (1). С. 46–54.
14. Короленкова Л. И. Снижение вирусной нагрузки, определенной методом гибридного захвата, у больных тяжелыми интраэпителиальными неоплазиями шейки матки как результат эффективной предэксцизионной терапии аллокином-альфа // Акушерство и гинекология. 2012. № 4–2. С. 78–82.
 15. Татарова Н. А., Пустынная Е. А., Миличенко И. В. Оптимизация ведения пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки перед протоколами вспомогательных репродуктивных технологий // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 25. С. 14–23.
- follow-up of patients // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2017. No. 16 (1). P. 46–54. (In Russian).
14. Korolenkova L. I. Effective preexcision allokine-alpha therapy-induced reduction in the viral load determined by the hybrid capture assay in patients with severe cervical intraepithelial neoplasias // Obstetrics and Gynecology. 2012. No. 4–2. P. 78–82. (In Russian).
 15. Tatarova N. A., Pustynnaya E. A., Milichenko I. V. Optimizing Maintenance of Patients with Infectious and Inflammatory as well as Dysplastic Cervical Diseases before Applying Protocols of Assisted Reproductive Technologies // Effektivnaia farmakoterapiia. 2015. No. 25. P. 14–23. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Конарева Ирина Геннадьевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-6829-1946.

E-mail: i.konareva@bk.ru

Стародумова Валентина Анатольевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-8362-0608.

E-mail: starodumovav@list.ru

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: ag_kpc@admsurgut.ru

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

AuthorID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru.

Irina G. Konareva – Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-6829-1946.

E-mail: i.konareva@bk.ru

Valentina A. Starodumova – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-8362-0608.

E-mail: starodumovav@list.ru

ДИРОФИЛЯРИОЗ, МИАЗЫ, ЛЕЙШМАНИОЗ – БУДУЩАЯ ОБЫДЕННАЯ ПРАКТИКА ДЕРМАТОЛОГА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

А. Ю. Родин¹, Р. Н. Волошин²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Волгоград, Россия

² Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Цель – проанализировать распространенность и особенности течения (на примере клинических случаев) некоторых тропических инфекций, нехарактерных для территории Российской Федерации. **Материал и методы.** Проанализированы научные публикации из поисковой системы Google Scholar, а также баз данных eLibrary и CyberLeninka, систематизированы данные о встречаемости и распространенности дирофиляриоза и миазов в России и в мире, а также представлено описание двух клинических случаев. **Результаты.** Изменение климата, а также массовая миграция населения способны привести к расширению исходного ареала тропических инфекций не только на юг России, но и на северные территории.

Ключевые слова: дирофиляриоз, миаз, лейшманиоз, кожные паразитарные заболевания, клинические случаи.

Шифр специальности: 14.01.10 Кожные и венерические болезни.

Автор для переписки: Волошин Руслан Николаевич, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Глобальное потепление на планете в настоящее время уже реальность. По мнению большинства ученых, климат сейчас теплее, чем в любой из периодов за последние тысячелетия, и это не просто очередная стадия климатических циклических изменений. Колоссальный вклад в глобальное потепление вносят антропогенные факторы, в том числе выбросы парниковых газов [1].

По выводам 6-го доклада Межправительственной группы экспертов по изменению климата (МГЭИК) ООН, рост температур на планете (прежде всего за

счет повышения концентрации углекислого газа) за последние 150–170 лет превосходит все значения за двухтысячелетний период. Так, в 2016 г. концентрация углекислого газа в атмосфере впервые преодолела порог в 400 ppm и сейчас достигла 420 ppm [2].

Потепление климата может приводить к изменению животного и растительного разнообразия, исчезновению отдельных видов животных, насекомых и, наоборот, их появлению там, где ранее они не встречались. Так, сокращение биоразнообразия Земли к середине столетия может привести к исчезновению половины всех видов растений [3]. Одновременно из-

DIROFILARIASIS, MYIASIS, LEISHMANIASIS – THE UPCOMING TRIVIAL PRACTICE FOR DERMATHOLOGISTS (CLINICAL CASES)

A. Yu. Rodin¹, R. N. Voloshin²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The study aims to examine the prevalence and peculiarities of flow (according to clinical cases) of some tropical infections, not typical to spread in Russian climate. **Material and methods.** In the course of the study, the scientific literature was analyzed from the search system Google Scholar as well as from the following databases: eLibrary, Cyberleninka. The study arranges science data on occurrence and communication of dirofilariasis and myiasis in Russia and worldwide, presents the description of two clinical cases. **Results.** Climate change as well as a mass migration of population may lead to the expansion of original area of tropical infections not only to the South of Russia but also to its northern territories.

Keywords: dirofilariasis, myiasis, leishmaniasis, skin parasite diseases, clinical cases.

Code: 14.01.10 Skin and Venereal Diseases.

Corresponding Author: Ruslan N. Voloshin, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

за глобальных климатических изменений некоторые виды насекомых «захватывают» новые территории. Например, на Кавказе и в Крыму обнаружены комары – переносчики вирусов денге и чикунгунья. Циркуляция этих вирусов пока не фиксируется, однако при изменении климата не исключено, что эти заболевания могут появиться и в других регионах России. Комары являются переносчиками вируса лихорадки Западного Нила, и зоны заражения этой лихорадкой расширяются. Сначала их регистрировали только в Астраханской области, затем инфекция распространилась на север – вспышки со смертельными исходами появились в Ростовской и Волгоградской областях. Незавозные случаи лихорадки Западного Нила были зафиксированы и в Калужской области [4]. С учетом вышеперечисленного вполне вероятно, особенно для юга России, появление или учащение случаев диагностики различных видов инфекции, несвойственных для наших территорий.

Цель – проанализировать распространенность и особенности течения (на примере клинических случаев) некоторых тропических инфекций, нехарактерных для территории Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы научные публикации из поисковой системы Google Scholar, а также баз данных eLibrary и CyberLeninka, систематизированы данные о встречаемости и распространенности дирофиляриоза и миазов в России и в мире, а также представлено описание двух клинических случаев.

Дирофиляриоз (от лат. *diro, filum* – злая нить) – трансмиссивный зоонозный биогельминтоз, обусловленный паразитированием неполовозрелой самки нематоды рода *Dirofilaria* (чаще *D. repens*) в организме человека, который является случайным тупиковым хозяином. Облигатными дефинитивными хозяевами гельминта являются кошки и собаки, для которых он может быть летальным. Личинки попадают под кожу человека после укуса комара, где развиваются в течение 2–3 месяцев [5]. Через два месяца они становятся неполовозрелыми особями, превращаются в червеобразного гельминта и активно мигрируют в подкожно-жировую клетчатку, коже, в подслизистом слое, поражая прежде всего кожу, глаза, слизистые полости рта; крайне редко – легкие, средостение, яички и т. д. [6]. В большинстве случаев обнаруживается единичная особь, характерной особенностью которой является активная миграция под кожей, сопровождающаяся сильной болью в месте локализации червя.

В последние годы отмечается тенденция к резкому увеличению числа случаев заражения человека. Если первоначально (90-е годы прошлого века) заболевание считалось эндемичным только для отдельных регионов юга России, то сейчас болезнь регистрируется в Саратовской, Самарской, Нижегородской, Московской, Рязанской и др. областях, на Урале, в Башкортостане и т. д. [7]. Так, в России и в странах СНГ за период 1956–1995 гг. инвазия *Dirofilaria* выявлена всего у 91 человека, тогда как за 1996–2001 гг. только в России выявлено 152 случая в 28 регионах, а в 2014 г. – 850 случаев в 42 регионах [8].

Лейшманиоз (синонимы: кожный лейшманиоз Старого Света – болезнь Боровского; кожный лейшманиоз Нового Света – американский кожный лейш-

маниоз; кожно-слизистый лейшманиоз – эспундия; висцеральный лейшманиоз – кала-азар; алеппский фурункул, восточная язва, иерихонская роза, лесная фрамбезия, лихорадка думдум и др.) – трансмиссивное тропическое и субтропическое заболевание человека и животных. Поражены все континенты, кроме Австралии. Ежегодно регистрируется 1 млн новых случаев заражения, от лейшманиоза ежегодно погибают 75 тыс. человек, а риску заболеть лейшманиозом подвергаются 400 млн человек [9–10]. Инфекция вызывается простейшими рода *Leishmania*. Переносчик – самки комаров рода *Phlebotomus*, плодящиеся в трещинах зданий, мусорных и растительных кучах и т. д. Резервуар инфекции – собаки, лисы; в Средней Азии и на юге России – мыши-песчанки, крысы.

В организме человека и других позвоночных лейшмании существуют в неподвижной стадии, в кишечнике переносчика – в жгутиковой. При укусе зараженных млекопитающих лейшмании попадают в кишечник комаров, где начинают размножаться, затем комары (в ночное время) кусают людей (открытые участки кожи – лицо, руки, туловище). Размножаются лейшмании в протоплазме клеток ретикулоэндотелиальной системы человека. Патологический процесс первично начинается в коже на месте внедрения возбудителя, в результате чего развивается инфекционная гранулема (лейшманиома) [11, 12].

Миазы – заболевания кожи в странах с жарким климатом, вызываемые проникновением и паразитированием в ней личинок некоторых видов мух [13]:

1. Африканские личинки – активно проникают в кожу стоп, кистей и т. д. при контакте кожи с песком, почвой.

2. Южноафриканские личинки – фиксируются на переносчиках (комнатная муха, слепень и др.), при контакте переносчика с кожей человека личинки активно внедряются в эпидермис.

3. Линейный мигрирующий миаз – личинки паразитируют на шерсти домашних и диких животных.

В зависимости от глубины проникновения выделяют:

- поверхностные или доброкачественные личинки (питаются только некротизированными тканями, очищая и стимулируя синтез грануляционной ткани);
- глубокие личинки (питаются как некротическими, так и здоровыми тканями).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические примеры. На публикацию всех клинических случаев и фотоматериалов от пациентов получено информированное добровольное согласие.

Клинический пример 1.

Пациентка Е., 54 года, обратилась в клинику кожных болезней ВолГМУ в 2020 г. Предъявляла жалобы на чувство зуда и сильной боли в области правого плеча, шеи, в горле, правого нижнего века, ощущение «ползания под кожей червя». Кроме того, жалобы на слабость, плохой сон, раздражительность.

Анамнез заболевания. Признаки заболевания появились 2 месяца назад, предположительно заражение произошло в августе, когда пациентка пребывала на даче в г. Волжский Волгоградской области. Пациентка сообщила о частых укусах комаров, после которых возник длительный зуд в двух местах укуса: в области нижнего века правого глаза и в области правого плеча.

В начале октября появилось ощущение мигрирующего зуда, не стихающего при применении топических глюкокортикоидных средств (ГКС). Обращалась к дерматологам, два из которых предположили диагноз «дерматозойный бред». После того как червь вылез под конъюнктиву правого глаза и был определен мужем пациентки визуально, она обратилась в клинику кожных болезней ВолгГМУ, где был выставлен диагноз «дирофиляриоз». В дальнейшем муж пациентки (врач-хирург по специальности) удалил червя длиной до 5 см через разрез кожи на правом плече.

Физикальная диагностика проводилась в условиях клиники кожных болезней ВолгГМУ. При по-

ступлении состояние средней степени тяжести. Масса тела – 68 кг, рост – 170 см. АД – 120 и 85 мм рт. ст. Пульс – 70 уд/мин. Температура тела – 36,7 °С. Кожный покров физиологической окраски, чистый, сухой, на коже правого плеча визуализируется гиперемированное узловое образование, видимые слизистые физиологической окраски, чистые, влажные, под конъюнктивой нижнего века правого глаза визуально определяется червь (дирофилярия). В остальном соматический статус не изменен. Предварительный диагноз: дирофиляриоз В74.8.

Временная шкала: хронология развития болезни представлена на рис. 1.



Рис. 1. Пациентка Е. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз

Диагностические процедуры проведены в клинике кожных болезней ВолгГМУ. Лабораторные исследования: ОАМ без особенностей, ОАК – эозинофилия 12 % (норма – 1–5 %), лейкоцитоз 11×10^9 (норма – $4 - 9 \times 10^9$) с нейтрофильным сдвигом, в остальном – без особенностей. Анализ крови на микрофилярии отрицательный. Инструментальные исследования: УЗИ узлового образования кожи правого плеча – в толще образования визуализировалась искривленная линейная тень, предположительно гельминт. Клинический диагноз: дирофиляриоз В74.8. Дифференциальная диагностика проводилась с демодекозом, дерматитами стафилококковой и другой этиологии, которые были исключены при визуальном обнаружении дирофилярий.

Медицинские вмешательства: черви удалены хирургически мужем пациентки (хирургом по специальности) через разрез кожи плеча. Динамика и исходы: операция по удалению червя может быть неэффективной, если проводить ее во время активной миграции дирофилярий. После удаления дирофилярий боль и зуд купировались. Исход в нашем случае благоприятный. Прогноз для жизни и здоровья благоприятный.

Обсуждение. Данный клинический случай подтверждает расширение ареала распространения дирофиляриоза на территории Российской Федерации, является нехарактерным с точки зрения количества паразитирующих особей, так как в нашем случае в организме присутствуют 2 паразита. Зачастую в организме человека паразитирует лишь одна особь дирофилярии [5]. Кроме того, одной из важнейших проблем при подобных заболеваниях является то, что пациенты не обращаются за медицинской помощью. Часто данную патологию рассматривают и лечат как психологическую (в случаях, когда визуально обнаружить червя не удалось) с выставлением диагноза «дерматозойный бред», что исключает возможность правильного лечения пациентов и установления факта более широкого распространения паразитарных инфекций, чем считалось ранее [7]. Важнейшим диагностическим элементом при подобных жалобах у пациентов является визуальный осмотр кожного покрова с последующей инструментальной диагностикой обнаруженных патологических образований для верификации диагноза (в нашем случае – УЗИ узлового образования на коже правого плеча).

Клинический пример 2.

Пациентка В., 29 лет, жительница г. Волгограда, обратилась в клинику кожных болезней ВолгГМУ в июле 2020 г. Жалобы на высыпания, локализирующиеся латерально на правой стопе, сопровождающиеся высокоинтенсивным зудом, особенно в ночное время, нарушением сна.

Анамнез заболевания. В июне 2020 г. пациентка пребывала в туристической поездке в Тунисе, через 2 недели после возвращения на верхней латеральной поверхности правой стопы появились высыпания (небольшой гиперемизированный бугорок, появление которого сопровождалось зудом). С июля заметила появление гиперемизированных полосовидных высыпаний той же локализации. Высыпания были динамическими (каждые несколько дней изменялись), сопровождалась зудом, незначительной болезненностью. Пациентка применяла самолечение (топические глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, противогрибковые мази) без эффекта. Обратилась в клинику кожных болезней ВолгГМУ для обследования и лечения.

Анамнез жизни. Родилась от первой и единственной беременности. У матери пациентки беременность протекала благоприятно. Роды срочные. Рост при рождении 55 см, вес 3,5 кг. В дальнейшем пациентка росла и развивалась нормально. Наследственность: родители пациентки здоровы. Аллергологический анамнез: аллергические реакции на препараты, продукты питания и вакцины зарегистрированы не были.

Физикальная диагностика проводилась в условиях клиники кожных болезней ВолгГМУ в июле 2020 г. При поступлении состояние удовлетворительное. Масса тела – 55 кг, рост – 168 см, АД – 120 и 80 мм рт. ст., пульс – 75 уд/мин., температура тела – 36,6 °С. Кожный покров физиологической окраски, чистый, сухой, на правой стопе с переходом на тыл по на-

ружному краю отмечаются полосовидные гиперемизированные высыпания, образующие причудливые пересечения с несколькими ответвлениями (рис. 2). По органам и системам изменений не выявлено. Психоневрологических нарушений не обнаружено. Предварительный диагноз: линейный мигрирующий миаз В87.0.



Рис. 2. Линейные полосовидные высыпания, соответствующие ходу личинки под кожей

Временная шкала: хронология развития болезни представлена на рис. 3–4.



Рис. 3. Хронология развития болезни у пациентки В. Ключевые события



Рис. 4. Хронология развития болезни после начала терапии у пациентки В.

Диагностические процедуры проведены в клинике кожных болезней ВолгГМУ. Лабораторные исследования: ОАМ без особенностей. ОАК – эозинофилия 24 % (норма – 1–5 %), лейкоцитоз – 10×10^9 (норма – $4 - 9 \times 10^9$) с нейтрофильным сдвигом, в остальном – без особенностей. Инструментальные исследования: при УЗИ кожи наружной латеральной поверхности правой стопы обнаружена линейная тень длиной 3 мм, расположение которой соответствует дистальному отрезку полосовидной гиперемии. Клинический диагноз: линейный мигрирующий миаз В87.0. Проводилась дифференциальная диагностика с кольцевидной эритемой при иксодовом клещевом боррелиозе (эритема статична, в отличие от нашего случая), южноафриканским синдромом (для которого характерно формирование абсцесса в области внедрения личинки) и синдромом мигрирующей личинки (характерно более быстрое развитие клинической картины в течение нескольких суток, иногда даже часов).

Медицинские вмешательства: рекомендовано обратиться к врачу-инфекционисту, который предложил на выбор процедуры – хирургическое лечение, криодеструкция или химиотерапия. Пациентка выбрала последний метод и в течение 7 дней принимала альбендазол в суточной дозе 400 мг. Динамика и исход: начиная с 3-го дня зуд прекратился полностью (рис. 5), высыпания разрешились к 6–7-му дню. Прогноз для жизни и здоровья благоприятный.

Обсуждение. Данный клинический случай миаза довольно сложно дифференцировать с синдромом мигрирующей личинки, так как в обоих случаях клиническая картина может быть сходной [13]. Окончательно дифференцировать эти два заболевания можно лишь при хирургическом удалении паразита, от чего пациентка отказалась, выбрав консервативный метод лечения. Следует подчеркнуть, что для диагностики как поверхностных, так и глубоких паразитарных поражений кожи важен метод ультразвуковой диагностики, который позволяет выявить причину патологического поражения кожи, не прибегая к хирургическим диагностическим манипуляциям. Кроме того, необходимо рекомендовать проведение санитарно-просветительской работы для той категории населения, которая регулярно посещает жаркие страны, с целью оповещения о возможной паразитарной

инвазии и повышения обращаемости за медицинской помощью, если такая инвазия произошла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в статье клинический случай дирофиляриоза, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости более серьезно относиться к больным, предъявляющим жалобы на «наличие червячков в коже», «ползания насекомых под кожей» и т. д., и не рассматривать эту патологию всегда как психиатрическую.

В свою очередь, клинический случай миаза свидетельствует о повышении частоты встречаемости различных видов инфекций как результата туристической миграции, так и распространения ареала инфекций в результате глобального потепления климата на Земле, особенно в России, а значит, о необходимости повышения готовности дерматологов к диагностике и лечению подобных инфекций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Рис. 5. Разрешение элементов сыпи под влиянием перорального приема альбендазола

ЛИТЕРАТУРА

1. Русакова Ю. А. Климатическая политика Российской Федерации и решение проблем изменения глобального климата // Вестн. МГИМО-Университет. 2015. № 1. С. 66–72.
2. Эксперты ООН назвали необратимые последствия изменения климата // Рос. газ. : федер. вып. 2021. № 180 (8531).
3. Макаров И. А. Глобальное изменение климата как вызов мировой экономике и экономической науке // Экономич. журн. ВШЭ. 2013. № 3. С. 479–494.
4. Карганова Г. Ждать ли нам заразных комаров? // Аргументы и факты. 04.06.2020.
5. Сейдуллаева Л. Б., Ергалиева А. А., Шакалакова А. К., Садыхова А. М., Утежанова Г. Д. Дирофиляриоз // Вестник КазНМУ. 2015. № 2. С. 72–75.
6. Зумбулидзе Н. Г., Яровой Д. А., Гаврилова Е. П., Касымов Ф. О. Дирофиляриоз органа зрения (два случая из практики) // Офтальмолог. ведомости. 2016. Т. 4. С. 83–86.
7. Бронштейн А. М., Супряга В. Г., Лучшев В. И. Дирофиляриоз человека, вызванный *Dirofilaria immitis* (Nochtiella) repens – новая «возникающая» инфекция в Московском регионе // Инфекцион. и паразитар. болезни в соврем. обществе: клиничко-лаборатор. обеспечение инфектологии. М., 2003. С. 35–36.
8. Шувалова Е. П. Тропические болезни. СПб, 2004. 416 с.
9. Дерматовенерология по Фицпатрику : атлас-справочник / под ред. К. Вольф и др. М. : БИНОМ, 2015. Т. 2. С. 1088–1100.
10. Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Красносельских Т. В., Аравийская Е. Р. и др. Дерматовенерология. СПб. : СпецЛит, 2017. 687 с.
11. Пальцев М. А., Потехаев Н. Н., Казанцева И. А., Лысенко А. И., Лысенко Л. В., Червонная Л. В. Клиничко-морфологическая диагностика заболеваний кожи : атлас. М., 2004. 432 с.
12. Родин А. Ю., Смирнов А. В. Лейшманиоз: эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение // Вестн. Волгоград. мед. ун-та. 2020. № 1 (73). С. 181–183.
13. Луцки Б. Д., Скиданович С. Л., Луцки Л. Г. Клиничко-лабораторные возможности диагностики кожных паразитов человека // Лаборатор. диагностика. 2010. № 2. С. 36–38.

REFERENCES

1. Rusakova Yu. A. Climate Policy of the Russian Federation and the Problem of Global Climate Change // MGIMO Review of International Relations. 2015. No. 1. P. 66–72. (In Russian).
2. Eksperty OON nazvali neobratimye posledstviia izmeneniia klimata // Ros. gaz. : feder. vyp. 2021. No. 180 (8531). (In Russian).
3. Makarov I. A. Globalnoe izmenenie klimata kak vyzov mirovoi ekonomike i ekonomicheskoi nauke // Ekonomich. zhurn. VShE. 2013. No. 3. P. 479–494. (In Russian).
4. Karganova G. Zhdai li nam zaraznykh komarov? // Argumenty i fakty. 04.06.2020 (In Russian).
5. Seidullaeva L. B., Ergalieva A. A., Shakalakova A. K., Sadykova A. M., Utezhanova G. D., Dirofiliarioz // Vestnik KazNMU. 2015. No. 2. P. 72–75. (In Russian).
6. Zumbulidze N. G., Yarovoi D. A., Gavrilova E. P., Kasymov F. O. Ocular dirofilariasis: two case reports // Ophthalmology Journal. 2016. Vol. 4. P. 83–86. (In Russian).
7. Bronshtein A. M., Supryaga V. G., Luchshev V. I. Dirofilarioz cheloveka, vyzvannyi Dirofilaria immitis (Nochtiella) repens – novaia “voznikaiushchaia” infektsiia v Moskovskom regione // Infektsion. i parazitar. bolezni v sovrem. obshchestve: kliniko-laborator. obespechenie infekologii. Moscow, 2003. P. 35–36. (In Russian).
8. Shuvalova E. P. Tropicheskie bolezni. Saint Petersburg, 2004. 416 p. (In Russian).
9. Dermatovenerologiya po Fitzpatricku : atlas-spravochnik / Ed. K. Volf et al. Moscow : BINOM, 2015. Vol. 2. P. 1088–1100. (In Russian).
10. Sokolovskiy E. V., Mikheev G. N., Krasnoselskikh T. V., Araviyskaya E. R. et al. Dermatovenerologiya. Saint Petersburg : SpetsLit, 2017. 687 p. (In Russian).
11. Paltsev M. A., Potekhaev N. N., Kazantseva I. A., Lysenko A. I., Lysenko L. V. Chervonnaya L. V. Kliniko-morfologicheskaya diagnostika zabolevanii kozhi : atlas. Moscow, 2004. 432 p. (In Russian).
12. Rodin A. Yu., Smirnov A. V. Leishmaniasis. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment // Journal of Volgograd State Medical University. 2020. No. 1 (73). P. 181–183. (In Russian).
13. Lutsik B. D., Skidanovich S. L., Lutsik L. G. Kliniko-laboratornye vozmozhnosti diagnostiki kozhnykh parazitov cheloveka // Laborator. diagnostika. 2010. No. 2. P. 36–38. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Волошин Руслан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID: 0000-0001-8774-7120.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey Yu. Rodin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dermatovenereology Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Ruslan N. Voloshin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dermatovenereology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID: 0000-0001-8774-7120.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

ТЯЖЕЛОЕ ОБОСТРЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ПОЗДНЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ – ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Л. П. Смертина^{1,2}, А. Э. Каспарова^{1,3}

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Цель – представить анализ клинического случая тяжелого обострения рассеянного склероза при большом сроке беременности у пациентки с высокой активностью заболевания и оценить возможность выбора современных методов лечения болезни с учетом эффективности для матери и риска для ребенка. **Материал и методы.** Представлен клинический случай рассеянного склероза: проанализированы анамнез заболевания, динамика симптомов при обострении и в его исходе, терапевтические сложности ведения пациентки на фоне беременности и возможности контроля активности заболевания до наступления и во время гестации, а также после родоразрешения. **Результаты.** Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 000 мг ежедневно, затем через день в количестве 7 инфузий с последующим введением внутривенного иммуноглобулина у беременной в сроке 34+3 недели позволила купировать тяжелое обострение при высокоактивном течении рассеянного склероза без ответа на применяемые препараты. Побочных эффектов лечения на время выписки из стационара не отмечено. В катamnезе со стороны здоровья матери и новорожденного не выявлено каких-либо осложнений, которые можно было бы отнести к побочным эффектам лечения стероидами. Ухудшение неврологического дефицита наступило через три месяца после родоразрешения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, обострение, беременность, внутривенный иммуноглобулин, изменяющие течение заболевания препараты.

Шифр специальности: 14.01.04 Внутренние болезни;
14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Смертина Любовь Порфирьевна, e-mail: Smertina@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сбережение здоровья матери и ребенка всегда было приоритетным направлением системы здравоохранения РФ. Существует целый ряд неврологических заболеваний, при которых вынашивание беременности противопоказано. К таким заболеваниям, в частности, относят рассеянный склероз (РС). Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2007 № 736, актуальный в настоящее время, определяет наличие показаний для искусственного прерывания беременности у пациенток с РС при прогрессировании заболевания. В обозримом прошлом пациентке с РС при наступлении беременности предлагалось прерывание беременности из-за высокого риска обострения заболевания и инвалидизации. Под обострением РС понимается появление новых симптомов или усугубление старых на 1 балл и более по шкале EDSS (Extended Disability Scale Score, или расширенной шкале инвалидизации) на протяжении времени более 24 часов. За последние десятилетия в лечении РС достигнуты существенные положительные изменения, разработаны методы лечения пациентов в период обострения заболевания и созданы препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) на более благоприятное [1]. Задача ПИТРС – контроль активности заболевания. Отсутствие активности заболевания подразумевает отсутствие обострений и отсутствие в головном и спинном мозге новых очагов, накапливающих кон-

трастное вещество на МРТ. Большинство препаратов ПИТРС не рекомендованы во время беременности, но могут быть использованы в случае, если возможная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода. Некоторые препараты, лицензированные для лечения РС, согласно результатам опубликованных исследований, могут быть продолжены в терапии РС во время беременности [2].

В лечении обострения используются препараты первой линии – глюкокортикоиды в виде пульс-терапии, обычно метилпреднизолон; при тяжелых частых обострениях – дексаметазон коротким курсом внутривенно или внутримышечно; при отсутствии эффекта – плазмаферез, иногда в сочетании с метилпреднизолоном. Краткосрочная терапия глюкокортикоидами при беременности считается безопасной. При тяжелых обострениях и при резистентности к глюкокортикоидам плазмаферез является методом первого выбора терапии [1, 3]. В качестве терапии второй линии при ремиттирующем РС с обострениями может рассматриваться внутривенный иммуноглобулин, показанием к нему может быть беременность, при которой другие медикаменты противопоказаны [1, 4]. Ранее считалось, что беременность способствует развитию обострения заболевания, но проведенные на больших группах женщин с РС исследования позволили установить, что беременность часто протекает без обострений либо с наиболее низкой их частотой в последний триместр, однако в последующие три

месяца после родоразрешения обычно развивается эскалация [5]. Иммунологические реакции в организме женщины, способствующие снижению активности заболевания во время беременности, после родоразрешения подвергаются обратным изменениям, что может сопровождаться к третьему месяцу после родов повышением активности заболевания [6]. Однако в ряде исследований отмечена более высокая активность рассеянного склероза в группе больных с беременностью в сравнении с пациентками, у которых беременность не наступила и которые продолжали получать ПИТРС. В качестве одного из факторов, объясняющих это, отмечалась отмена ПИТРС при беременности – физиологическая иммуносупрессия у беременных не всегда могла быть сопоставима по эффективности в отношении активности заболевания в сравнении с ПИТРС [7]. У пациентов с РС активность заболевания должна быть стабильной в течение одного года до зачатия, чтобы снизить риск послеродовых обострений [8]. В случае же обострения заболевания во время беременности врачу предстоит сделать выбор в пользу того или иного метода лечения, учитывая его преимущества и эффективность для матери и оценивая возможный риск для ребенка [9]. Таким образом, каждый случай обострения РС у беременной является профессиональным вызовом и испытанием для врача и пациентки, а также требует взаимодействия специалистов разного профиля – невролога, акушера-гинеколога.

Цель – представить анализ клинического случая тяжелого обострения рассеянного склероза на большом сроке беременности у пациентки с высокой активностью заболевания и оценить возможность вы-

бора современных методов лечения болезни с учетом эффективности для матери и риска для ребенка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай РС: проанализирован анамнез заболевания, динамика симптомов при обострении и в его исходе, терапевтические сложности ведения пациентки на фоне беременности и возможности контроля активности заболевания до наступления и во время гестации, а также после родоразрешения.

На публикацию данного клинического случая получено согласие от администрации БУ «Сургутская окружная клиническая больница».

Клинический случай. Пациентка К., 29 лет, поступила в неврологическое отделение Сургутской окружной клинической больницы экстренно с жалобами на значительную слабость в левой ноге с нарушением функции ходьбы, ухудшение мочеиспускания в виде императивных позывов и задержки. На время госпитализации у К. была 4-я беременность 34+3 недели при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе – 1 медицинский аборт и 1 аборт по медицинским показаниям (у плода выявлен синдром Дауна).

Анамнез заболевания. Пациентка страдала рассеянным склерозом на протяжении 5 лет, дебют заболевания был в виде пошатывания при ходьбе и периодически возникающего чувства онемения на коже живота. Через 6 месяцев после появления вышеописанных симптомов женщина стала отмечать слабость в левой ноге при ходьбе, далее – слабость и неловкость в левой руке. Симптомы были легкими или умеренными, за медицинской помощью больная

SEVERE EXACERBATION OF MULTIPLE SCLEROSIS IN A PATIENT WITH LATE GESTATION – PRESENTATION OF A CLINICAL CASE

L. P. Smertina^{1,2}, A. E. Kasparova^{1,3}

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

The study aims to present an analysis of a clinical case of severe exacerbation of multiple sclerosis with a late gestation period in a patient with high disease activity, to assess the possibility of choosing modern methods of treating the disease, taking into account the effectiveness for the mother and the risk for the child. **Material and methods.** A clinical case of multiple sclerosis is presented: the anamnesis of the disease, the dynamics of symptoms during exacerbation and in its outcome, the therapeutic difficulties of managing the patient during pregnancy and the possibility of controlling the activity of the disease before and during pregnancy as well as after labor are analyzed. **Results.** Pulse therapy with methyl-prednisone at a dose of 1 000 mg daily, then every other day, in the amount of 7 infusions, followed by intravenous immunoglobulin, allowed to stop a severe exacerbation in a patient with a pregnancy of 34+3 weeks, with a highly active flow of multiple sclerosis, without a response to the drugs used. There were no side effects of treatment at the time of discharge from the hospital. No complications that could be attributed to the side effects of steroid treatment were found in the catamnesis of the mother and the newborn. The worsening of the neurological deficit occurred three months after labor.

Keywords: multiple sclerosis, exacerbation, pregnancy, intravenous immunoglobulin, disease modifying therapy.

Code: 14.01.04 Internal Diseases;

14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Lyubov P. Smertina, e-mail: Smertina@yandex.ru.

обратилась, только когда отметила ухудшение зрения на левом глазу. При проведении МРТ головного мозга выявлено многоочаговое (более 15 очагов) поражение в виде демиелинизации в обеих гемисферах, а также в левой гемисфере мозжечка, стволе головного мозга, мозолистом теле. Больная лечилась в неврологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы: проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами, в результате которой наступило улучшение. С учетом анамнеза и данных МРТ-исследования головного мозга был впервые диагностирован рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения. При выписке пациентке было рекомендовано получить консультацию в Окружном центре рассеянного склероза БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска для внесения в регистр больных с этим заболеванием и обеспечения ее терапией, контролирующей течение болезни. Пациентке был рекомендован ПИТРС первой линии – интерферон бета-1а «Ребиф 44 мкг» для подкожного введения 3 раза в неделю, который впоследствии был заменен в связи с жалобами на плохую переносимость на аналогичный препарат «Генфаксон». ПИТРС она принимала нерегулярно и непродолжительное время, поскольку отмечала побочный эффект в виде возникновения и усиления головокружения и нарастания слабости в ногах и связывала это обострение болезни с лечением. Обострения возникали ежегодно, один или два раза в год. Одно из обострений наступило после прерывания незапланированной беременности по медицинским показаниям (у плода выявлен синдром Дауна), еще одно – после оперативного вмешательства по поводу кист яичников. Все обострения были тяжелыми, требовали госпитализации и пульс-терапии глюкокортикоидами, чаще использовался дексаметазон. Степень тяжести по шкале EDSS при обострениях оценивалась от 3–3,5 до 6 баллов. Симптомы обострения во всех случаях включали выраженную атаксию, парезы в конечностях, позже добавились тазовые нарушения. По результатам МРТ головного мозга отмечалось увеличение числа очагов демиелинизации, а через два года от начала заболевания выявлено расширение желудочковой системы, истончение мозолистого тела, перивентрикулярно выраженные глиозные изменения.

За полтора года до настоящего обращения пациентке в Окружном центре рассеянного склероза был назначен и впоследствии отменен в связи с планируемой беременностью очередной препарат вместо двух предыдущих, изменяющий течение заболевания – глатирамера ацетат. В период лечения глатирамера ацетатом развилось очередное тяжелое обострение, во время которого пациентка могла передвигаться только с посторонней помощью из-за слабости в ногах и атаксии, вследствие чего потребовалась госпитализация.

Следует отметить, что на фоне лечения обострений пульс-терапией глюкокортикоидами всегда наступало улучшение. Однако полного восстановления неврологических функций не отмечалось, и между обострениями сохранялся неврологический дефицит преимущественно в виде мозжечковых расстройств и слабости, а также чувства онемения в левых конечностях. Степень «накопленного» неврологического дефицита соответствовала до описываемого эпизода 5,5 баллам EDSS.

Тем не менее, хотя активность заболевания была высокой, беременность была запланирована женщиной и вскоре наступила. Первый триместр беременности протекал с легким токсикозом, второй и третий до описываемого эпизода – без особенностей. Ухудшение состояния возникло во время жарких погодных условий, когда усугубилась и стала нарастать слабость в левой ноге, а уже через неделю пациентка не смогла опираться на эту ногу при ходьбе и была экстренно госпитализирована в неврологическое отделение. При поступлении соматический статус без отклонения от нормы. На момент осмотра состояние удовлетворительное. Вес – 72 кг, рост – 166 см. По органам и системам патологии не выявлено, прибавка веса – 8 кг. АД – 110 и 70 мм рт. ст., ЧСС – 78 в минуту, пульс – 78 уд/мин.

В неврологическом статусе: ясное сознание, менингеальных и общемозговых симптомов нет. Монокулярный нистагм вправо. Легкая дизартрия. Глотание и фонация не страдают. Язык по центру. Рефлексы орального автоматизма не вызываются. Пациентка левша. Мышечная сила в правой руке – 5 баллов, в левой – 4 балла, в правой ноге – 4 балла, в левой – 2 балла. Мышечный тонус в руках снижен, особенно слева, в ногах – в правой снижен, а в левой повышен по пирамидному типу. Глубокие рефлексы с рук оживлены, равные, с ног – высокие, с «акцентом» слева. Брюшные рефлексы не вызываются. Эпизодически отмечаются императивные позывы без задержания мочи, а также легкая задержка мочи. Патологические рефлексы вызываются с кистей и стоп: кистевые – Россолимо; стопные – Россолимо, Бехтерева. Пальценосовая проба выполнена с интенционным дрожанием с двух сторон, пяточно-коленная проба справа – с легким интенционным дрожанием, слева невыполнима из-за глубокого пареза. Тем не менее пациентка может стоять на широко расставленных ногах – из-за спастичности левая нога сохранила опорную функцию. Выявлены нарушения чувствительности в левой ноге в виде дизестезии. Выставлен диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение, обострение. По шкале EDSS симптомы соответствовали 7 баллам – пациентка могла пройти менее 20 метров с двусторонней поддержкой и помощью другого человека, почти полностью была привязана к креслу-коляске, но активно пользовалась руками, вращала колеса самостоятельно и в кресле-коляске была активна 12 часов в день.

Пациентка состояла на учете по беременности. Сразу при поступлении беременная была осмотрена акушером-гинекологом. Матка в нормотонусе. Шевеление плода пациентка ощущает. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 132 удара в минуту. Предполагаемый срок беременности по менструации – 34+3 недели. Выполнена доплерометрия – беременность 34+3 недели, гемодинамических нарушений нет. Сопутствующий диагноз при поступлении выставлен акушером-гинекологом: четвертая беременность 34+3 недели в 29 лет, осложненный акушерско-гинекологический анамнез (1 медицинский аборт, 1 прерывание по медицинским показаниям), длительный интергенетический период. В связи с гемоглобином 107 г/л была диагностирована анемия легкой степени.

Для купирования тяжелого обострения рассеянного склероза пациентке был назначен метилпреднизолон 1 000 мг внутривенно и физиологический раствор хлорида натрия 200 мл ежедневно на протяжении 7 дней. На фоне проводимой пульс-терапии

метилпреднизолоном на четвертый день пациентка стала предъявлять жалобы на увеличение слабости в левой ноге, из-за чего была утрачена возможность стоять. По шкале EDSS усугубление пареза в левой ноге привело к увеличению баллов до 7,5. На консилиуме, организованном по инициативе лечащего врача с участием неврологов и акушеров-гинекологов, рассматривались возможные причины ухудшения – усугубление слабости можно было отнести к побочным эффектам глюкокортикоидов, равно как и к симптомам продолжающегося активного аутоиммунного воспаления в белом веществе головного мозга. С учетом положительной динамики на пульс-терапию при предыдущих обострениях рассеянного склероза у этой пациентки возможность резистентности заболевания к глюкокортикоидам пока не рассматривалась. Обсуждалась возможность ухудшения по причинам физического свойства – обострение заболевания у пациентки возникло при необычно высокой температуре воздуха в летние дни, что не совсем характерно для Среднего Приобья. При нагревании скорость проведения импульса по миелину замедляется, а симптомы демиелинизирующего заболевания временно становятся тяжелее. Но пациентка в стационаре не подвергалась воздействию высоких температур. На консилиуме было принято решение изменить схему лечения метилпреднизолоном, а именно продолжить пульс-терапию 1 000 мг метилпреднизолона еще 3 дня, но оставшуюся дозу вводить не ежедневно как раньше, а через день, при этом в день, свободный от метилпреднизолона, в лечении использовать пентоксифиллин 100 мг внутривенно капельно с физиологическим раствором хлорида натрия 200 мл и по окончании пульс-терапии метилпреднизолоном применить внутривенный иммуноглобулин человека в дозе 0,4 г на 1 кг массы тела на протяжении 5 дней. Для решения об изменении схемы лечения было запрошено экспертное мнение и получено одобрение и поддержка. В неврологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы к тому времени был накоплен опыт использования человеческого внутривенного иммуноглобулина при разных аутоиммунных заболеваниях, в том числе при остром рассеянном энцефаломиелите, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, синдроме Гийена – Барре [10]. Терапия метилпреднизолоном по схеме «через день» была продолжена с клиническим и лабораторным контролем возможных осложнений, затем проведена терапия внутривенным иммуноглобулином (Сегардис). В итоге по завершении вышеприведенных лечебных мероприятий удалось добиться не только стабилизации симптомов, но и обратного их развития – парез в левой ноге частично регрессировал, в проксимальных отделах – до умеренного, до 3 баллов мышечной силы, однако слабость в дистальных отделах осталась прежней. Пациентка обрела возможность стоять и проходить несколько метров самостоятельно без поддержки, а также с односторонней поддержкой, но без помощи другого человека, смогла полностью обслуживать себя в пределах квартиры. Симптомы, накопленные до настоящего обострения, оставались стойкими – преимущественно мозжечковые нарушения. Из дополнительных средств в лечении пациентка получала омепразол для защиты желудка на фоне лечения глюкокортикоидами, а также сорбифер по поводу анемии легкой степени.

Больная была выписана через 14 дней с рекомендациями продолжить наблюдение у невролога и акушера-гинеколога, родоразрешение предложено проводить по акушерской ситуации. Пациентке была объяснена необходимость (после родоразрешения и прекращения грудного вскармливания) лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, и подбор одного из препаратов посредством консультации в Центре рассеянного склероза.

На сроке 38 недель и 4 дня пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения. Масса ребенка при рождении – 3 050 г, длина тела – 53 см, пол женский, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов; мама с ребенком выписаны из стационара на 3-й день. Через три месяца после родоразрешения женщина стала предъявлять жалобы на ухудшение симптомов неврологического заболевания – нарастание слабости в ногах, особенно в левой, усиление атаксии. Она была госпитализирована в связи с обострением заболевания и пролечена пульс-терапией метилпреднизолоном, выписана с улучшением, с неврологическим дефицитом в 6,5 балла по шкале EDSS. При выписке из стационара рекомендовано возобновить терапию ПИТРС с учетом течения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторами риска обострения РС являются сезонные изменения климата, а также роды и прерывание беременности. Обострению заболевания в нашем случае способствовала длительная экспозиция пациентки на открытом воздухе в условиях экстремально жарких погодных условий, необычных для региона ее постоянного проживания. Обострение во время третьего триместра возникло у пациентки, которая планировала беременность на фоне высокой активности заболевания, с отсутствием оптимального или субоптимального ответа на нерегулярно принимаемые ПИТРС первой линии. Обострение заболевания было диагностировано на основании ухудшения ранее имевших место симптомов болезни на 1 балл EDSS на протяжении времени более 24 часов. В соответствии с позиций доказательной медицины и современных схем медикаментозной терапии в лечении обострения РС у беременных можно использовать преднизолон (метилпреднизолон) [3]. Метилпреднизолон проходит через плаценту и его применения в первом триместре надо избегать из-за возможного тератогенного эффекта и формирования врожденных пороков развития, особенно таких как несращения твердого неба и катаракты. Но во втором и третьем триместрах он оказывает малое действие на развитие плода и может быть рекомендован в лечении беременных женщин. Лечение стероидами на поздних сроках беременности ассоциировано с повышением риска преэклампсии, гестационного диабета, венозного тромбоза, низкой массы тела новорожденного и послеродовой надпочечниковой недостаточности, следовательно, должно быть использовано с осторожностью и настолько короткий период, насколько возможно [4]. Метилпреднизолон был назначен для купирования обострения заболевания в дозе 1 000 мг в виде инфузии, но в отличие от предыдущих обострений симптомы продолжали нарастать – слабость в ноге усугубилась и лишила больную возможности стоять. Рассматривалась вероятность резистентности обострения к глюкокортикоидам наравне с побочным эффектом метилпред-

низолон в виде миопатии. Было принято решение дополнить патогенетическую терапию иммуноглобулином. Назначение человеческого внутривенного иммуноглобулина во время беременности безопасно. Есть некоторые доказательства уменьшения частоты обострений рассеянного склероза при лечении иммуноглобулином, но преимущества их использования в лечении обострения менее очевидны – они продемонстрированы только в двух рандомизированных исследованиях. В доступной литературе не обнаружены данные об эффективности лечения РС во время беременности иммуноглобулином в сочетании с глюкокортикоидами и без них [11]. Дополнительным методом лечения является использование плазмафереза, который может быть предпочтительней при тяжелых обострениях, резистентных к лечению стероидами. В нашем случае после курса метилпреднизолона с изменением схемы терапии на введение через день с последующим применением внутривенного иммуноглобулина удалось купировать обострение. Мы надеемся, что иммуноглобулин внес свой вклад в купирование обострения. Побочных эффектов лечения на время выписки из стационара не отмечено. В катмнезе на время написания статьи не выявлено каких-либо осложнений со стороны здоровья матери и новорожденного, которые можно было бы отнести к побочным эффектам лечения стероидами и (или) иммуноглобулином. Пульс-терапия глюкокортикоидами с применением иммуноглобулина не предотвратила обострения заболевания через три месяца после родоразрешения. Отдельного обсуждения заслуживает применение ПИТРС у данной пациентки. Случай демонстрирует низкую приверженность пациентки к препаратам ПИТРС группы интерферона, назначавшимся последовательно, – к ребифу, затем генфаксону. Отказ от терапии пациентка объясняла побочными эффектами в виде головокружения. Несколько обострений с развитием выраженной атаксии пациентка напрямую связывала с применением этих препаратов, однако мы полагаем, что обострения возникали спонтанно, в силу агрессивного и высокоактивного течения заболевания. При ежегодных обострениях, быстром нарастании стойкого неврологического дефицита, появлении признаков атрофии головного мозга на МРТ на консультации в Окружном центре рассеянного склероза следовало рассмотреть начало терапии препаратами ПИТРС второй линии. В данном случае была проведена «горизонтальная» замена, то есть после двух попыток контролировать течение заболевания препаратом интерферона бета-1а 44 мкг был назначен также препарат ПИТРС первой линии – глатирамера ацетат 20 мг, в то время как при активном течении заболевания предпочтительна «вертикальная» замена, то есть переход к препаратам ПИТРС второй линии [1]. В случае пациентки К. были основания для назначения натализумаба с целью контроля активности заболевания, со своевременным прекращением терапии при планировании беременности. Риск развития обострений РС меньше у тех женщин, которые до развития беременности получали адекватный курс ПИТРС. В случае наличия хронического инвалидизирующего заболевания беременность не должна быть спонтанной, необходимо планировать наступление гестации. Наша пациентка, по сути, не получала адекватной терапии препаратами, изменяющими течение заболевания на более благоприятное.

В настоящее время пациенты с РС обеспечиваются препаратами ПИТРС бесплатно, есть возможность подбора терапии с учетом течения заболевания, а в дальнейшем возможна замена на другой препарат с учетом полученного или не полученного оптимального ответа; также расширяется наше представление о возможности применения ПИТРС у беременных. Отмена препаратов первой линии проводится по факту наступления беременности, но такие препараты, как глатирамера ацетат и бета-интерферон, могут быть продолжены во время беременности. Пациентки, принимающие ПИТРС второй линии (натализумаб), как правило, имеют высокоактивное течение РС, и отмена препарата при наступлении беременности может сопровождаться реактивацией заболевания. Есть обоснованное мнение, что при высокой активности болезни, а также при реактивации ее после отмены натализумаба лечение может быть продолжено с расширением интервала дозирования инфузий препарата до 30 недель беременности для уменьшения риска гематологических нарушений у плода [12]. Отсутствие приверженности пациентки к назначенным ПИТРС частично было вызвано ее предубеждением в провокации обострений этими препаратами. Требовалось активное взаимодействие врачей, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь, а также врачей Центра рассеянного склероза (территориально удаленного от места проживания больной, но доступного посредством телевизионной медицины).

Отдельного внимания заслуживает специфика оказания акушерско-гинекологической помощи пациентке с РС с высокоактивным течением. У больных РС, чтобы снизить риск обострений во время беременности и в послеродовом периоде, активность заболевания должна быть стабильной в течение одного года до зачатия [8]. Следовательно, с пациенткой нужно было обсуждать сроки планирования беременности и способы контрацепции, а также необходимость наблюдения у специалистов по профилю заболевания с целью получения специфического лечения – применения ПИТРС. Перед оперативным лечением по поводу кист яичников пациентке, возможно, следовало применить введение кортикостероидов для уменьшения риска обострения заболевания, и невролог должен был принимать активное участие в обсуждении ведения больной в периоперационный период [13].

Ведение пациентки во время беременности должно выполняться согласно стандартам акушерско-гинекологической помощи. Наличие РС не является основанием для родоразрешения только путем кесарева сечения, тактика ведения родов определяется акушерско-гинекологическими показаниями [1]. В описываемом случае проведено оперативное родоразрешение, одним из показаний к которому, по-видимому, послужила невозможность ведения потужного периода родов на фоне осложнений РС – нарушений двигательных функций.

После родоразрешения оптимальным сроком возобновления приема ПИТРС является 2–3-й месяц послеродового периода при условии полного прекращения грудного вскармливания ребенка (с целью минимизации возможных рисков обострений через 3 месяца после родов) [5]. В настоящее время пациентка принимает натализумаб. К началу терапии ее двигательные функции были ограничены возможностью

передвигаться по квартире с опорой на окружающие предметы обстановки. Недостаточное наблюдение больной с РС со стороны амбулаторной неврологической службы представляется очевидным. Больная проходила необходимое ей обследование и получала рекомендации по терапии в основном в стационаре, куда поступала с очередным обострением. Разовые консультации в Окружном центре рассеянного склероза не могут заменить постоянного динамического контроля за состоянием больной со стороны невролога поликлиники по месту ее проживания. Для оценки течения заболевания необходима диспансеризация в соответствии с нормативным регламентом: 1 раз в три месяца после начала терапии ПИТРС, затем 1 раз в 3–6 месяцев и далее; наблюдение симптомов заболевания с последующим взвешенным обоснованием и коллегиальным их обсуждением хотя бы в формате онлайн для своевременной коррекции патогенетического лечения. Более того, у пациентов, получающих терапию длительно, необходимо своевременно планировать обследование для оценки эффективности лечения и рассматривать другие варианты лечения [14]. У пациентки К. существует необходимость посредством наблюдения клинических симптомов и изменений на МРТ исключить или верифицировать вто-

ричное прогрессирование заболевания с тем, чтобы выбрать оптимальную иммунотерапию. Необходимо рассмотреть и вопрос о проведении эффективной контрацепции с учетом критериев приемлемости ВОЗ к их использованию при данном заболевании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пульс-терапия метил-преднизолоном в дозе 1 000 мг ежедневно, затем через день в количестве 7 инфузий с последующим введением внутривенного иммуноглобулина позволили купировать тяжелое обострение рассеянного склероза у пациентки с беременностью 34+3 недели. Вступление в беременность на фоне высокой активности заболевания без терапии ПИТРС сопровождалось ухудшением неврологического дефицита через три месяца после родоразрешения и вероятностью прогрессирования болезни. Необходимо более тесное и динамичное взаимодействие неврологов поликлиник и Окружного центра рассеянного склероза, а также неврологов и акушеров-гинекологов при курации пациенток, планирующих и вынашивающих беременность при наличии у них хронической соматической патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рассеянный склероз : клинич. рек. URL: <https://www.ructrims.org/> (дата обращения: 25.06.2021).
2. Vaughn C., Bushra A., Kolb C., Weinstock-Guttman B. An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis // *CNS Drugs*. 2018. Vol. 32, Is. 2. P. 161–178.
3. Завалишин И. А., Пирадов М. А., Бойко А. Н., Никитин С. С., Спиринов Н. Н., Переседова А. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. М. : Здоровье человека, 2014. Т. 1. 400 с.
4. Супонева Н. А., Пирадов М. А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М. : Горячая линия-Телеком, 2013. 312 с.
5. Попова Е. В., Кукель Т. М., Муравин А. И., Бойко А. Н., Мурашко А. В., Гусев Е. И. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом // *Рассеянный склероз : журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. № 10. С. 52–56.
6. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for Prevention of exacerbations in MS // *Mult Scler*. 2000. Vol. 6, Is. 2. P. 18–20.
7. Мурашко А. В., Муравин А. И., Попова Е. В., Рябов С. А. Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование // *Анналы клинич. и эксперимент. неврологии*. 2019. Т. 13, № 4. С. 5–9.
8. Wesselink F. K., Rothman J. J., Hatch E. E., Mikkeisen E. M., Sørensen H. T., Wise L. A. Age and fecundability in a North American preconception cohort study // *Am J Obstetrics Gynecol*. 2017. Vol. 217, Is. 6. P. 667.e1–667.e8.
9. Nashef L., Marsh M. S., Brex P. Neurology and Pregnancy. Informa, 2012. 280 p.
10. Смертина Л. П., Мовсумов В. З. Опыт применения иммуноглобулина человека нормального (привиджен, CSL Behring) у больных с синдромом Гийена – Барре в условиях неспециализированного неврологического

REFERENCES

1. Rasseiannyi skleroz : klinich. rek. URL: <https://www.ructrims.org/> (accessed: 25.06.2021). (In Russian).
2. Vaughn C., Bushra A., Kolb C., Weinstock-Guttman B. An update on the use of disease-modifying therapy in pregnant patients with multiple sclerosis // *CNS Drugs*. 2018. Vol. 32, Is. 2. P. 161–178.
3. Zavalishin I. A., Piradov M. A., Boiko A. N., Nikitin S. S., Spirin N. N., Peresedova A. V. Autoimunnnye zabolevaniia v neurologii. Moscow : Zdorovie cheloveka, 2014. Vol. 1. 400 p. (In Russian).
4. Suponeva N. A., Piradov M. A. Vnutrivennaia immunoterapiia v neurologii. Moscow : Goriachaia liniia-Telekom, 2013. 312 p. (In Russian).
5. Popova E. V., Kukel T. M., Muravin A. I., Boiko A. N., Murashko A. V., Gusev E. I. Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis // *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2013. No. 10. P. 52–56. (In Russian).
6. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for Prevention of exacerbations in MS // *Mult Scler*. 2000. Vol. 6, Is. 2. P. 18–20.
7. Murashko A. V., Muravin A. I., Popova E. V., Ryabov S. A. Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study // *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 5–9. (In Russian).
8. Wesselink F. K., Rothman J. J., Hatch E. E., Mikkeisen E. M., Sørensen H. T., Wise L. A. Age and fecundability in a North American preconception cohort study // *Am J Obstetrics Gynecol*. 2017. Vol. 217, Is. 6. P. 661.e1–667.e8.
9. Nashef L., Marsh M. S., Brex P. Neurology and Pregnancy. Informa, 2012. 280 p.
10. Smertina L. P., Movsumov V. Z. Experience of human normal immunoglobulin (Privigen, CSL Behring) administration in patients with Guillain – Barre syndrome in non-specialized neurological department // *Siberian*

- отделения // Сиб. науч. мед. журнал. 2018. Т. 38, № 4. С. 98–104.
11. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Hommes O. R. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? // J of the Neurol Sci. 2007. Vol. 259, Is. 1–2. P. 61–66.
 12. Thone J., Thiel S., Gold R., Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations // Expert Opinion of Drug Safety. 2017. Vol. 16. P. 523–534.
 13. Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы : клинич. рек. М., 2016. 28 с.
 14. Rieckman P., Toyka K. V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis: New aspects and practical application // J of Neurology. 2004. Vol. 251. P. 1329–1339.
11. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Hommes O. R. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? // J of the Neurol Sci. 2007. Vol. 259, Is. 1–2. P. 61–66. (In Russian).
 12. Thone J., Thiel S., Gold R., Hellwig K. Treatment of multiple sclerosis during pregnancy – safety considerations // Expert Opinion of Drug Safety. 2017. Vol. 16. P. 523–534.
 13. Perioperatsionnoe vedenie bolnykh s soputstvuiushchimi zabolevaniami tsentralnoi nervnoi sistemy : klinich. rek. Moscow, 2016. 28 p. (In Russian).
 14. Rieckman P., Toyka K. V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis: New aspects and practical application // J of Neurology. 2004. Vol. 251. P. 1329–1339.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смертина Любовь Порфирьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-невролог, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: smertina@yandex.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Lyubov P. Smertina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Neurologist, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: smertina@yandex.ru

Anzhelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia; Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

О. А. Гребенчиков, В. Т. Долгих, М. Д. Прокофьев

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель – рассмотреть основные функции эндотелия в регуляции проницаемости сосудистой стенки при критических состояниях, а также влияющие на него гуморальные факторы. **Материал и методы.** Из 350 выявленных в различных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ) публикаций для литературного обзора отобрано 38 источников. **Результаты.** В обзоре подробно освещена роль важнейших этиологических и патогенетических факторов формирования эндотелиальной дисфункции и значимость эндотелиальных повреждений в патогенезе различных патологических процессов и состояний, вызванных как хроническими заболеваниями и нарушениями, так и остро возникшими процессами.

Ключевые слова: структура и функция эндотелия, механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при критических состояниях.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий – однослойный пласт плоских мезенхимальных клеток, выстилающий изнутри кровеносные и лимфатические сосуды и полости сердца. Он в числе первых испытывает воздействие экзогенных и эндогенных патогенных факторов и становится важнейшим звеном в механизмах формирования сердечно-сосудистых, ожоговых, онкологических, гематологических, хирургических, инфекционных, акушерско-гинекологических заболеваний. Литературный обзор содержит современные представления о структуре и функции

эндотелия, механизмах его повреждения под влиянием патогенных факторов, а также о последствиях повреждения эндотелия для организма.

Цель – рассмотреть основные функции эндотелия в регуляции проницаемости сосудистой стенки при критических состояниях, а также влияющие на него гуморальные факторы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 350 выявленных в различных базах данных (Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ) публикаций

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS THE MOST IMPORTANT PATHOGENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITIONS

O. A. Grebenchikov, V. T. Dolgikh, M. D. Prokofev

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

The study aims to consider the main functions of endothelium in the regulation of vascular wall permeability in critical conditions, as well as humoral factors affecting the state of the endothelium. **Material and methods.** In the course of the study, 38 sources were selected for the literary review out of 350 scientific publications obtained from various databases (Scopus, Web of Science, PubMed, RSCI). **Results.** The review details the role of the most important etiological and pathogenetic factors in the formation of endothelial dysfunction and the significance of endothelial damage in the pathogenesis of various pathological processes and conditions caused by both chronic diseases and disorders and acute processes.

Keywords: structure and function of endothelium, mechanisms of endothelial dysfunction formation in critical conditions.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

для литературного обзора отобрано 38 источников. Критерии исключения: малая информативность либо устаревшие данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о структуре и функции эндотелия. На современном этапе научных исследований в литературе опубликовано достаточное количество статей, авторы которых отводят ведущую роль поврежденного эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, гинекологических, хирургических и других заболеваний [1–2].

По структуре эндотелий представляет собой однослойный пласт клеток высокой специализации, которые выстилают изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца [3], их масса в организме человека достигает порядка 1,8 кг. Эндотелий является активным органом эндокринной системы, диффузно локализованным во всех органах и тканях, осуществляющим сбалансированное выделение биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции работы сердечно-сосудистой системы [4]. Различают следующие три типа эндотелия: непрерывный, фенестрированный и прерывистый.

Непрерывный тип расположен в капиллярах скелетных мышц и гематоэнцефалическом барьере. Эндотелиальные клетки отличаются плотным прилеганием друг к другу, связаны между собой посредством плотных контактов и включают множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями [5]. Фенестрированный эндотелий содержит фенестры – истонченные участки диаметром 50–80 нм, облегчающие транспорт веществ между кровью и тканью. Больше всего фенестрированного эндотелия содержится в капиллярах почечных клубочков, эндокринных железах, ворсинках кишечника, печени и поджелудочной железе [6]. Для прерывистого эндотелия характерно наличие щелей между клетками; базальная мембрана прерывиста. Он расположен в сосудах органов, в которых происходит обмен клетками (капилляры костного мозга). Везикулы, стыки между эндотелиоцитами и фенестры участвуют в транспорте веществ.

Структура эндотелия капилляров имеет свою специфику для каждого органа и соответствует его функции. Клетки сосудистого эндотелия покрыты гликокаликсом, основными компонентами которого являются гликопротеины, моно- и полисахариды, гликолипиды и гликозаминогликаны [7]. Белки гликокаликса связаны с сиаловой кислотой, гиалуронат-, гепарин- и хондроитинсульфатами.

Гликокаликс – это барьер для трансэндотелиального передвижения молекул и взаимосвязи эндотелия с форменными элементами крови. Межклеточные связи эндотелия сосудов осуществляются благодаря их плотному соединению через интегриновые рецепторы с белками субэндотелиального матрикса. Кроме того, отдельные эндотелиоциты могут связываться в единую систему кадгеринами – белком, экспрессируемым эндотелиальными клетками.

В образовании межклеточных связей участвуют молекулы адгезии CD14b, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток независимо от размера сосуда. Поверхность эндотелиальных клеток, обращенная в просвет сосудов, образует множество инвагинаций, получивших название «кавеолы» – ми-

кродомены липидного биослоя клеточной мембраны, обогащенные холестерином, сфинголипидами и насыщенные фосфолипидами, в структуре которых содержится белок кавеолин.

Кавеолы участвуют в процессах эндоцитоза, метаболизме липидов, передаче сигналов, ангиогенезе и антибластомной резистентности. Кавеолы участвуют в транспорте белков и в ассоциации с кавеолинами модулируют передачу сигналов в клетке [8]. Большинство белков мембраны кавеол являются либо сигнальными молекулами, либо их рецепторами. Рецепторы кавеол, участвующие в передаче сигнала, представлены: рецептором эпидермального фактора роста (тирозинкиназный рецептор); скавенджер-рецепторами SR B1 и CD36, связывающими модифицированные липопротеины низкой плотности; рецепторами инсулина, эндотелина, андрогенов, брадикинина и др. В связи с тем, что в кавеолах концентрация этих молекул и рецепторов в несколько раз выше, чем на других участках плазматической мембраны, их именуют «сигналосомами» [9].

Заслуживает внимания классификация основных рецепторов эндотелия, имеющих отношение к системе гомеостаза. Она предусматривает следующие классы рецепторов: адренергические; гистаминовые; холинергические; серотониновые; рецепторы, активируемые протеиназой; простаноидные; гликопротеиновые; ангиотензиновые; эндотелиновые; тирозинкиназные; мультилигандные и др. И вместе с тем не все рецепторы еще открыты. Так, например, Hsp70 – белки теплового шока молекулярной массы 70 кДа – связываются с эндотелиоцитами, интернализуются и локализуются на определенных внутриклеточных органеллах. Однако рецепторы, с которыми связываются эти белки, пока неизвестны.

Доказано, что эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, обеспечивая изменение просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого кровью данным сосудом [10]. Это обусловлено тем, что эндотелием продуцируется ряд вазоактивных факторов: оксид азота (NO), эндотелины, гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Кроме того, эндотелий сосудов препятствует коагуляции крови и принимает участие в фибринолизе, а также в регуляции роста гладких мышечных клеток (ГМК) [11]. Различают три группы факторов, активирующих эндотелий:

1. Изменение объемной скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига, которое, в свою очередь, ведет к активации NO-синтазы.

2. Циркулирующие гормоны, физиологически активные вещества: аденозин, катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, серотонин, брадикинин, гистамин.

3. Факторы тромбоцитарного происхождения: серотонин, аденозинтрифосфат, тромбин, тромбосан A₂.

С учетом расположения эндотелиальные клетки испытывают действие трех механических сил: боковое давление на стенку сосуда; окружное растяжение или напряжение между эндотелиальными клетками и напряжение сдвига или силы трения, созданных кровотоком [12]. Из них особо важным является напряжение сдвига, поскольку оно стимулирует высвобождение

вазоактивных веществ, изменяет уровень экспрессии генов и клеточный метаболизм.

Вопрос о том, как механический сигнал напряжения сдвига преобразуется в биохимический сигнал внутри эндотелиальной клетки, далек от разрешения. Возможными первичными механорецепторами напряжения сдвига могут быть 4 кандидата: интегрины, кавеолы, ионные каналы и G-белки. Промежуточными передатчиками сигнала внутри клетки служат митоген-активируемые протеинкиназы: ERK1/2-киназы, регулируемые внеклеточным сигналом; JNK – c-JUN NH2-концевые киназы; p38 MAPK; BMK-1 – большая MAP-киназа, а также ряд других сигнальных молекул: c-Src, Ras, Raf, протеинкиназа C [6].

Установлено, что образование специализированного механорецепторного комплекса при ламинарном кровотоке индуцировано взаимодействием тирозинкиназного рецептора Axl с интегринными, обладающего антиапоптотической активностью [13]. Изменение напряжения сдвига увеличивает текучесть плазматической мембраны эндотелиальных клеток и способствует лиганд-независимому конформационному переходу в активную форму рецептора брадикинина B2, связанного с G-белками, что лежит в основе процесса релаксации сосудов. Не исключено, что в качестве механорецепторов напряжения сдвига могут выступать гликокаликс [14] и первичные реснички (cilia), т. е. образования апикальной мембраны оргanelл в эндотелиальных клетках.

Не подлежит сомнению факт, что основным эффектом напряжения сдвига является оксид азота – самый мощный из известных вазодилаторов, синтезируемый из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS). Установлено, что эндотелиальная NO-синтаза расположена в кавеолах. Оказывает кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, а активация eNOS наблюдается в случае, если кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1. Благодаря eNOS осуществляется продукция NO после воздействия патогенного фактора, вызывающего повышение содержания кальция в клетке [15].

Вазодилатирующий эффект NO проявляется в течение всего периода, пока он синтезируется NO-синтазой, локализованной в эндотелиальном монослое. Это обусловлено тем обстоятельством, что у NO короткий жизненный цикл, в течение которого происходит диффузия газообразного медиатора в ГМК сосудов. Вследствие этого происходит активация гуанилатциклазы с образованием цГМФ и наступает вазодилатация [15].

Различные факторы, индуцирующие выделение оксида азота, также вызывают синтез простагландина. Последний, активируя аденилатциклазу, увеличивает образование циклического цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и ограничивает интенсивность агрегации тромбоцитов. Сосудистый эндотелий также синтезирует и секретирует эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор и митогенный фактор гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. Повышенное образование эндотелина-1 способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемии мозга, сахарного диабета и рассматривается

в качестве маркера и предиктора тяжести и исхода этих заболеваний и патологических процессов. Кроме эндотелина-1, выявлено еще 2 изоформы эндотелина: эндотелин-2 и эндотелин-3 [16]. Эндотелины оказывают свое действие через эндотелиновые рецепторы типов А и В. Эндотелиновые рецепторы типа А находятся в ГМК сосудов; они опосредуют констрикторный эффект эндотелина-1 и эндотелина-2. Рецепторы типа В обнаружены в эндотелиальных клетках сосудов – они обеспечивают эндотелийзависимую вазодилатацию.

При таких критических состояниях, как острая гипоксия и кровотечение, эндотелиоциты становятся вазоконстрикторами вследствие снижения продукции ими оксида азота либо за счет усиления синтеза и секреции веществ, обладающих вазоконстрикторным эффектом, в частности эндотелина-1 – важнейшего вазоконстриктора эндогенного происхождения. Ведущим механизмом действия эндотелинов является высвобождение кальция, осуществляющего стимуляцию сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза, сокращение и рост ГМК сосудов, вследствие чего утолщается сосудистая стенка и уменьшается диаметр сосуда, что следует рассматривать как сосудистую вазоконстрикцию.

Таким образом, можно утверждать, что эндотелий осуществляет баланс противоположно действующих начал: усиления-ослабления тонуса сосудов, агрегации-деагрегации клеток крови и увеличения-уменьшения числа сосудистых клеток. Для каждого из этих вариантов результат является следствием концентрации синтезируемых веществ, существующих в строгой зависимости и равновесии. Это достаточно отчетливо проявляется при критических состояниях.

Повреждающее действие на эндотелий различных патогенных факторов. К факторам риска, индуцирующим повреждение эндотелия, относят гиперхолестеринемию, гипергомоцистеинемию, повышение в сыворотке крови уровня таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α . Кроме того, наличие окисленных липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови рассматривается как один из важнейших патогенетических факторов формирования эндотелиальной дисфункции, характерной для многих сердечно-сосудистых заболеваний. Дисбаланс в содержании цитокинов в сыворотке крови негативно влияет на метаболизм сосудистой системы и способствует развитию хронического воспаления как следствия атеросклеротического процесса в стенке сосуда [17–18]. Увеличение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови считают надежным предиктором кардиоваскулярных событий. При постишемической реперфузии миокарда отмечается выделение цитокинов, в том числе ФНО- α , играющего важную роль в прогрессировании миокардиальной дисфункции и кардиомегалии [19].

Дисфункцию эндотелия вполне обоснованно рассматривают в качестве универсального механизма, через который реализуется действие практически всех факторов риска сердечно-сосудистых нарушений. Эндотелиальная дисфункция может быть индуцирована гиперхолестеринемией и гиперлипидемией; АГ и сосудистым спазмом; гипергликемией и сахарным диабетом; курением и снижением двигательной активности; постоянными стрессами; ишемией и повышенной массой тела.

Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между гуморальными факторами, обладающими защитным действием, и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку. Самый важный патогенетический фактор, вызывающий повреждение эндотелия на фоне атеросклероза, – это нарушения в системе оксида азота и угнетение NOS в случае повышении уровня в сыворотке крови холестерина и липопротеинов низкой плотности [9, 20]. Возникающая при этом эндотелиальная дисфункция способствует вазоконстрикции, усилению клеточного роста, накоплению липидов и пролиферации ГМК, адгезии тромбоцитов и индуцирует тромбообразование в сосудах.

При артериальной гипертензии (АГ) в качестве фактора, провоцирующего развитие эндотелиальной дисфункции, может выступать статистически значимое уменьшение синтеза NO с одновременной нормальной продукцией таких вазоконстрикторов, как эндотелин-1 и ангиотензин II, ускорение его деградации и изменение структуры стенки сосудов. Так, уровень эндотелина-1 в сыворотке крови больных АГ уже на начальных стадиях заболевания статистически значимо превышает таковой у здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция значительно увеличивает риск таких цереброваскулярных осложнений, как транзиторные ишемические атаки и инсульты ишемического типа.

Характерно, что в ряде публикаций патогенез многих хирургических заболеваний (перитонит, желчнокаменная болезнь, панкреатит) ассоциируется с неизбежностью возникновения сердечно-сосудистых заболеваний после ранее перенесенной абдоминальной катастрофы [16, 21]. Ведущим патогенетическим фактором этой патологии считают липидный дистресс-синдром при хирургических заболеваниях и абдоминальных катастрофах, обусловленный накоплением в сыворотке крови эндотоксина грамотрицательной микрофлоры кишечника как одного из патогенетических факторов эндотелиальной дисфункции [22].

Инициация большинства ответных реакций организма на инфекцию происходит посредством эндотоксина грамотрицательных бактерий [23], который, связываясь с сывороточными белками, образует комплекс «эндотоксин – протеин», способный взаимодействовать с клеточными рецепторами CD14 мембран макрофагов и эндотелиоцитов и активировать их. Вследствие этого отмечается выработка этими клетками цитокинов и комплекса провоспалительных медиаторов, индуцирующих дисфункцию эндотелия [24].

Исключительно важна роль поврежденного эндотелия в патогенезе сочетанных травм. Установлено, что возникновение травматического шока в остром периоде политравмы, сочетающейся с кровопотерей, служит ведущим патогенетическим фактором нарушения перфузии с развитием гипоксии органов и тканей [25]. Одной из мишеней при травматических повреждениях становится эндотелий, закономерно выступающий в качестве эффектора таких патологических процессов, как отек, гиперемия и спазм артериол, выявляемых в сосудистой стенке.

Эндотелий формирует барьер между кровью и тканями, поэтому именно он первым реагирует на патогенные факторы при патологических процессах в организме. Кроме того, важна транспортная и ба-

рьерная роль эндотелия, а также его участие в метаболизме внеклеточного матрикса [26–27]. При травматической болезни в системный и тканевый кровотоки проникают продукты распада белка, цитокинов, инфекции и свободных радикалов, а высокая уязвимость эндотелия способствует возникновению синдрома полиорганного нарушения при критических состояниях.

Эндотелиоциты играют важную роль при формировании иммунных реакций, возникающих на инфекционную агрессию. Эндотелий при инфекциях осуществляет регуляцию параметров системы гемостаза, контролирует проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, линейный и объемный кровоток в них [28–29]. Проявления эндотелиальной дисфункции тесно связаны с эндотелиальным фактором релаксации, идентифицируемым как оксид азота [4]. Снижение уровня оксида азота рассматривается как следствие повреждения эндотелия или ингибирования оксидом азота реактивных форм кислорода. Оксид азота является предшественником ED-фактора, осуществляет вазодилатацию и улучшает микроциркуляцию в органах и тканях.

В случае стимуляции или повреждении сосудистого эндотелия, например при воспалении, ишемии, травмах, отмечается повышение активности фактора фон Виллебранда как индикатора эндотелиальной дисфункции. Синтез этого вещества осуществляется эндотелием; увеличение в сыворотке крови уровня фактора фон Виллебранда отражает степень повреждения эндотелия [30].

Последствия повреждения эндотелия для организма. В отечественной и зарубежной литературе имеется достаточно много публикаций, рассматривающих эндотелиальную дисфункцию в качестве пускового фактора возникновения, развития и прогрессирования коронарного синдрома, ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, сахарного диабета, почечной и печеночной недостаточности.

Нарушение той или иной функции эндотелия обусловлено локализацией патологического процесса, гемодинамическими сдвигами, доминированием тех или иных гуморальных факторов, повреждающих эндотелий. Среди этиологических факторов эндотелиальной дисфункции следует указать на гемодинамические факторы (пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление), дислипотеинемия, гипергомоцистемия, гипергликемия и радикальные формы кислорода. При этом приоритетное значение придается оксиду азота, играющему главенствующую роль в поддержании должного сосудистого тонуса и оптимального локального кровотока. В нормальных условиях эндотелий высвобождает незначительное количество оксида азота для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадекватности эндотелия по отношению к моноцитам и нейтрофилам.

Главная мишень оксида азота в сосудистой системе – геморастворимая гуанилатциклаза. При активации гуанилатциклазы оксидом азота возрастает образование цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов и тромбоцитах. Доказано, что циклический гуанозинмонофосфат является главным мессенджером сердечно-сосудистой системы и регулирует расслабление сосудов, тормозит активность тромбоцитов и макрофагов. Таким образом, оксид азота обеспечивает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, снижа-

ет адгезию и агрегацию тромбоцитов, уменьшает макрофагальную активность.

При повреждении эндотелия существенно возрастает синтез эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Полагают, что основным механизмом действия эндотелинов в данном случае является высвобождение кальция. Это приводит к активации всех фаз системы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба; сокращению гладких мышц сосудов, приводящему к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре – вазоконстрикции [5]. Вазоконстрикторный эффект эндотелина-1 рассматривается как ведущий патогенетический фактор повышения общего периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов таких жизненно важных органов, как сердце, головной мозг и почки, что, безусловно, играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, включая острый коронарный синдром (ОКС), ИБС, инфаркт миокарда (ИМ).

Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, однако образование его происходит очень быстро в случае воздействия адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В частности, наблюдается увеличение содержания эндотелина-1 в венозной крови у пациентов с ИБС. Наиболее высокий уровень эндотелина-1 зафиксирован у пациентов в начальных стадиях ИБС и при остром ИМ [31]. Исходя из этого, эндотелин-1 следует рассматривать как маркер и предиктор тяжести и исхода ИБС, острого ИМ, атеросклеротического повреждения сосудов, системной АГ. Кроме того, выявлена ассоциация эндотелина-1 с несердечной патологией – почечной сосудистой патологией, сахарным диабетом и т. д. [5]. Не исключена возможность активной локальной секреции эндотелина-1 или нарушения его утилизации в качестве основной причины инициации АГ. Кроме того, эндотелин-1 принимает непосредственное участие в процессах ремоделирования сосудов [10].

Установлено, что эндотелин-1 способен прямо или опосредованно активировать потенциал-зависимые кальциевые каналы, повышать активность фосфолипаз C и A₂, что можно рассматривать как причину повышенного образования арахидоновой кислоты и простагландинов из нее под действием циклооксигеназы. Баланс депрессорной и констрикторной фаз действия эндотелина обусловлен уровнем именно простагландинов. Отмечено, что в ответной реакции сосудистой стенки на эндотелин-1 решающая роль принадлежит проницаемости каналов медленного тока ионов кальция в клетку.

Важнейшим этиологическим фактором повреждения эндотелия большинство исследователей считают гиперхолестеринемия, вызывающую морфофункциональные изменения структуры эндотелия. Увеличение содержания холестерина и соотношения холестерина и фосфолипидов в мембранах клеток эндотелия рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора деструкции эндотелия и повышения его проницаемости [16]. Повышенное содержание в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), особенно окисленных их форм, рассматривают как важнейший патогенетический фактор многих заболеваний сердца и сосудов, прежде всего атеросклероза.

При наличии таких факторов риска ИБС, как дислипидемия, гипергликемия, курение, АГ, отмечается повреждение эндотелиальных клеток радикальными продуктами оксидативного стресса. Эти продукты оксидативного стресса рассматривают в качестве пускового фактора эндотелиальной дисфункции, повреждения и апоптоза эндотелиальных клеток, воздействия на основной вазодилататор, выделяемый эндотелием, – оксид азота (превращают его в нейтральный пероксинитрит, что блокирует физиологическое действие оксида азота на сосуды).

На сегодняшний день многие исследователи рассматривают напряжение сдвига в качестве модулятора функционального состояния организма и способности эндотелия реагировать на различные воздействия гуморального характера. Установлено, что напряжение сдвига воздействует на выработку вазоактивных веществ, тромбогенных и атромбогенных факторов, молекул адгезии и др. Изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах, что индуцирует усиленную продукцию эндотелием основных вазодилататоров и сопровождается увеличением образования эндотелиальной NO-синтазы и других ферментов [4, 32].

Полагают, что основной причиной дисфункции эндотелия при АГ служит гемодинамический стресс в организме: наличие гемодинамического фактора в случае АГ обуславливает раннее атеросклеротическое поражение сосудов. Артериальная гипертензия, провоцируя турбулентность потока крови, закономерно увеличивает риск атеросклеротического поражения, особенно в области бифуркации артериального дерева. Вместе с тем существует точка зрения, согласно которой уровень гемодинамической значимости атеросклеротических изменений важен лишь при развитии изолированной систолической гипертензии.

Ответом на различные патологические изменения в стенке сосуда становится «адаптивная реакция» эндотелия на NO-независимые вазодилататоры, которые проявляются в синтезе таких биологически активных веществ, как эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа (CNP) и адrenomодулин. Установлено, что при атеросклерозе происходит дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксиданион-радикал).

При ИБС в основе эндотелиальной дисфункции лежит снижение дилатации сосудов и нарастание вазоконстрикции. Вместе с тем отмечено, что механизм участия эндотелия в развитии ИБС не ограничен лишь регуляцией сосудистого тонуса, но, безусловно, связан также с поддержанием целостности стенки сосуда, так как принимает участие в воспалительных и аутоиммунных реакциях, атерогенезе и атеротромбозе.

Нарушение баланса между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами повышает системное артериальное давление (АД) и вызывает локальный ангиоспазм. Сниженная реакция сердечно-сосудистой системы на вазодилатирующие факторы расценивается как проявление дисфункции эндотелия и выявляется как на начальных, так и на отдаленных этапах развития атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция связана, прежде всего, с уменьшением

продукции оксида азота, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов.

Установлено, что в патогенезе развития коронарного атеросклероза важную роль играет АПФ, локализованный в эндотелиальной выстилке сосудов. Примерно около 10 % АПФ находится в сыворотке крови, а большая часть (около 90 %) АПФ представлена как кардиальный и сосудистый тканевой фактор. Под действием ангиотензин-превращающего фермента происходит образование ангиотензина-II из ангиотензина-I, являющегося одним из наиболее сильных вазоконстрикторов.

При повреждении эндотелия происходит резкий дисбаланс NO/AT-II в сторону уменьшения NO и увеличения AT-II. Кроме того, AT-II в сочетании с эндотелиальной дисфункцией является основной причиной активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза, подавления фибринолиза, а также активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию, что закономерно повышает сосудистую проницаемость, увеличивает продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, стимулирует экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул, что в конечном итоге приводит к повреждению сосудистой стенки и, как следствие, – к атерогенезу. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию сосудистого ремоделирования, воспалительные процессы в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом коронарных, церебральных сосудов [33].

На сегодняшний день нет единого мнения о первичности эндотелиальной дисфункции при АГ. Одни авторы считают, что наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия, являясь, по сути, преждевременным «старением» кровеносных сосудов по причине хронического воздействия высокого давления, – это следствие заболевания, а не причина [29, 34]. Другие авторы полагают, что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первопричиной. Свое мнение они высказывают на основании того, что, во-первых, признаки эндотелиальной дисфункции присутствуют у потомков пациентов с эссенциальной АГ даже при отсутствии повышенного АД, во-вторых, не прослеживается четкая связь с величиной АД, в-третьих, не происходит нормализации эндотелия даже при снижении АД.

Установлено, что главным проявлением функционально-структурных изменений артерий при АГ следует считать сочетание дисфункции эндотелия и гипертрофии гладкомышечных клеток резистивных сосудов. Полагают, что при АГ эндотелий выступает, с одной стороны, в качестве наиболее повреждаемой мишени, с другой – как орган, запускающий ряд патогенетических факторов АГ.

Жировая ткань может синтезировать значительное количество соединений, способных влиять на функцию эндотелия. Наиболее важными из них являются лептин, резистин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин-6, белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), адипонектин и белки ренин-ангиотензиновой системы [35]. В публикациях последних лет отмечается, что существует взаимодействие между секреторными белками адипоцитов, называемыми адипокинами, и эндотелием. Таким образом, способность

адипокинов непосредственно влиять на сосудистый гомеостаз может представлять собой один из важнейших патогенетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением.

Еще один патогенетический фактор возникновения эндотелиальной дисфункции – это ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Активация РААС прослеживается на системном уровне при выделении ренина клетками гломерулярного комплекса почек. Вторым путем является активация на уровне эндотелия. Воздействие ренина на ангиотензиноген, который также образуется в различных тканях, особенно в печени и эндотелии, происходит посредством превращения его в ангиотензин-I. Образование ангиотензина-II из ангиотензина-I осуществляется при действии АПФ, экспрессируемого различными клетками: эндотелиоцитами, ГМК и макрофагами [36].

Роль РААС в патологическом процессе обусловлена многогранностью ее действия на факторы, которые в конечном итоге определяют уровень АД: сосудистый тонус, объем циркулирующей крови и морфологию сосудистой стенки. Как известно, повышение в сыворотке крови активности компонентов ренин-ангиотензиновой системы часто отмечается у пациентов с АГ в плазме, а у пациентов с ИБС – в микроциркуляторном русле и вокруг атеросклеротической бляшки.

Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы факторов: тромбогенные и антитромбогенные. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относят фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорную кислоту, тромбоксан A2, тканевой фактор активации, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов и определяет тромбогенный потенциал сосудов.

Антитромбогенные факторы: оксид азота, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена – тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и таким образом определяют тромборезистентность эндотелия. Большое количество исследований посвящено эндотелиальному гемостазу, антитромбогенным свойствам эндотелия при АГ [36]. Известно, что уровень тканевого активатора плазминогена у больных АГ снижен.

В настоящее время установлено, что наличие структурного повреждения эндотелия на самом деле не является строго обязательным. Фактически ранние стадии развития атеросклеротического поражения, включая аккумуляцию липидов внутри артериальной стенки и миграцию моноцитов, проходят при интактной поверхности клеток эндотелия. Эти ранние сдвиги обусловлены специфическими биохимическими изменениями и клеточными сигнальными путями. Так, при АГ ведущим является ослабление вазодилатирующей функции эндотелия резистивных сосудов, тогда как при атеросклерозе – повреждение эндотелиоцитов с развитием воспалительного процесса. При этом отмечается не только усиление гибели эндотелиоцитов путем некроза, но и ослабление межклеточной интеграции в эндотелии, ускорение апоптоза и увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный краткий обзор научных публикаций о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний позволяет прийти к следующему заключению:

- эндотелиальная дисфункция рассматривается как ранний маркер развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической почечной и печеночной недостаточности, атеросклероза и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 37, 38];
- эндотелиальная дисфункция может формироваться вследствие влияния различных факторов риска: алкоголя, никотина, гипергликемии, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, гипоксии, эндотоксемии, атеросклероза.

Вследствие этого коррекцию эндотелиальной дисфункции, наряду с контролем традиционных факторов риска, следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем только длительные исследования эндотелиальной дисфункции с изучением конечных точек покажут значение коррекции дисфункции эндотелия в процессе дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, ее форм и зависимости от факторов, влияющих на изменения в сосудистом эндотелии, является перспективным направлением в медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Фарматека. 2020. № 27. С. 122–128.
2. Christina C., Natasa K., Dimitris T. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas*. 2018. Vol. 109. P. 1–5.
3. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульянов. медико-биолог. журн. 2018. № 4. С. 8–17. DOI 10/23648/UMBJ.218.32.22685.
4. Дорофиев Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности: обзор литературы // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116. DOI 10/12737/article_5b1a0351210298.18315210.
5. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2017. № 16. С. 4–15.
6. Сокологорский С. В., Овечкин А. М. Принцип Старлинга, гликокаликс и эндотелиальный поверхностный слой. Как совместить? // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 5–14.
7. Мальцева Л. А., Мищенко Е. А., Мосенцев Н. Ф., Мальцев И. А., Бондаренко Н. С. Роль гликокаликса в регуляции проницаемости сосудов: пересмотренный принцип Старлинга // Медицина неотложных состояний. 2019. № 6. С. 16–22. DOI 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179593.
8. Dirisamer M., Yeh R.-Y., van Dijk K., Ham L., Dapena I., Melles G. R. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer // *Am J of Ophthalmology*. 2012. Vol. 154, Is. 2. P. 290–296.
9. Squadrito F. et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 163, Is. 2. P. 339–347.
10. Горбунов В. В., Аксенова Т. А., Скобова Ю. В., Иващенко Н. Ф., Ворохова М. А. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом // Забайкал. мед. вестн. 2018. № 3. С. 99–106.

REFERENCES

1. Vorobeveva N. M., Tkacheva O. N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases // *Farmateka*. 2020. No. 27. P. 122–128. (In Russian).
2. Christina C., Natasa K., Dimitris T. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction // *Maturitas*. 2018. Vol. 109. P. 1–5.
3. Radaikina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N. A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology // *Ulianov. mediko-biolog. zhurn*. 2018. No. 4. P. 8–17. DOI 10/23648/UMBJ.218.32.22685. (In Russian).
4. Dorofienko N. N. The role of vascular endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review) // *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018. No. 68. P. 107–116. DOI 10/12737/article_5b1a0351210298.18315210. (In Russian).
5. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017. No. 16. P. 4–15. (In Russian).
6. Sokologorsky S. V., Ovechkin A. M. Starling's principle, glycocalyx and endothelial surface layer: how can they be matched? // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018. No. 6. P. 5–14. (In Russian).
7. Maltseva L. A., Mishchenko E. A., Mosentsev N. F., Maltsev I. A., Bondarenko N. S. Glicocalix role in regulating vascular permeability: the revised Starling's principle // *Emergency Medicine*. 2019. No. 6. P. 16–22. DOI 10.22141/2224-0586.6.101.2019.179593. (In Russian).
8. Dirisamer M., Yeh R.-Y., van Dijk K., Ham L., Dapena I., Melles G. R. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer // *Am J of Ophthalmology*. 2012. Vol. 154, Is. 2. P. 290–296.
9. Squadrito F. et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women // *Atherosclerosis*. 2002. Vol. 163, Is. 2. P. 339–347.
10. Gorbunov V. V., Aksenova T. A., Skobova Yu. V., Ivashchenko N. F., Vorokhova M. A. Modern view on the problem of endothelial dysfunction as a factor in the development of cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis // *Zabaikal. med. vestn*. 2018. No. 3. P. 99–106. (In Russian).

11. Борщикова Т. И., Епифанцева Н. Н., Кан С. Л., Лызлов А. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия при тяжелой черепно-мозговой травме // Медицина в Кузбассе. 2019. Т. 18, № 2. С. 5–11.
12. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. А., Тишков А. В., Митрейкин В. Ф., Власов Т. Д. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 2. С. 211–218. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.
13. Evans C. E., Cober N. D., Dai Z., Stewart D. J., Zhao Y. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2021. Vol. 28. DOI 10.1183/13993003.03957-2020.
14. Yun E., Kook Y., Yoo K. H., Kim K. I., Lee M. S., Kim J., Lee A. Endothelial to mesenchymal transition in pulmonary vascular diseases // Biomedicines. 2020. Vol. 8, Is. 12. P. 639. DOI 10.3390/biomedicines8120639.
15. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M. et al. Mechano-transduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // Am J Physiol Cell Physiol. 2016. Vol. 311. P. C846–C853. DOI 10.1152/ajpcell.00288.2015.
16. Дзугкоев С. Г., Можяева И. В., Такоева Е. А., Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундамент. исслед. 2014. № 4 (1). С. 198–204.
17. Мамедова Ф. И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа // Казан. мед. журн. 2020. № 101 (1). С. 13–17. DOI 10.17816/KMJ2020-13.
18. Мамедзаде А. Я., Алиев М. Х., Гусейнова Ш. М., Агамалыева У. Д., Ахмедзаде У. И., Шахвердиев Г. Г. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий // Патологич. физиология и эксперимент. терапия. 2020. № 64 (1). С. 91–97. DOI 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97.
19. Dimitropoulos S., Mystakidi V. C., Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Athanasiou D., Gouliopoulos N., Bletsa E., Kalampogias A., Charalambous G., Tsioufis C., Vavuranakis M., Tousoulis D. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, Is. 24. P. 9385. DOI 10.3390/ijms21249385.
20. Giles L. V. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, Is. 2. P. e0192419.
21. Margraf A., Ludwig N., Zarbock A., Rossaint J. Systemic Inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection // Anesth Analg. 2020. Vol. 13, Is. 6. P. 1693–1707. DOI 10.1213/ANE.0000000000005175.
22. Dekker N. A. M., Veerhoek D., Koning N. J., et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Anaesthesia. 2019. Vol. 74. P. 609–618. DOI 10.1111/anae.14577.
23. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction // Anaesthesist. 2021. Vol. 70, No. 1 P. 83–92. DOI 10.1007/s00101-020-00886-4.
24. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis // Am J Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 202, Is. 3. P. 361–370. DOI 10.1164/rccm.201910-1911TR.
25. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I // Borshchikova T. I., Epifantsev N. N., Kan S. L., Lyzlov A. N. Dysfunction of the vascular endothelia in the traumatic brain injury // Medicine in Kuzbass. 2019. Vol. 18, No. 2. P. 5–11. (In Russian).
26. Vasina E. Yu., Malakhova Z. L., Anosov I. A., Tishkov A. V., Mitreikin V. F., Vlasov T. D. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic what endothelial factor are we studying? // Arterialnaia gipertenziia. 2020. Vol. 26, No. 2. P. 211–218. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218. (In Russian).
27. Evans C. E., Cober N. D., Dai Z., Stewart D. J., Zhao Y. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2021. Vol. 28. DOI 10.1183/13993003.03957-2020.
28. Yun E., Kook Y., Yoo K. H., Kim K. I., Lee M. S., Kim J., Lee A. Endothelial to mesenchymal transition in pulmonary vascular diseases // Biomedicines. 2020. Vol. 8, Is. 12. P. 639. DOI 10.3390/biomedicines8120639.
29. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M. et al. Mechano-transduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels // Am J Physiol Cell Physiol. 2016. Vol. 311. P. C846–C853. DOI 10.1152/ajpcell.00288.2015.
30. Dzugkoev S. G., Mozhaeva I. V., Takoeva E. A., Dzugkoeva F. S., Margieva O. I. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects of correction // Fundamental research. 2014. No. 4 (1). P. 198–204. (In Russian).
31. Mamedova F. I. Effect of oxidative stress on endothelium in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus // Kazan medical journal. 2020. No. 101 (1). P. 13–17. DOI 10.17816/KMJ2020-13. (In Russian).
32. Mamedzade A. Ya., Aliev M. Kh., Guseinova Sh. M., Agamalyeva U. D., Akhmedzade U. I., Shakhverdiev G. G. Endothelial dysfunction and impairment of lymphatic drainage from tissues in the pathogenesis of diabetic microangiopathy // Patologich. fiziologiya i eksperimentalnaia terapiia. 2020. No. 64 (1). P. 91–97. DOI 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97. (In Russian).
33. Dimitropoulos S., Mystakidi V. C., Oikonomou E., Siasos G., Tsigkou V., Athanasiou D., Gouliopoulos N., Bletsa E., Kalampogias A., Charalambous G., Tsioufis C., Vavuranakis M., Tousoulis D. Association of soluble suppression of tumorigenesis-2 (ST2) with endothelial function in patients with ischemic heart failure // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, Is. 24. P. 9385. DOI 10.3390/ijms21249385.
34. Giles L. V. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, Is. 2. P. e0192419.
35. Margraf A., Ludwig N., Zarbock A., Rossaint J. Systemic Inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection // Anesth Analg. 2020. Vol. 13, Is. 6. P. 1693–1707. DOI 10.1213/ANE.0000000000005175.
36. Dekker N. A. M., Veerhoek D., Koning N. J. et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Anaesthesia. 2019. Vol. 74. P. 609–618. DOI 10.1111/anae.14577.
37. Rossaint J., Margraf A. Inflammation and perioperative organ dysfunction // Anaesthesist. 2021. Vol. 70, No. 1 P. 83–92. DOI 10.1007/s00101-020-00886-4.
38. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis // Am J Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 202, Is. 3. P. 361–370. DOI 10.1164/rccm.201910-1911TR.
39. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (review, Part I) //

- Общая реаниматология. 2016. № 12 (2). С. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65.
26. Kruse M. Electro-spun membranes as scaffolds for human corneal endothelial cells // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43. P. 1–11.
27. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier // *CNS Neurosci Ther*. 2020. Vol. 27, Is. 1. P. 26–35. DOI 10.1111/cns.13560.
28. Szondy Z., Sarang Z., Kiss B., Garabuczi É., Köröskényi K. Anti-inflammatory mechanisms triggered by apoptotic cells during their clearance // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 909. DOI 10.3389/fimmu.2017.00909.
29. Colbert J. F., Schmidt E. P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // *Clin Chest Med*. 2016. Vol. 37. P. 263–275. DOI 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
30. Аксенова А. Ю. Фактор Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19 // *Экологическая генетика*. № 18 (2). С. 135–138.
31. Kolotylo O. B. Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications // *International journal of endocrinology*. 2019. No. 15 (6). P. 453–458.
32. Hung M. J., Kane S., Dhaliwal D. K. Descemetorhexis without endothelial keratoplasty versus DMEK for treatment of fuchs endothelial corneal dystrophy // *Cornea*. 2018. Vol. 37, Is. 12. P. 1479–1483.
33. Гудз А. И. Возможности усовершенствования дистальных аутологических реконструкций у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей // *Запорож. мед. журн*. 2019. № 21 (1). С. 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809.
34. Smeringaiova I. Endothelial wound repair of the organ-cultured porcine corneas // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43, Is. 7. P. 856–865.
35. Taghavi S., Abdullah S., Duchesne J., Pociask D., Kolls J., Jackson-Weaver O. Interleukin 22 mitigates endothelial glycocalyx shedding after lipopolysaccharide injury // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, Is. 2. P. 337–345. DOI 10.1097/TA.0000000000003019.
36. Корякин А. М., Епифанцева Н. Н., Ещева Л. А., Дементаева Д. А., Якимовских А. В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом // *Сиб. мед. журн. (Томск)*. 2014. № 29 (4). С. 52–55.
37. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, Is. 4. P. 786–787.
38. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide // *Curr Med Chem*. 2014. Vol. 21, Is. 32. P. 3662–3672.
- General Reanimatology. 2016. No. 12 (2). P. 66–89. DOI 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65. (In Russian).
26. Kruse M. Electro-spun membranes as scaffolds for human corneal endothelial cells // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43. P. 1–11.
27. Zhao F., Zhong L., Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier // *CNS Neurosci Ther*. 2020. Vol. 27, Is. 1. P. 26–35. DOI 10.1111/cns.13560.
28. Szondy Z., Sarang Z., Kiss B., Garabuczi É., Köröskényi K. Anti-inflammatory mechanisms triggered by apoptotic cells during their clearance // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 909. DOI 10.3389/fimmu.2017.00909.
29. Colbert J. F., Schmidt E. P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis // *Clin Chest Med*. 2016. Vol. 37. P. 263–275. DOI 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
30. Aksenova A. Yu. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible association with COVID-19 // *Ecological genetics*. 2020. No. 18 (2). P. 135–138. (In Russian).
31. Kolotylo O. B. Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications // *International journal of endocrinology*. 2019. No. 15 (6). P. 453–458.
32. Hung M. J., Kane S., Dhaliwal D. K. Descemetorhexis without endothelial keratoplasty versus DMEK for treatment of fuchs endothelial corneal dystrophy // *Cornea*. 2018. Vol. 37, Is. 12. P. 1479–1483.
33. Gudz A. I. Opportunities for improvement of distal autologous reconstructions in patients with chronic critical limb ischemia // *Zaporozhye medical journal*. 2019. No. 21 (1). P. 49–54. DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155809. (In Russian).
34. Smeringaiova I. Endothelial wound repair of the organ-cultured porcine corneas // *Current Eye Research*. 2018. Vol. 43, Is. 7. P. 856–865.
35. Taghavi S., Abdullah S., Duchesne J., Pociask D., Kolls J., Jackson-Weaver O. Interleukin 22 mitigates endothelial glycocalyx shedding after lipopolysaccharide injury // *J Trauma Acute Care Surg*. 2021. Vol. 90, Is. 2. P. 337–345. DOI 10.1097/TA.0000000000003019.
36. Koryakin A. M., Epifantseva N. N., Eshcheva L. A., Dementeva D. A., Yakimovskikh A. V. Damage, inflammation of the vascular endothelium, hypercoagulable as a risk factor for heart diseases in patients with chronic alcoholism // *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. No. 29 (4). P. 52–55. (In Russian).
37. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, Is. 4. P. 786–787.
38. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide // *Curr Med Chem*. 2014. Vol. 21, Is. 32. P. 3662–3672.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребенчиков Олег Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопroteкции, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Прокофьев Максим Дмитриевич – аспирант кафедры патофизиологии, Институт высшего и дополнительного профессионального образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: max_prok@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Grebenchikov – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Organoprotection Laboratory, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Vladimir T. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

ORCID: 0000-0001-9034-4912.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Maksim D. Prokofev – Postgraduate, Department of Pathophysiology, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: max_prok@mail.ru

БИОМАРКЕРЫ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

И. С. Греков^{1,2}

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической и прогностической значимости различных биомаркеров у пациентов с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: острое повреждение почки, биомаркеры, кардиохирургия. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Использование стандартных критериев диагностики почечного повреждения, основанных на определении величины диуреза и концентрации сывороточного креатинина, не удовлетворяет возможности верификации патологии на субклиническом этапе, так как повышение последнего может происходить лишь после значительного повреждения почечных структур. С учетом подобных аспектов были предприняты попытки поиска более чувствительных и специфических биомаркеров почечного повреждения. В статье обсуждается проблема использования определения «острое повреждение почки» в контексте диагностики, рассматриваются возможности применения биомаркеров в клинической практике и основные требования к ним, а также приводятся значения некоторых основных маркеров острого почечного повреждения (NGAL, FABP1, кальпротектина и KIM-1).

Ключевые слова: острое повреждение почки, CSA-AKI, креатинин, биомаркеры, кардиохирургия.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Греков Илья Сергеевич, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день острое повреждение почек после различных кардиохирургических вмешательств, которое в англоязычной медицинской литературе принято обозначать термином CSA-AKI (Cardiac

Surgery-Associated Acute Kidney Injury – острое повреждение почек, связанное с кардиохирургическим вмешательством), остается серьезной проблемой как сердечно-сосудистой хирургии, так и клинической нефрологии в целом. Распространенность подобного

BIOMARKERS OF CARDIAC SURGERY-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY

I. S. Grekov^{1,2}

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

² Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

The study aims to review the scientific literature devoted to the diagnostic and prognostic significance of various biomarkers in patients with acute kidney injury after cardiac surgery. **Material and methods.** The scientific literature was searched in the following databases: Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed and RSCI. The keywords: acute kidney injury, biomarkers, cardiac surgery. The search depth is 10 years. **Results.** The possibility of using standard criteria for the diagnosis of renal damage, based on the measuring of the amount of urine output and the concentration of serum creatinine, does not satisfy the possibility to verify the pathology at the subclinical stage, since an increase in the latter can occur only after significant damage of the renal structures. Considering these aspects, attempts have been made to search for more sensitive and specific biomarkers of renal damage. The study discusses the problem of using the definition “acute kidney injury” in the context of diagnosis, considers the possibilities and basic requirements for the use of biomarkers in clinical practice, and also presents the values of some of the main markers of acute renal damage (NGAL, FABP1, calprotectin and KIM-1).

Keywords: acute kidney injury, CSA-AKI, creatinine, biomarkers, cardiac surgery.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Ilya S. Grekov, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

осложнения варьируется в среднем от 5 до 40 %, при этом частота ранней госпитальной смертности в популяции таких больных значительно возрастает по сравнению с пациентами без кардиохирургически-ассоциированного почечного повреждения. Таким образом, перед клиницистами возникает актуальный вопрос выявления поражения почек еще на раннем субклиническом этапе. Современные критерии и методы диагностики острого повреждения почек (ОПП), привлекающие во внимание уровень суточного диуреза и значение креатинина в сыворотке крови, не позволяют осуществить более раннюю диагностику ОПП (до возникновения значимых структурных повреждений). Не следует забывать и о том, что на показатели сывороточного креатинина влияет целый ряд факторов, таких как пол, раса, возраст пациента, физическая нагрузка, сопутствующие заболевания в анамнезе, прием некоторых лекарственных препаратов, что создает определенные трудности при диагностическом поиске. Поэтому перед клинической медициной стоит принципиальная задача исследования потенциально новых высокочувствительных и высокоспецифических биомаркеров, обладающих диагностической, прогностической, а также предиктивной ценностью при определении развития ОПП у больных после сердечно-сосудистых вмешательств.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической и прогностической значимости различных биомаркеров у пациентов с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: острое повреждение почки, биомаркеры, кардиохирургия. Глубина поиска – 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение острого повреждения почек.

Согласно клиническим рекомендациям «под ОПП необходимо понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов. В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание Scr (сывороточного креатинина) $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или
- нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут или
- темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

В табл. 1 представлены критерии тяжести острого повреждения почек в соответствии с классификациями разных лет. В клинической практике рекомендуется использовать только классификацию KDIGO (2012)» [1, с. 70].

Первая попытка дать унифицированное определение дисфункции почек была предпринята в 2004 г. после внедрения в клиническую практику критериев RIFLE: Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss (утрата функции) и End Stage Kidney

Disease (терминальная почечная недостаточность). Данные критерии позволили рассматривать повреждение почек как более сложный и динамичный патогенетический процесс с более точным прогностическим пониманием исхода у таких больных. Тем не менее существенным недостатком подобной классификации являлась недооценка даже незначительных колебаний уровня сывороточного креатинина в послеоперационном периоде, оказывающих существенное влияние на прогноз пациентов [2, 3].

В дальнейшем эксперты группы Acute Kidney Injury Network (AKIN) в 2005 г. утвердили новую концепцию ОПП. На основании принятого термина «острое повреждение почек» была подчеркнута потенциальная обратимость повреждения самого органа, внимание клиницистов также было акцентировано на значимости минимальных изменений уровня креатинина в крови. Кроме того, согласно представленным критериям AKIN предлагалась стратификация ОПП на 3 степени тяжести в зависимости от уровня креатинина и диуреза. Наряду с этим показатель скорости клубочковой фильтрации из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП был исключен, что являлось значимым недостатком подобной классификации [3].

Последующее развитие концепции термина с дальнейшей модификацией в 2012 г. связано с деятельностью международной группы экспертов KDIGO, которая предложила другое консенсусное определение критериев диагностики и иную стратификацию тяжести ОПП [2, 3–4]. Данная классификация является общепринятой. Следует также отметить, что именно классификация на основании критериев KDIGO обладает большей чувствительностью при выявлении ОПП в послеоперационном периоде, чем другие подобные классификации.

Рабочей группой KDIGO также отмечена важность восстановительного периода после эпизода ОПП для пациентов. Это позволило выделять больных высокого риска, в том числе с субклиническим течением, исключительно по лабораторным маркерам, без абераций СКФ. Такое течение может приводить к рецидивам ОПП, вплоть до исхода в хроническую болезнь почек [3–5].

Для отражения единства процессов в почках после повреждения с целью максимального восстановления их функциональных возможностей был предложен термин «острая болезнь почек»: «острая болезнь почек – патологическое состояние, не разрешившееся в срок до 7 суток острого повреждения почек, продолжающееся от 7-х до 90-х суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункцией различной степени выраженности» [1, с. 69]. Выделение острой болезни почек позволило окончательно сформировать патологического концепцию континуума повреждения почек и определить ключевые направления в профилактике и ведении пациентов с целью улучшения прогноза [3–5].

Эпидемиологические аспекты острого повреждения почек, связанного с кардиохирургическим вмешательством (CSA-AKI). В зависимости от различных классификаций CSA-AKI колеблется от 5 до 40 %, причем от 1 до 7 % пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии. Большой разброс в частоте заболеваемости зависит от типа выполняемого хирургического вмешательства и от системы оценки

**Критерии тяжести острого повреждения почек
в соответствии с классификациями разных лет [1]**

RIFLE (2002/2004)		AKIN (2007)		KDIGO (2012)		Объем мочи
Крите- рий	Определение	Стадия	Определение	Стадия	Определение	Единые дефиниции для 3 клас- сификаций
Risk	≥ 1,5 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или снижение СКФ ≥ 25 %	Ст. 1	Увеличение Scr ≥ 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л) или в 1,5 раза по сравнению с базальным уровнем в течение 48 ч	Ст. 1	Увеличение Scr ≥ 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	< 0,5 мл/кг/ч в течение > 6 ч
Injury	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или снижение СКФ ≥ 50 %	Ст. 2	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем	Ст. 2	2,0–2,9 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	< 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
Failure	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или уровень Scr ≥ 354 мкмоль/л или снижение СКФ ≥ 75%	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем в течение 7 дней или Scr ≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстро- го нарастания > 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней, или Scr ≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания > 44 мкмоль/л, или ЗПТ у лиц < 18 лет, снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
Loss	Полная потеря функции почек > 4 нед.	-	-	-	-	-
ESKD	ТПН > 3 мес.	-	-	-	-	-

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ТПН – терминальная почечная недостаточность.

CSA-AKI. Как было сказано выше, оптимальным является применение именно критериев KDIGO. Применение классификации AKIN, в которой не учитывается показатель СКФ, может привести к гипердиагностике ОПП [3, 6].

Следует отметить, что ОПП является независимым предиктором смертности после кардиохирургических вмешательств. Согласно некоторым данным CSA-AKI при трансплантации сердца встречается в послеоперационном периоде примерно в 94 % случаев. Изолированное аортокоронарное шунтирование имеет самую низкую частоту развития ОПП. Далее следует клапанная хирургия и комбинированное аортокоронарное шунтирование с клапанной хирургией. Кроме того, около 52 % детей, перенесших любые оперативные вмешательства на сердце, имеют ассоциированное ОПП [6].

Особенности классификации и требований к биомаркерам. На сегодняшний день единой классификации биомаркеров ОПП по-прежнему не существует. Однако были предприняты попытки создать классификацию, основанную на патофизиологическом принципе, когда некоторые специфические маркеры соотносятся с характером патологического процесса. Другой, не менее актуальной и целесообразной классификацией следует считать топическое и специфическое распределение молекул-маркеров в зависимости от локализации повреждения соответствующего почечного локуса (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение). Также следует отметить, что подобное разделение биомаркеров более перспективно для применения в клинической практике, а способность маркеров отражать различное течение почечного по-

вреждения предопределило их дифференциацию по клинической значимости [7].

Теоретически любые молекулярные индикаторы почечного повреждения должны удовлетворять целому ряду основных требований [8]:

- указывать на длительность почечного повреждения;
- указывать на возможный этиологический характер;
- иметь высокую чувствительность и специфичность в дифференциации различных патогенетических вариантов острого повреждения почек;
- указывать на повреждение определенного участка нефрона (так называемая топическая диагностика);
- иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов патологии, а именно потребности в заместительной почечной терапии, развития терминальной стадии почечной недостаточности, ранней госпитальной и внегоспитальной летальности;
- предоставлять возможность наблюдения в динамике за эффективностью проводимого лечения.

Ниже приведены основные биомаркеры, имеющие клиническое и прогностическое значение в диагностике CSA-AKI.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), известный также как сидерокалин, липокалин 2 или онкоген 24p, является наиболее изученным маркером острого повреждения почек [9–10]. Молекула NGAL представляет собой белок семейства липокалинов массой 25 кДа, включающий 178 последовательностей аминокислот. Человеческий NGAL представлен в трех различных формах: мономер (25 кДа), гомодимер массой 45 кДа, а также гетеродимер массой 135 кДа. Так, гетеродимерный NGAL конъюгирован с желатиназой и специфичен для всех нейтрофильных клеток. Кроме того, NGAL также способен экспрессироваться на стабильно низких уровнях в различных органах, таких как матка, простата, слюнные железы, легкие, трахея, желудок, толстая кишка и почки. При этом его продукция увеличивается с возрастом, а у женщин его уровень значительно выше, чем у мужчин [5–7, 9–10].

В физиологических условиях ассоциированный с желатиназой липокалин обладает способностью связываться с комплексом железо-сидерофор, контролируя регуляцию обмена железа, и опосредовать бактериостатическую функцию [5, 10, 11]. В почках NGAL также оказывает антиапоптотическое действие и усиливает пролиферацию эпителиальных клеток почечных канальцев, что и определяет потенциальные пути защиты почек при повреждении. Данный белок является одним из наиболее активно регулируемых транскриптов в почках на ранних этапах ишемического, септического или токсического повреждения почек как на экспериментальных животных моделях *in vitro*, так и *in vivo* [11]. Первичными сайтами продукции NGAL в почках являются восходящая часть петли Генле и тубулярные интеркалированные клетки. Так, острое тубулярное повреждение вызывает значительной прирост экспрессии NGAL в эпителии канальцев. В сыворотке крови взрослого человека его концентрация возрастает в 16 раз,

в моче – в 100 раз. Увеличение концентрации NGAL в крови при ОПП связывают с резким возрастанием его экспрессии преимущественно в печени и легких. Параллельно может происходить высвобождение NGAL из гранул нейтрофилов и других иммунных клеток, активированных воспалением почечных канальцев. Предполагается, что NGAL, синтезируемый поврежденными клетками дистальных канальцев при остром почечном повреждении, экскретируется с мочой, а NGAL крови фильтруется в клубочках и реабсорбируется эпителием проксимальных канальцев через мегалин-опосредованный путь. Так, повышение уровня NGAL выявляется уже через 3 часа после повреждения канальцев и достигает пика примерно через 6–12 часов, в зависимости от степени выраженности самого повреждения, и может сохраняться до 5 дней [8, 10–12].

Некоторыми авторами продемонстрировано, что NGAL производит выраженный эффект preconditionирования [11, 12]. В эксперименте увеличение уровня желатиназо-ассоциированного липокалина после ишемического повреждения почечных канальцев сопровождалось снижением степени повреждения при повторной ишемической атаке. Так, K. Morigi и соавт. [10–11] обнаружили, что однократная доза NGAL, введенная во время начальной стадии повреждения, защищает почки и уменьшает азотемию в экспериментальной модели тяжелого ишемически-реперфузионного острого повреждения почек у мышей. Таким образом, защитная функция этого протеина реализуется уже на самых ранних этапах патологического процесса, что и определяет обоснованность использования именно этого биомаркера в качестве раннего предиктора ОПП [14]. Также определение уровня NGAL у пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина позволяет дифференцировать острое повреждение почек от дегидратации или хронического заболевания почек [5, 8, 10–11].

Наряду с ишемией индуцировать выделение NGAL может системное воспаление, которое играет основную роль в инициации и прогрессировании ОПП. В одном из исследований было высказано предположение, что NGAL «отвечает» на стресс и повреждение эпителия канальцев при септическом поражении через Toll-подобный рецептор 4 и ядерный фактор, усиливая активацию В-клеток. Возможно, поэтому местное воспаление почечной ткани является причиной развития повреждения во внепочечных органах [8, 13, 14].

Следует отметить, что желатиназо-ассоциированный липокалин намного более чувствителен, чем креатинин сыворотки крови, что позволяет использовать его уже на стадии раннего, субклинического повреждения почек. Поэтому диагноз «острое повреждение почек», основанный на интерпретациях изменений уровня сывороточного креатинина, не является достоверным и может быть дифференцирован с помощью NGAL (табл. 2).

Представленные табличные данные, однако, не являются общепринятыми и служат лишь наглядным примером дифференциальной диагностики состояния почек на раннем этапе патологического процесса.

Также следует отметить, что инфекция мочевыводящих путей может в некоторых случаях повышать уровень NGAL в моче, и в этом случае рекомендуется измерять NGAL в плазме крови.

**Сопоставление значений уровня NGAL и креатинина
для дифференциальной диагностики острого повреждения почек**

Уровень NGAL	Уровень креатинина	Интерпретация результатов
В пределах референсных значений	В пределах референсных значений	Состояние почек в норме
Выше референсных значений	В пределах референсных значений	Повреждение функционирующего аппарата почки < 50 %
Выше референсных значений	Выше референсных значений	Повреждение функционирующего аппарата почки > 50 %
В пределах референсных значений	Выше референсных значений	Отсутствуют почечные повреждения, но имеется функциональное нарушение, соответствующее преренальной азотемии

Среди основных клинических биомаркеров острого повреждения почек NGAL мочи обладает наиболее достоверной прогностической способностью [13, 15].

Ряд клинических отчетов демонстрирует полезность NGAL в непосредственной идентификации и стратификации пациентов с острым структурным повреждением почек вне зависимости от дооперационного риска, вида и объема проведенного вмешательства. Кроме того, отмечена высокая прогностическая ценность этого маркера. Так, первое исследование, показавшее клиническую ценность липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов, было проведено в группе, включавшей 71 ребенка, перенесшего кардиохирургическое вмешательство с использованием аппарата искусственного кровообращения. Острое повреждение было выявлено уже через 2 часа после окончания операции и прекращения действия аппарата искусственного кровообращения [16].

В своей публикации Но и соавт. [17] привели данные 16 исследований с 2 906 пациентами, в которых NGAL в моче изучали в качестве биомаркера для прогнозирования ОПП после кардиохирургических операций у взрослых пациентов. Однако его прогностические возможности оказались более низкими, чем у пациентов педиатрического профиля. Возможно, это обусловлено наличием ряда сопутствующих заболеваний, ошибками на преаналитическом этапе и другими факторами [5, 8, 9].

В ряде клинических работ в группе пациентов с ОПП, помимо прочего, была показана значимость NGAL как индикатора необходимости начала заместительной почечной терапии или повышенного риска смертности в группе таких больных. Так, в группе пациентов с установленным ОПП и показателями для почечно-заместительной терапии уровень NGAL в плазме выше 360 нг/мл являлся независимым предиктором 14-дневной летальности. Пороговая концентрация NGAL может существенно колебаться при развитии почечного повреждения. По некоторым данным, значения концентрации NGAL в крови, позволяющие предсказывать ОПП с достаточно высокой вероятностью, находятся в пределах 100–270 нг/мл, при этом пограничный уровень для взрослых составляет 170 нг/мл, а для детей – 100–135 нг/мл [8, 12, 14, 16].

Вместе с тем применение NGAL в широкой клинической практике может быть ограничено. Имеются данные о том, что пожилой возраст, различия в методиках определения, наличие хронической инфекции мочеполового тракта, ассоциирующиеся с непочечным генезом повышения уровня NGAL, затрудняют интерпретацию его модуляций и снижают прогностическую ценность этого теста. Недавнее исследование пациентов с преэклампсией показало, что измерение NGAL не является подходящим диагностическим тестом для ОПП у таких пациентов. В этом случае альтернативой определению NGAL для оценки почечной функции может быть скинтиграфия почек, однако эта методика более сложная, затратная и связана с большим риском осложнений [3, 5, 10, 12].

Белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP1). Печеночный белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP – Liver Fatty Acid Binding Protein), представляет собой протеин массой около 14 кДа из суперсемейства липид-связывающих белков. Согласно классификации, предложенной R. L. Smathers в 2011 г. [18], все представители семейства FABP носят название ткани, в которой они впервые были обнаружены: печень (L) – L-FABP или FABP1; кишечник (I) – I-FABP или FABP2; мышцы и сердце (H) – H-FABP или FABP3; адипоциты (A) – A-FABP или FABP4; эпидермис (E) – E-FABP или FABP5; подвздошная кишка (IL) – IL-FABP или FABP6; мозг (B) – B-FABP или FABP7; миелин (M) – M-FABP или FABP-8; яичко (T) – T-FABP или FABP9 [7, 19].

Подобное разделение является условным и не отражает в полной мере свойства белков. В различных тканях и органах может образовываться несколько форм FABP. Так, белок L-FABP экспрессируется в толстом кишечнике, поджелудочной железе и легочной ткани, но наибольшая концентрация биомаркера обнаруживается именно в печени. В почечной ткани также индуцируются белки FABP: в эпителии проксимальных канальцев почек синтезируется L-FABP, в дистальных канальцах почек – H-FABP [5, 20].

Молекулы FABP связываются с длинноцепочечными жирными кислотами, но имеют разную лиганд-селективность, способность к сродству и механизм связи, что объясняется отличиями в структуре каждой отдельной изоформы этих белков. FABP относятся

к группе белков – переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте последних между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты и ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [20].

L-FABP практически не выявляется в моче у здоровых людей, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, но его экскреция может значительно увеличиваться при повреждении интерстициальной ткани. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны в эксперименте у животных с ОПП. В почках L-FABP располагается в проксимальных канальцах и выводится в просвет канальцев вместе со связанными токсичными пероксисомальными продуктами. Именно повышенная экспрессия L-FABP и экскреция с мочой до увеличения значений уровня креатинина были описаны на нескольких животных моделях, включая модели ишемии-реперфузии и цисплатиновые модели ОПП. Известно, что экспрессия L-FABP индуцируется гипоксией и его уровень напрямую коррелирует со временем ишемии. Так, при ишемическом повреждении почек уровень L-FABP повышался более чем в 100 раз от начального уровня даже в условиях незначительной ишемии с последующей реперфузией [21–22]. На основе полученных результатов Negishi и соавт. [23] продемонстрировали, что мочевого L-FABP является перспективным маркером раннего выявления гистологических и функциональных нарушений при ишемических и нефротоксин-индуцированных ОПП. Также был продемонстрирован протективный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почек при односторонней обструкции мочеточника, а также при перегрузке проксимальных канальцев белком [21].

Некоторые авторы в своих систематических обзорах сообщают, что чувствительность мочевого L-FABP в ранней диагностике почечного повреждения составляет около 75 %, а специфичность – около 78 %, для прогностической оценки потребности в последующей заместительной почечной терапии – 69 % и 43 %, а для прогноза внутригоспитальной летальности – 93 % и 79 % соответственно. В другом метаанализе, включавшем 1 750 пациентов, прогностическая чувствительность L-FABP в моче составила в среднем около 72 % [19–22].

Следует также отметить, что пациенты с повышенными уровнями L-FABP, измеренными во время поступления в отделение интенсивной терапии, имели более высокий риск развития ОПП в течение первой недели после поступления. В недавнем исследовании тяжелобольных пациентов L-FABP в моче улучшил способность модели клинического прогнозирования прогрессирования почечного повреждения, диализа или смерти в течение последующих 7 дней среди пациентов с ранним проявлением CSA-AKI [14, 15, 20].

У педиатрических пациентов было обнаружено, что L-FABP в моче является чувствительным ранним биомаркером ОПП после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения. Более высокие уровни мочевого L-FABP были связаны с худшими исходами или необходимостью проведения заместительной почечной терапии у таких детей [16, 22].

В 2017 г. группой исследователей проанализирована взаимосвязь пептида с хорошо установленными

маркерами риска: артериальным давлением, экскрецией альбумина и исходным уровнем скорости фильтрации в клубочках относительно прогрессирования хронического заболевания почек [24]. Также в настоящее время выявлено, что у пациентов с хроническим заболеванием почек мочевого белок отражает степень фиброза почечной паренхимы. Высокие уровни соотношения L-FABP/СКФ являлись предикторами развития терминальной почечной недостаточности. Возможно, это позволяет рассматривать экскрецию L-FABP в качестве маркера прогнозирования и мониторинга прогрессии почечной недостаточности уже на ранней стадии [22].

Кроме того, среди пациентов, перенесших крупное сердечно-сосудистое вмешательство, было описано использование NGAL и L-FABP как многообещающей комбинации, которая может улучшить диагностические характеристики выявления ОПП. Таким образом, L-FABP в моче является многообещающим маркером как для диагностики, так и для прогнозирования ОПП и его исходов среди пациентов в критическом состоянии [16, 19, 21].

Кальпротектин. Кальпротектин представляет собой гетеродимер массой около 24 кДа, в состав которого входят два кальций-связывающих мономера – S100A8 и S100A9. Изначально молекула кальпротектина была идентифицирована как специфический антимикробный белок в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, который высвобождается в кровотоке при активации последних. Мономеры кальпротектина являются эндогенными активаторами Toll-подобных рецепторов-4 (TLR-4), опосредуя хемотаксические реакции иммунных клеток в локусе воспалительной реакции и выступая в качестве компонента, ассоциированного с повреждением [3, 5, 19].

Роль кальпротектина в патофизиологии ОПП была продемонстрирована на примере экспериментального повреждения почек, когда в ответ на одностороннюю обструкцию мочеточника обнаружилась способность эпителиальных клеток собирательных канальцев продуцировать молекулы S100A8 и S100A9. Мономеры S100A8 и S100A9 привлекают клетки воспаления CD11b + Ly-6C + в почки, способствуя дифференцировке последних в клеточную линию CD11b + F4/80 (I α) M1-типа, что приводит к повреждению и усилению воспаления самого почечного эпителия [4, 16, 20, 21]. В дальнейшем было доказано, что вещества S100A8 и S100A9 также способны индуцироваться в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение почек у экспериментальных мышей. В данном случае именно нейтрофилы являются основным источником S100A8/9 в ишемизированной почке. Мыши с нокаутным геном S100A9, у которых отсутствует активный кальпротектин, демонстрируют большую способность к фибротическим изменениям в почках в ответ на реперфузию. Авторы предполагают, что это, вероятно, связано с повышенной дифференцировкой альтернативно активированных макрофагов M2-типа в поврежденной почке [21, 25].

Следует отметить, что во многих клинических исследованиях кальпротектин показал очень высокую точность в прогнозировании и дифференциальной диагностике ренального ОПП, однако данные критерии оценивались только у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Так, концентрации кальпротектина в моче у субъектов с врожденным ОПП были

в 36 раз выше, чем при преренальном повреждении трансплантата [5, 25]. Также исследовали зависящие от времени изменения кальпротектина у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на почках, которые сопровождались реперфузионным повреждением почек из-за временного пережатия почечной артерии. В данном исследовании концентрация кальпротектина значительно увеличивалась в конце операции (примерно через 2 часа после развития ишемии) и достигала максимальных уровней через 48 часов после вмешательства (почти с 70-кратным увеличением уровней кальпротектина по сравнению с базовым уровнем). Через 5 дней после операции уровень кальпротектина все еще был значительно повышен в группе таких больных. Однако данные критерии требуют соответствующей валидации для кардиохирургических пациентов, поэтому оценка кальпротектина как основного биомаркера CSA-AKI остается спорной [22, 26].

Кроме того, повышение уровня кальпротектина было описано при нескольких других заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и инфаркт миокарда [5, 9, 10]. При клинической интерпретации результатов определения кальпротектина в моче следует учитывать, что существуют две клинические ситуации, помимо ОПП, которые приводят к повышению уровня кальпротектина. Так как кальпротектин преимущественно синтезируется нейтрофильными и моноцитарными клетками, наличие пиурии существенно увеличивает содержание этого протеина в моче. Более того, новообразования почки также связаны с повышенным содержанием последнего в моче [9, 10, 25].

Молекула повреждения почек-1. Молекула повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule – KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин первого типа, имеющий три составляющие: внешний надмембранный иммуноглобулинподобный домен, трансмембранный комплекс, а также небольшую цитоплазматическую часть. У человека идентифицировано только 2 сплайсинговых варианта этого белка – KIM-1a и KIM-1b, – которые отличаются лишь одним С-терминальным участком цитоплазматического домена. KIM-1b, состоящий из 359 аминокислот, содержит в составе своей цитоплазматической части сигнальную последовательность для фосфорилирования тирозина и в основном экспрессируется в почках. В то же время KIM-1a, состоящий из 334 аминокислотных остатков, не имеет подобного сайта фосфорилирования и представлен главным образом в гепатоцитах печени [17, 26, 27].

В эксперименте было показано, что экспрессия KIM-1 в основном повышается в клетках проксимальных канальцев, после ишемически-реперфузионного повреждения. При этом активируется отщепление внеклеточного участка KIM-1 с поверхности эпителия канальцев под действием металлопротеиназы, вследствие чего уровни этого белка в моче значительно возрастают. Данный процесс опосредован активацией специфического сигнального пути ERK, а также находится под контролем фактора некроза опухоли альфа и стимулируется альбумином. Молекула KIM-1 известна также под названием «Т-клеточный иммуноглобулиновый муциновый домен 1» (TIM-1), поскольку ее низкоуровневая экспрессия была обнаружена в субпопуляции активированных Т-лимфоцитов.

Показано, что в них TIM-1 выступает в качестве молекулы-стимулятора пролиферации и продукции цитокинов. Не исключается и возможность альтернативного механизма запуска данных реакций активными формами кислорода [16, 21, 26, 27].

Однако считается, что KIM-1 участвует не только в процессах повреждения почек. Гибридизация *in situ* показала, что белок KIM-1 является маркером пролиферации и регенерации в проксимальных канальцах. В целом уровни KIM-1 в моче линейно увеличиваются с возрастом у здоровых людей, при этом более высокие значения KIM-1 отмечаются у мужчин по сравнению с женщинами [2, 6, 10, 16].

Функции растворимого KIM-1, слущенного в просвет канальцев с клеточной мембраны, до конца не изучены. Предполагается, что отщепленная часть молекулы может формировать защитный слой на поверхности эпителия проксимальных канальцев, препятствуя адгезии белковых конгломератов, формирующихся в просвете канальца при воспалении [28]. Вместе с тем некоторые авторы полагают, что по-прежнему неясно, играет ли ингибирование отщепления KIM-1 или его нейтрализация в моче положительную роль при патологии канальцев либо, напротив, способствует усилению их повреждения [10, 19–21].

Кроме того, известно, что при хронической болезни почек экспрессия KIM-1 в почечных эпителиальных клетках ведет к спонтанному и прогрессирующему интерстициальному воспалению с дальнейшим фиброзом. Это было подтверждено и Schröppel [28], показавшим, что уровень KIM-1 при хронических болезнях почек напрямую коррелирует со степенью интерстициального фиброза в почечных аллотрансплантатах до реперфузии [20, 21].

Однако значение KIM-1 в диагностике ОПП остается спорным. Вместе с тем использование комбинации этого маркера с уровнями IL-18 в диагностике CSA-AKI показало очень хорошие результаты. Исследования на взрослых показали, что KIM-1 в моче может помочь отличать пациентов с острым канальцевым некрозом от пациентов без такового и прогнозировать неблагоприятные клинические исходы, включая необходимость диализа и смертность [21, 24].

Кроме того, было обнаружено, что повышение уровня KIM-1 в моче коррелирует с повышенным риском смерти или госпитализации среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью, независимо от оценки скорости клубочковой фильтрации [19, 22, 26].

Тем не менее не было показано, что KIM-1 является подходящим прогностическим маркером у детей [29–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дальнейшее изучение потенциальных маркеров почечной дисфункции с последующей клинической валидацией позволит в значительной мере унифицировать и облегчить диагностический поиск на любых этапах патологического процесса. Это, несомненно, повлияет на исход и выживаемость в популяциях больных с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Острое повреждение почек. Ч. I (проект, 2019 г.) // *Нефрология*. 2020. Т. 24, № 1. С. 67–95.
- Jha V., Arici M., Collins A. J. et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from “a Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference // *Proceedings of the KDIGO Controversies Conference*. *Kidney International*, 2016. Vol. 90, Is. 6. P. 1164–1174.
- Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л., Бойко А. М., Козлов Б. Н. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020. № 24. С. 11–21.
- Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019. Vol. 12. P. 153–166.
- Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment // *Nature Reviews Nephrology*. 2017. Vol. 13. P. 697–711.
- Bouchard J., Mehta R. L. Acute kidney injury in western countries // *Kidney Diseases*. 2016. Vol. 2, Is. 3. P. 103–110.
- Parikh C. R., Mansour S. G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI // *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 1677–1685.
- Шафранская К. С., Каштлап В. В., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии (обзор литературы) // *Сибир. мед. журнал*. 2011. Т. 26, № 4–1. С. 15–19.
- McIlroy D. R., Farkas D., Pan K. et al. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018. Vol. 32, Is. 6. P. 2190–2200.
- Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек : обзор литературы // *Практич. медицина*. 2014. № 4. С. 125–129.
- Zhou F., Luo Q., Wang L. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 49, Is. 3. P. 746–755.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14, No. 10. P. 2534–2543.
- Paragas N., Qiu A., Zhang Q. et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time // *Nat Med*. 2011. Vol. 17, Is. 2. P. 216–222.
- Ranucci M., Aloisio T., Cazzaniga A. et al. Validation of renal-risk models for the prediction of non-renal replacement therapy cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Int J Cardiol*. 2018. Vol. 272. P. 49–53.
- Moledina D. G., Parikh C. R., Garg A. X. et al. Association of perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with 3-Year mortality after cardiac surgery: a prospective observational cohort study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Is. 6. P. e0129619.
- Smirnov A. V., Rummyantsev A. Sh. Acute kidney disease. Part I. (The project 2019) // *Nephrology*. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 67–95. (In Russian).
- Jha V., Arici M., Collins A. J. et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from “a Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference // *Proceedings of the KDIGO Controversies Conference*. *Kidney international*, 2016. Vol. 90, Is. 6. P. 1164–1174.
- Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K., Dyakova M. L., Boiko A. M., Kozlov B. N. Acute kidney injury in cardiac surgery: definition, epidemiology, outcomes and socio-economic significance // *Patologija krovoobrashcheniia i kardiokhirurgii*. 2020. No. 24. P. 11–21. (In Russian).
- Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019. Vol. 12. P. 153–166.
- Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment // *Nature Reviews Nephrology*. 2017. Vol. 13. P. 697–711.
- Bouchard J., Mehta R. L. Acute kidney injury in western countries // *Kidney Diseases*. 2016. Vol. 2, Is. 3. P. 103–110.
- Parikh C. R., Mansour S. G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI // *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 1677–1685.
- Shafranskaya K. S., Kashtlap V. V., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. Vozmozhnosti diagnostiki ostrogo povrezhdeniia почек s ispolzovaniem lipokalina, assotsiirovannogo s zhelatinazoi neitrofilov (NGAL) v kardiologii (obzor literatury) // *Sibir. med. zhurnal*. 2011. Vol. 26, No. 4–1. P. 15–19. (In Russian).
- McIlroy D. R., Farkas D., Pan K. et al. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018. Vol. 32, Is. 6. P. 2190–2200.
- Urazaeva L. I., Maksudova A. N. Biomarkers of early renal injury: review of literature // *Practical Medicine*. 2014. No. 4. P. 125–129. (In Russian).
- Zhou F., Luo Q., Wang L. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 49, Is. 3. P. 746–755.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14, No. 10. P. 2534–2543.
- Paragas N., Qiu A., Zhang Q. et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time // *Nat Med*. 2011. Vol. 17, Is. 2. P. 216–222.
- Ranucci M., Aloisio T., Cazzaniga A. et al. Validation of renal-risk models for the prediction of non-renal replacement therapy cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Int J Cardiol*. 2018. Vol. 272. P. 49–53.
- Moledina D. G., Parikh C. R., Garg A. X. et al. Association of perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with 3-Year mortality after cardiac surgery: a prospective observational cohort study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Is. 6. P. e0129619.

16. Bucholz E. M. et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, Is. 4. P. 945–956.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury // *Am J Kidney Dis*. 2012. Vol. 59, Is. 2. P. 196–201.
18. Smathers R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions // *Hum Genomics*. 2011. Vol. 5, Is. 3. P. 170–191.
19. Engelman D. T., Crisafi C., Germain M. et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 160, Is. 5. P. 1235–1246.e2.
20. Zujun C., Zhengliang H., Yiqing H. et al. Novel potential biomarker of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11.
21. Elmedany S. M., Naga S. S., Elsharkawy R. et al. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries // *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 40. P. 171–177.
22. Yamauchi T., Miyagawa S., Yoshikawa Y. et al. Risk index for postoperative acute kidney injury after valvular surgery using cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 3. P. 868–875.
23. Negishi K., Noiri E., Doi K. et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury // *Am J Pathol*. 2009. Vol. 174, Is. 4. P. 1154–1159.
24. Ни А. Н., Сергеева Е. В., Шуматова Т. А., Приходченко Н. Г., Зернова Е. С., Григорян Л. А. и др. Возможности использования маркера L-FABP в диагностике повреждения почек // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. С. 213.
25. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018. Vol. 155, Is. 6. P. 2441–2452. e13.
26. Nickolas T. L., Schmidt-Ott K. M., Canetta P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, Is. 3. P. 246–255.
27. Солохина М. П., Сергеева Н. С., Маршутина Н. В., Алентов И. И., Канукоев К. Ю. и др. KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов // *Онкоурология*. 2019. Т. 15, № 3. С. 132–142.
28. Schröppel B. Tubular Expression of KIM-1 Does not predict delayed function after transplantation // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21, Is. 3. P. 536–542.
29. Goldstein S. L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26, Is. 4. P. 509–522.
30. Fontnouvelle C. A., Greenberg J. H., Thiessen-Philbrook H. R. et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 6. P. 2072–2079.
31. Jefferies J. L., Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Progress in Pediatric Cardiology*. 2016. Vol. 41. P. 9–16.
16. Bucholz E. M. et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, Is. 4. P. 945–956.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury // *Am J Kidney Dis*. 2012. Vol. 59, Is. 2. P. 196–201.
18. Smathers R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions // *Hum Genomics*. 2011. Vol. 5, Is. 3. P. 170–191.
19. Engelman D. T., Crisafi C., Germain M. et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 160, Is. 5. P. 1235–1246.e2.
20. Zujun C., Zhengliang H., Yiqing H. et al. Novel potential biomarker of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11.
21. Elmedany S. M., Naga S. S., Elsharkawy R. et al. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries // *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 40. P. 171–177.
22. Yamauchi T., Miyagawa S., Yoshikawa Y. et al. Risk index for postoperative acute kidney injury after valvular surgery using cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 3. P. 868–875.
23. Negishi K., Noiri E., Doi K. et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury // *Am J Pathol*. 2009. Vol. 174, Is. 4. P. 1154–1159.
24. Ni A. N., Sergeeva E. V., Shumatova T. A., Prikhodchenko N. G., Zernova E. S., Grigoryan L. A. et al. The use of the L-FABP marker in the diagnosis of kidney damage // *Modern problems of science and education*. 2018. No. 4. P. 213. (In Russian).
25. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018. Vol. 155, Is. 6. P. 2441–2452. e13.
26. Nickolas T. L., Schmidt-Ott K. M., Canetta P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, Is. 3. P. 246–255.
27. Solokhina M. P., Sergeeva N. S., Marshutina N. V., Alentov I. I., Kanukoev K. Yu. et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity // *Cancer Urology*. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 132–142. (In Russian).
28. Schröppel B. Tubular Expression of KIM-1 Does not predict delayed function after transplantation // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21, Is. 3. P. 536–542.
29. Goldstein S. L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26, Is. 4. P. 509–522.
30. Fontnouvelle C. A., Greenberg J. H., Thiessen-Philbrook H. R. et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 6. P. 2072–2079.
31. Jefferies J. L., Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Progress in Pediatric Cardiology*. 2016. Vol. 41. P. 9–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Греков Илья Сергеевич – врач-патологоанатом, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк.

E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

ABOUT THE AUTHOR

Ilya S. Grekov – Pathologist, M. Gorky Donetsk National Medical University; Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk.

E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

ПРЕДИКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И ГЛУТАТИОНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Е. Б. Павлинова, А. А. Губич, О. А. Савченко,
Д. Г. Новиков, К. С. Тагаков, Н. А. Кириченко

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия

Цель – оценить предиктивный потенциал супероксиддисмутазы (СОД) и глутатиона для диагностики тяжелого поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. **Материал и методы.** Основная группа – недоношенные новорожденные дети с гестационным возрастом 36 недель и менее ($n = 60$), контрольная группа – доношенные новорожденные дети ($n = 25$). В процессе наблюдения основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от диагностированного в неонатальном периоде по данным инструментальных методов обследования поражения центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести, перивентрикулярная лейкомаляция): подгруппа 1 (недоношенные с поражением центральной нервной системы) – 25 человек, подгруппа 2 (недоношенные без поражения центральной нервной системы) – 35 человек. Проводили исследование оксидативного стресса, антиоксидантной способности, содержания в крови ферментов Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и глутатиона в раннем неонатальном периоде. **Результаты.** Недоношенные новорожденные отличаются по уровню антиоксидантной защиты. Дети, имеющие более низкие показатели антиоксидантного статуса, склонны к развитию тяжелого органического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде. Между доношенными и недоношенными детьми без поражения центральной нервной системы существенных различий по исследуемым показателям получено не было. Cu,Zn-СОД и глутатион возможно использовать в клинической практике в качестве предикторов органического поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, предикторы, супероксиддисмутаза, глутатион.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;
14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Павлинова Елена Борисовна, e-mail: 123elena@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика поражения центральной нервной системы (ЦНС) в неонатальном периоде представляет определенные трудности, поскольку на сегодняшний день не разработаны диагностические критерии, которые могли бы быть повсеместно использованы и подходили бы для всех категорий новорожденных детей. Варианты поражения ЦНС в периоде новорожденности несколько отличаются у доношенных и недоношенных детей. Ввиду анатомо-физиологических особенностей недоношенные новорожденные дети входят в группу риска по тяжелому органическому поражению ЦНС в неонатальном периоде, что нередко может привести к когнитивному обесцениванию. Выявление детей группы риска поможет заранее определить превентивную стратегию, по возможности провести корригирующие терапевтические мероприятия с целью снижения риска развития неблагоприятных исходов.

На протяжении многих лет изучается роль оксидативного стресса в развитии поражения ЦНС у новорожденных детей. Несмотря на то что исследований в этой области достаточно много, каждое из них вно-

сит свой вклад в понимание патогенетических основ данного патологического процесса. Окислительный стресс – это состояние избытка кислородных радикалов (оксидантов), вырабатываемых в клетках; содержание оксидантов в клетках превышает нормальную нейтрализующую антиоксидантную способность. Свободные радикалы – это молекулы, которые имеют один или несколько неспаренных электронов во внешней электронной оболочке. Их повреждающие эффекты связаны в основном с необходимостью установления электронной стабильности. Взаимодействуя с другой стабильной молекулой, забирая ее электрон, они таким образом создают новый свободный радикал (порочный круг) [1–2].

Супероксиддисмутазы (СОД, SOD) – группа металл-содержащих ферментов, которые участвуют в образовании фронтальной линии защиты от повреждений, вызванных реактивными формами кислорода. СОД катализируют дисмутацию свободных радикалов супероксид-аниона (O_2^-) в молекулярный кислород и перекись водорода (H_2O_2) и снижают таким образом уровень O_2^- . Эта реакция сопровождается аль-

тернативным окислением-восстановлением ионов металлов, присутствующих в активном центре СОД [3]. Существуют различные варианты СОД в зависимости от кофактора металла, который присутствует в их активном центре: медь-цинксодержащая SOD (Cu,Zn-SOD), железосодержащая SOD (Fe-SOD), марганецсодержащая SOD (Mn-SOD) и никельсодержащая SOD (Ni-SOD). Каждая из них вносит определенный вклад в защиту от окислительного стресса.

Глутатион – это трипептид (L-γ-глутамил-L-цистеинилглицин, L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycine), который участвует в различных реакциях и выполняет ряд функций в организме человека. Как носитель активной тиоловой группы в форме остатка цистеина, он действует как антиоксидант, либо напрямую взаимодействуя с активными формами кислорода/азота (ROS и RNS соответственно) и электрофилами, либо работая в качестве кофактора для различных ферментов [4]. Глутатион существует в восстановленном (GSH) и окисленном (GSSG) состояниях. Стоит отметить, что пул доступных молекул GSH фиксирован, любое неожиданное увеличение его использования приводит к уменьшению количества свободных молекул и нарушению конкурирующих путей [5].

Исследование одновременно СОД и глутатиона патогенетически обосновано, поскольку считается, что GSH эффективно взаимодействует с органическими радикалами только в условиях достаточного удаления O_2^- , что достигается только активным взаимодействием обоих компонентов [6].

СОД и глутатион в большей части исследований рассматриваются в качестве патогенетических составляющих заболеваний, при которых основную роль играет оксидативный стресс [2–3]. В нашем исследовании данные компоненты антиоксидантной системы рассматриваются в качестве возможных предикторов органического поражения ЦНС.

Цель – оценить предиктивный потенциал супероксиддисмутазы и глутатиона для диагностики тяжелого поражения центральной нервной системы у недоношенных детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проводимое исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Данное исследование выполнено одновременно методом поперечного среза; является частью когортного проспективного контролируемого исследования, которое в настоящий момент проводится на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ в рамках научного проекта № 20-315-90067 (Российский фонд фундаментальных исследований, РФФИ). В исследование были включены 85 недоношенных и доношенных новорожденных детей. Основная группа – недоношенные новорожденные дети с гестационным возрастом (ГВ) 36 недель и менее ($n = 60$), контрольная группа – доношенные новорожденные дети ($n = 25$).

В процессе наблюдения основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от диагностированного в неонатальном периоде по данным

PREDICTIVE POTENTIAL OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND GLUTATHIONE FOR THE DIAGNOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURY IN PREMATURE INFANTS

*E. B. Pavlinova, A. A. Gubich, O. A. Savchenko,
D. G. Novikov, K. S. Tagakov, N. A. Kirichenko*

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The study aims to assess the predictive potential of superoxide dismutase (SOD) and glutathione for the diagnosis of severe damage of the central nervous system in premature infants. **Material and methods.** The main group of the study is premature newborns with gestational age less than 36 weeks inclusive ($n = 60$), the control group – full-term newborns ($n = 25$). In the process of dynamic observation, the main group was divided into subgroups depending on the diagnosed central nervous system injury in the neonatal period, according to the data of instrumental methods of examination (intraventricular hemorrhages of varying severity, periventricular leukomalacia): subgroup 1 (prematurity with central nervous system injury) – 25 people, subgroup 2 (premature babies without central nervous system injury) – 35 people. A study of oxidative stress, antioxidant capacity, blood levels of enzymes Cu,Zn-SOD, Mn-SOD and glutathione in the early neonatal period was carried out. **Results.** Premature newborns differ in the level of antioxidant protection and children with lower indicators of antioxidant status are prone to the development of severe organic damage of the central nervous system in the neonatal period. There were no significant differences in studied parameters between full-term and premature infants without central nervous system injury. Cu,Zn-SOD and glutathione can be used in clinical practice as predictors of organic damage of the central nervous system.

Keywords: prematurity, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, predictors, superoxide dismutase, glutathione.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;
14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Elena B. Pavlinova, e-mail: 123elena@mail.ru

инструментальных методов обследования поражения ЦНС (нейросонография (НСГ), магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)). В подгруппу 1 вошли недоношенные новорожденные дети с поражением ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) различной степени тяжести, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)), в подгруппу 2 были включены недоношенные новорожденные без поражения ЦНС.

Проводился анализ историй болезни (форма № 003/у) новорожденных детей БУЗОО «Клинический родильный дом № 1» (г. Омск) и БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (г. Омск).

Общий антиоксидантный статус и общий оксидативный статус (оксидативный стресс) оценивали с помощью наборов реагентов для биохимического исследования в микропланшетном формате ImAnOx (TAS/TAC) Kit и PerOx (TOS/TOC) Kit соответственно. Эти показатели определяют баланс между прооксидантами и антиоксидантами и могут быть изменены при заболеваниях, в патогенезе которых основная роль принадлежит повреждению тканей свободными радикалами. Также при помощи метода иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и глутатиона. Исследования проводились на планшетном фотометре. Взятие образцов крови (2 мл) проводилось однократно в раннем неонатальном периоде (первые 7 дней жизни ребенка) в рамках рутинного забора крови на очередное исследование.

Статистическая обработка. После формирования базы данных (программа Microsoft Excel) проводили проверку, сортировку и кодирование информации, полученной в ходе исследования. Для статистического анализа использовалась программа Statistica 6.0. С учетом построения гистограмм и использования критерия Шапиро – Уилка осуществлялась проверка на нормальность распределения количественных

признаков в исследуемых группах. Распределение всех количественных признаков было отличным от нормального. Таким образом, данные представлены в виде Me [QL; QU] (Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль). Для сравнения двух независимых переменных использовали U-критерий Манна – Уитни (М-У), сравнение трех и более независимых переменных проводилось с помощью H-критерия Краскела – Уоллиса (К-У). Качественные признаки оценивались с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень ошибки p принимался равным 0,05. Также, чтобы компенсировать «проблему множественных сравнений», использовали скорректированный уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,017$, скорректированный уровень статистической значимости с учетом проведенных трех попарных сравнений).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 85 новорожденных детей. В основную группу были включены 60 недоношенных новорожденных детей (32 мальчика и 28 девочек, 6 двоен), в контрольную группу – 25 доношенных новорожденных детей (15 мальчиков и 10 девочек).

Количество недоношенных новорожденных детей с поражением ЦНС в 1-й подгруппе составило 25 человек (15 детей с ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние; 5 детей с ПВЛ; 5 детей с ПВЛ и ВЖК различной степени тяжести, односторонние/двусторонние). В подгруппу 2 вошли 35 недоношенных новорожденных детей без поражения ЦНС (отсутствие органического поражения ЦНС по данным инструментальных методов исследования).

Показатели массы тела и гестационный возраст у новорожденных детей основной группы (подгруппа 1 и подгруппа 2) и контрольной группы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели массы тела, гестационного возраста новорожденных детей исследуемых групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа ³ , n = 25	P, уровень значимости различий между группами ^{1, 2, 3}	P, уровень значимости различий между подгруппами ^{1, 2}
	Подгруппа ¹ , n = 25	Подгруппа ² , n = 35			
Масса тела при рождении, г	1 320 [910; 1 990]	2 169 [1 540; 2 420]	3 120 [2 706; 3 428]	0,0000*	0,0019**
Гестационный возраст, недели	29 [26; 33]	34 [31; 35]	38 [37; 39]	0,0000*	0,0013**

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$), критерий Краскела – Уоллиса; ** – статистически значимые различия, критерий Манна – Уитни ($p < 0,017$, скорректированный уровень статистической значимости с учетом применения поправки Бонферрони).

Были обнаружены статистически значимые различия при сравнении трех групп (К-У, $p < 0,05$). Показатели массы тела при рождении в подгруппе 1 и в подгруппе 2 внутри основной группы также статистически

значимо различались: было установлено, что масса тела при рождении у недоношенных новорожденных с поражением ЦНС была меньше, чем у недоношенных новорожденных без поражения ЦНС.

При исследовании ГВ были получены схожие данные, как при оценке массы тела детей при рождении. Обнаружены статистически значимые различия при сравнении трех групп между собой (К-У, $p < 0,05$) и внутри основной группы. Срок гестации недоношенных новорожденных с поражением ЦНС был статистиче-

ски значимо ниже, чем у недоношенных новорожденных без поражения ЦНС.

Показатели антиоксидантной способности, содержание в сыворотке крови Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и глутатиона представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели компонентов системы антиоксидантной защиты у новорожденных детей исследуемых групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа ³ , n = 25	P, уровень значимости различий между группами ^{1,2,3}	P, уровень значимости различий между подгруппами ^{1,2}	P, уровень значимости различий между группами ^{2,3}
	Подгруппа ¹ , n = 25	Подгруппа ² , n = 35				
Cu,Zn-СОД, нг/мл	136 [86; 250]	264 [170; 432]	235 [176; 356]	0,0045*	0,0021**	0,51
Mn-СОД, нг/мл	48,56 [42,20; 63,36]	50,73 [35,06; 70,48]	59,19 [42,80; 72,51]	0,5559	0,8396	0,3104
GSSG, мкмоль	1,94 [1,14; 3,63]	7,39 [4,66; 8,91]	7,19 [4,65; 8,70]	0,0000*	0,0001**	0,97
GSH, мкмоль	3,88 [2,28; 7,26]	14,78 [9,32; 17,82]	14,37 [9,30; 17,39]	0,0000*	0,0001**	0,97
TAS/TAC, мкмоль/л	320,65 [253,81; 384,09]	391,65 [381,52; 393,94]	370,28 [348,34; 390,82]	0,0002*	0,0001**	0,08

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$), критерий Краскела – Уоллиса; ** – статистически значимые различия, критерий Манна – Уитни ($p < 0,017$, скорректированный уровень статистической значимости с учетом применения поправки Бонферрони).

Все три группы статистически значимо различались по уровню Cu,Zn-СОД (К-У, $p < 0,05$). Недоношенные дети с поражением ЦНС в неонатальном периоде имели более низкий показатель Cu,Zn-СОД, чем дети без поражения ЦНС. Недоношенные дети без поражения ЦНС и доношенные новорожденные дети не отличались по содержанию фермента в крови. При исследовании уровня Mn-СОД в группах статистически значимой разницы между группами, а также внутри основной группы получено не было.

Были обнаружены статистически значимые различия при сравнении трех групп по содержанию GSSG и GSH (К-У, $p < 0,05$). Также у недоношенных детей с поражением ЦНС показатели в крови GSSG и GSH были ниже, чем в группе недоношенных детей без поражения ЦНС в неонатальном периоде. Однако при сравнении GSSG и GSH в подгруппе 2 и в контрольной группе достоверных различий обнаружено не было.

Были обнаружены статистически значимые различия при сравнении трех групп по TAS/TAC (антиоксидантная способность, АОС; К-У, $p < 0,05$). У недоношенных детей с поражением ЦНС TAS/TAC была ниже, чем в группе недоношенных детей без поражения ЦНС в неонатальном периоде, что было статистически значимо. В ходе сравнения показателя TAS/TAC в подгруппе 2 и в контрольной группе существенных различий обнаружено не было.

При исследовании показателей, характеризующих оксидативный стресс (TOS/TOC), у части новорожденных детей в обеих группах были получены результаты < 7 мкмоль/л. Таким образом, не были получены количественные данные для дальнейшего проведения исследования количественных показателей. В дальнейшем проводилась оценка заключений (качественный признак, оценка качественных признаков с помощью точного критерия Фишера) по оксидативному стрессу у новорожденных детей. При составлении таблиц сопряженности были получены следующие данные: в 1-й подгруппе 18 детей испытывали низкий оксидативный стресс в раннем неонатальном периоде, у 7 детей уровень оксидативного стресса был средним или высоким. У всех недоношенных новорожденных детей без поражения ЦНС ($n = 35$) получены значения, соответствующие низкому уровню оксидативного стресса при рождении. В контрольной группе у 24 новорожденных уровень оксидативного стресса соответствовал низкому, и только у 1 ребенка был средним. По результатам исследования было выявлено, что недоношенные дети с поражением ЦНС испытывают больший оксидативный стресс, чем дети без поражения ЦНС в неонатальном периоде (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 0,0012$). Между доношенными и недоношенными детьми без поражения ЦНС существенных различий по уровню оксидативного стресса получено не было (точный критерий Фишера двусторонний, $p = 0,4167$).

Установлено, что антиоксидантная система плода активируется в третьем триместре беременности на фоне активного проникновения через плаценту к плоду неэнзимных антиоксидантов. Данный процесс – это своего рода подготовка плода к переходу из внутриутробной гипоксической в гипероксическую среду с образованием каскада прооксидантов [7]. В результате нашего исследования было обнаружено, что у недоношенных детей с поражением ЦНС содержание Cu,Zn-СОД, показатели GSSG и GSH, TAS/TAC (АОС) были ниже, чем в группе недоношенных детей без поражения ЦНС в неонатальном периоде, что указывает на недостаточность антиоксидантной защиты. Также при сравнении заключений по TOS/ТОС (оксидативный стресс) было выявлено, что новорожденные недоношенные дети с поражением ЦНС испытывают более высокий оксидативный стресс, чем недоношенные новорожденные дети без органического поражения ЦНС в неонатальном периоде. Стоит отметить, что недоношенные дети без поражения ЦНС и доношенные новорожденные дети не отличались по исследуемым показателям, что, вероятно, связано с более совершенной антиоксидантной защитой у этих пациентов, которая снижает риск развития тяжелого органического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Причины различий по исследуемым параметрам у данных категорий пациентов могут быть связаны с индивидуальными особенностями, влиянием других факторов (срок гестации, масса при рождении, сопутствующие заболевания матерей, особенности течения настоящей беременности, особенности соматического статуса ребенка), что не позволяет обеспечить адекватную антиоксидантную защиту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные новорожденные дети являются группой риска по развитию неблагоприятных исходов со стороны ЦНС, которые в ряде случаев приводят к тяжелому неврологическому дефициту, когнитивному обесцениванию. В клинической практике практически невозможно с большой вероятностью предсказать наличие или отсутствие у определенного недоношенного ребенка органического поражения ЦНС в последующем. Определение группы риска по органической перинатальной патологии ЦНС может иметь решающее значение в определении тактики ведения данного ребенка при рождении и проведении по отношению к нему возможных профилактических мероприятий. Оценка анамнестических данных, состояния ребенка, объема проводимых лечебных мероприятий при рождении, данных лабораторно-инструментальных методов исследования, а также использование патогенетических маркеров – комплексный подход, который является более обоснованным, нежели применение этих данных по отдельности.

В ходе данного исследования было установлено, что Cu,Zn-СОД и глутатион возможно использовать в клинической практике в качестве предикторов органического поражения ЦНС в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90067.

Acknowledgments: the reported study was funded by RFBR, project number 20-315-90067.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Granger D. N., Kviety P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept // *Redox biology*. 2015. Vol. 6. P. 524–551.
2. Ozsurekci Y., Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016. P. 1–10. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2016/2768365.pdf> (дата обращения: 28.05.2021).
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling // *The Journal of cell biology*. 2018. Vol. 217, Is. 6. P. 1915–1928.
4. Lushchak V. I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions // *Journal of Amino Acids*. 2012. P. 1–27. URL: <https://downloads.hindawi.com/archive/2012/736837.pdf> (дата обращения: 28.05.2021).
5. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G. P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19 // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, Is. 7. P. 624. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/7/624#> (дата обращения: 25.05.2021).
6. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М. : Слово, 2006. 556 с.

REFERENCES

1. Granger D. N., Kviety P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept // *Redox biology*. 2015. Vol. 6. P. 524–551.
2. Ozsurekci Y., Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016. P. 1–10. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2016/2768365.pdf> (accessed: 28.05.2021).
3. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling // *The Journal of cell biology*. 2018. Vol. 217, Is. 6. P. 1915–1928.
4. Lushchak V. I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions // *Journal of Amino Acids*. 2012. P. 1–27. URL: <https://downloads.hindawi.com/archive/2012/736837.pdf> (accessed: 28.05.2021).
5. Silvagno F., Vernone A., Pescarmona G. P. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19 // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, Is. 7. P. 624. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/7/624#> (accessed: 25.05.2021).
6. Menshchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow : Slovo, 2006. 556 p. (In Russian).

7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2016. Vol. 45, Is. 8. P. 775–785.
7. Jauniaux E., Burton G. J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2016. Vol. 45, Is. 8. P. 775–785.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлинова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, проректор по учебной работе, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: 123elena@mail.ru

Губич Анастасия Андреевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: nastya930108@mail.ru

Савченко Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: olgasav1978@mail.ru

Новиков Дмитрий Георгиевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биохимии, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

Тагаков Кирилл Сергеевич – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: altmailtk@yandex.ru

Кириченко Николай Александрович – аспирант кафедры эпидемиологии, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск, Россия.

E-mail: honomer_1608@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Elena B. Pavlinova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Hospital Pediatrics Department, Vice-Rector, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: 123elena@mail.ru

Anastasiya A. Gubich – Postgraduate, Assistant Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: nastya930108@mail.ru

Olga A. Savchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Associate Professor, Hospital Pediatrics Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: olgasav1978@mail.ru

Dmitry G. Novikov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Biochemistry Department, Head, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com

Kirill S. Tagakov – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: altmailtk@yandex.ru

Nikolay A. Kirichenko – Postgraduate, Epidemiology Department, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

E-mail: honomer_1608@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЛОГЕННЫХ ФЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ОПУХОЛЬ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. В. Бубович¹, В. М. Абунагимов², В. В. Вагина²,
А. А. Ибрагинбекова¹, В. Е. Видуто²

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

Цель – определить роль аллогенных фетальных клеток в опухолевой ткани молочной железы с различным рецепторным статусом опухолевых клеток. **Материал и методы.** У 36 пациенток с впервые выявленной инвазивной аденокарциномой молочной железы определяли аллогенные фетальные клетки в тканях центральной зоны опухолевой среды методом FISH. **Результаты.** Установлено, что у 72,2 % женщин аллогенные фетальные клетки регистрируются в диапазоне от 1 до 25. Наибольшее статистически значимое ($p \leq 0,05$) количество клеток выявлено при IIB стадии и при подтипе люминальном В+ (гормон-рецептор-позитивный и HER2+). У всех пациенток в центральной зоне опухоли, в области расположения фетальных клеток, была выявлена низкая (менее 10 %) инфильтрация лимфоцитов. Однако наименьший статистически значимый ($p \leq 0,05$) показатель был получен в одном из наиболее неблагоприятных по течению подтипе люминальном В+ HER2+ в группе у женщин с диагностированными фетальными клетками. У этих же пациенток отмечена линейная корреляция между количеством аллогенных клеток и лимфоцитов, что дополнительно указывает на снижение иммунологической активности тканей и прогностически неблагоприятный исход в лечении и ремиссии.

Ключевые слова: аллогенные фетальные клетки, инвазивная аденокарцинома молочной железы.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Бубович Елена Владимировна, e-mail: bubovichev@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женского населения в России и в 2018 г. составляет 20,9 % от всех злокачественных

новообразований, возникающих у женщин. Истинные причины развития данного заболевания, как и большинства злокачественных опухолей, не известны.

PATHOLOGICAL ROLE OF ALLOGENIC FETAL CELLS INFILTRATING BREAST TUMOR

E. V. Bubovich¹, V. M. Abunagimov², V. V. Vagina²,
A. A. Ibraginbekova¹, V. E. Viduto²

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

The study aims to determine the role of the allogenic fetal cells in the breast tumor tissue with various receptor status of tumor cells. **Material and methods.** Allogenic fetal cells in the tissues of the central zone of the tumor environment were determined by the FISH method in 36 patients with newly diagnosed invasive adenocarcinoma of the mammary gland. **Results.** 72.2 % of women were confirmed to have allogenic fetal cells recorded in the range from 1 to 25. The highest statistically significant ($p \leq 0.05$) number of cells was found in IIB stage, with the subtype luminal B+ (hormone receptor positive and HER2+). Low (less than 10 %) lymphocyte infiltration was found in all patients' central zone of the tumor, in the area of the fetal cells. However, the lowest statistically significant ($p \leq 0.05$) indicator was obtained in one of the most adverse course subtype luminal B+ HER2+, in the group of women with diagnosed fetal cells. A linear correlation was noted between the number of allogenic cells and lymphocytes in the same patients, which additionally indicates a decrease in the immunological activity of tissues and a prognostic adverse outcome in treatment and remission.

Keywords: allogenic fetal cells, invasive mammary gland adenocarcinoma.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Elena V. Bubovich, e-mail: bubovichev@gmail.com

На сегодняшний день фактором риска развития данного заболевания признан в 5–10 % семейный анамнез; в 7–10 % случаев у пациенток с раком молочной железы диагностируются генные мутации BRCA1, BRCA2, p53, CDH1. До 50 % пациенток не имеют значимых факторов развития рака молочной железы [1].

Данными научной литературы подтверждено, что во время беременности имеет место проникновение клеток плода через плацентарный барьер в материнский кровоток. Некоторые фетальные популяции клеток сохраняются в кровообращении и тканях матерей длительное время без какой-либо видимой аутоиммунной реакции. Современные исследования указывают на связь фетальных аллогенных клеток с различными подтипами рака молочной железы, а также на то, что количество этих клеток в тканях молочной железы ассоциируется с эстроген/прогестерон позитивным раком молочной железы [2–3].

В одних исследованиях наличие аллогенных клеток в материнском организме связывают в 90 % случаев с аденокарциномой молочной железы, другие исследования указывают на их адаптивные и компенсаторные возможности [3–4].

В связи с этим изучение роли аллогенных фетальных клеток в опухолевой среде молочной железы, способных в организме женщины проявлять иммунологическую компетентность, дифференцироваться в различные виды клетки, обладать саморегуляцией, взаимодействовать с рецепторами других клеток, а также влиять на течение и исход опухолевого процесса, является в настоящее время фундаментальным и клинически значимым.

Цель – определить роль аллогенных фетальных клеток в опухолевой ткани молочной железы с различным рецепторным статусом опухолевых клеток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Сургутского государственного университета, согласовано с администрацией Сургутской окружной клинической больницы. В проспективном исследовании приняли участие 36 женщин, находившихся на оперативном лечении в онкологическом отделении маммологического профиля. Все женщины имели диагноз «впервые возникшая инвазивная карцинома молочной железы, подтвержденная результатами биопсии». Возраст пациенток был в диапазоне от 38 до 72 лет. У всех пациенток определялись факторы риска развития рака молочной железы, при этом значимых факторов выявлено не было. Для чистоты проведения исследования были определены следующие критерии включения пациенток в исследование: впервые выставленный диагноз «аденокарцинома», отсутствие трансфузий донорской крови, отсутствие в анамнезе химиотерапии, наличие детей мужского пола. Все пациентки после оперативного лечения продолжали получать противоопухолевую терапию. В исследование были включены только те пациентки, которые дали добровольное информированное согласие на его проведение.

С целью диагностики рака молочной железы использовали генетические, гистологические, иммуногистохимические, морфометрические методы исследования по стандартным методикам. В биопсионном интраоперационном материале оценивали подтип опухоли, стадию, наличие метастаз в лимфатических

узлах, уровень экспрессии рецепторов ER/PR; Ki67, HER2, амплификацию гена HER2 по стандартным методикам.

Для понимания роли аллогенных фетальных клеток в опухолевой среде определяли их наличие и количество в биоптате ткани молочной железы методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм изготавливали из центрального участка опухолевой ткани молочной железы. Количество фетальных клеток в срезах тканей определяли путем подсчета тех ядер, которые имели два разных флуоресцентных сигнала, представляющих X- и Y-хромосомы. Подсчет ядер, содержащих X- и Y-хромосомы, проводился в 300–500 полях зрения на каждом стекле. Контролем для выявления фетальных клеток являлся биопсионный материал молочной железы, взятый от мужчины. Иммунологическую активность опухоли оценивали путем подсчета инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), находящихся в пределах инвазивной опухоли. Срез готовили из одного участка блока, взятого для всех видов исследования. Подсчету подлежали только лимфоциты и плазматические клетки, не учитывались полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги и дендритные клетки. Для оценки использовали 3 категории инфильтрации лимфоцитами: низкую (0–10 %), промежуточную (11–59 %) и высокую (60–100 %).

Статистический анализ данных проводился согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы «StatSoft Statistics Base 12». Количественные показатели, не соответствующие закону нормального распределения, оценивались с помощью непараметрического критерия медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения средних величин двух групп применяли метод Манна – Уитни, трех групп – метод Краскела – Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между показателями определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались установленные закономерности при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований все пациентки разделились на две группы. Группу I составили 26 (72,2 %) пациенток, у которых были выявлены аллогенные фетальные клетки в центральной зоне опухолевой среды, их количество варьировалось в диапазоне от 1 до 25 и в среднем составило 8 [6,0; 10,75] клеток (рис. 1). В группе II у 10 (27,7 %) женщин аллогенные клетки не выявлены.

При определении стадии рака молочной железы и наличия аллогенных фетальных клеток были получены следующие данные. В группе I у 11 (42,2 %) пациенток была диагностирована аденокарцинома IA, В стадии (T1N0M0, T1N1M0), количество фетальных клеток варьировалось от 2 до 12 и в среднем составило 6,0 [4,5; 8,0] клеток. У 15 (57,8 %) пациенток определена IIA, В стадия (T2N0M0, T2N1M0), при этом насчитывалось от 2 до 25 (10,0 [6,0; 13,5]) клеток. Распределение пациенток по стадиям рака представлено в табл. 1.

При анализе количества аллогенных клеток при I и II стадиях рака молочной железы выявлено, что их количество статистически значимо ($p \leq 0,05$) возрастает вместе с прогрессированием стадии рака и появле-

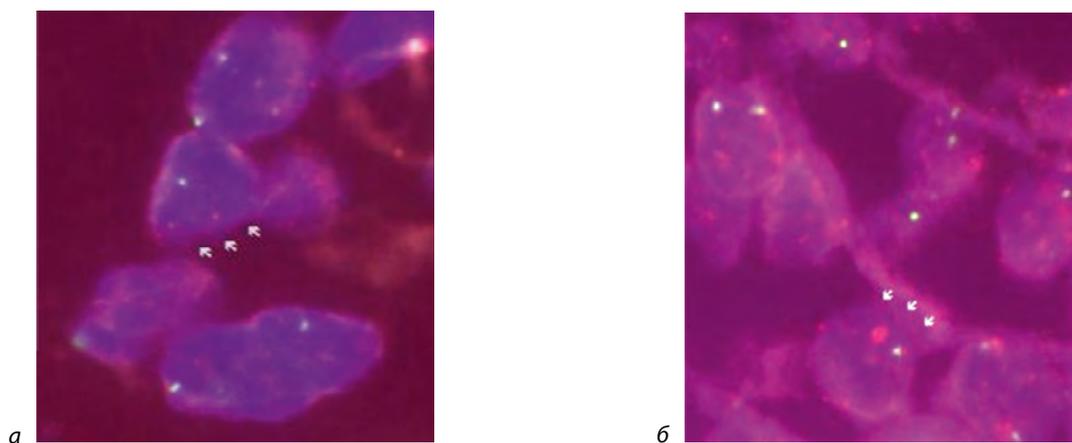


Рис. 1. Аллогенная фетальная клетка, содержащая ядро с двумя разными флуоресцентными сигналами, представляющими X- и Y-хромосомы (а, б)

Таблица 1

Наличие фетальных клеток в опухолевой среде у пациенток I группы в зависимости от стадии рака (n = 26)

Стадия	IA, B (n = 11)	IIA, B (n = 15)	p метод Манна – Уитни
Количество аллогенных клеток	6,0 [4,5; 8,0]	10,0 [6,0; 13,5]	< 0,05

нием метастазов. Эти данные могут свидетельствовать о том, что опухолевый процесс формируется в местах исходного скопления фетальных клеток, либо о том, что данные клетки активно начинают рекрутироваться в очаге канцерогенеза.

В группе II у женщин без фетальных клеток в 90 % случаев выявлена I стадия и в 10 % – IIA, что указывает на более благоприятное состояние и течение заболевания в данной группе.

С целью изучения аллогенных клеток в опухолевой среде как маркеров прогноза рецидива и метастазирования все пациентки были разделены на подгруппы в соответствии с классификацией по молекулярно-биологическим подтипам рака молочной железы.

В группе I люминальный A (ER +, HER-2-, Ki-67 < 10 %) подтип был выявлен у большинства пациенток – 14 (53,8 %), у которых насчитывалось от 2 до 8 аллогенных клеток (в среднем 6,5 [3,5; 8,0]). С люминальным B, HER-2 отрицательным подтипом (ER+, HER-2-, Ki-67 > 20 %) зарегистрированы 8 (30,7 %) пациентов, коли-

чество клеток варьировалось от 6 до 4 (в среднем 9,0 [5,75; 10,5]). Люминальный B, HER-2 положительный (ER+, HER-2+, Ki-67 > 20%) подтип определен у 4 (11,1 %) женщин, количество клеток – от 6 до 25 (в среднем 15,5 [7,5; 23,5]), что статистически значимо выше (p ≤ 0,05) в сравнении с показателями предыдущих двух подтипов. Пациенток с HER-2 гиперэкспрессированным (ER-, HER-2+, Ki-67 – любой) и тройным негативным подтипом рака (ER-, HER-2-, Ki-67 – любой) выявлено не было.

Анализируя количество аллогенных клеток, выявленных при различных подтипах рака молочной железы, необходимо отметить, что с прогрессированием тяжести неопластического процесса количество аллогенных клеток статически значимо увеличивается (p ≤ 0,05). Наибольшее количество клеток было выявлено при подтипе люминальном B – гормон-рецептор-позитивный и HER-2+, который характеризуется достаточно высокой пролиферацией и значительным риском развития рецидива заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллогенных клеток в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы у пациенток группы I

Подтипы	Люминальный A n = 14 (1)	Люминальный B- (HER-2-) n = 8 (2)	Люминальный B+ (HER-2+) n = 4 (3)	p метод Манна – Уитни		
				1-2	2-3	1-3
Количество аллогенных фетальных клеток	6,5 [3,5; 8,0]	9,0 [5,75; 10,5]	15,5 [7,5; 23,5]	< 0,05	> 0,05	< 0,05

В процессе анализа группы II пациенток без микрохимерных клеток у 9 (81,8 %) пациенток был выявлен только подтип люминальный А и у 1 пациентки (18,2 %) – подтип люминальный В, HER-2 отрицательный, что говорит о более благоприятном течении опухолевого процесса у женщин без наличия аллогенных фетальных клеток.

По мнению ряда авторов, длительное присутствие аллогенных клеток в материнском организме без какой-либо иммунологической реакции по типу «трансплантат против хозяина» указывает на то, что они относятся к мультипатентной стволовой клетке. Проходя дифференцировку в организме матери, они участвуют в патологических процессах, в том числе и неопластических: в развитии меланомы, рака щитовидной железы, легких, шейки матки, молочной железы и колоректального рака [2–4].

Так, у пациенток группы I длительность периода от последней беременности до выявления аллоген-

ных фетальных клеток составила $18,8 \pm 1,5$ года, что непосредственно указывает на низкую дифференцировку данных клеток и возможную их иммунологическую природу. Для выявления анти- или опухолевой роли данных клеток в микроокружении был проведен анализ количества лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль в зоне выявленных аллогенных фетальных клеток.

Так, иммунологическая активность лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, у пациенток группы I была низкой и составила менее 10 % (диапазон от 0 до 10 %), что характерно для типичного опухолевого процесса.

При оценке лимфоцитов в зависимости от подтипа рака были определены следующие значения: при люминальном А подтипе активность составила 3,0 [2,0; 3,75], при люминальном В- – 4,0 [3,0; 5,25], при люминальном В+ – 3,0 [2,25; 3,25]. При этом статически значимых межгрупповых различий не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Распределение лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль в зависимости от молекулярно-биологического подтипа у женщин группы I

Подтип рака	Люминальный А (n = 14)	Люминальный В- (HER-2-) (n = 8)	Люминальный В+ (HER-2+) (n = 4)	p метод Краскела – Уоллиса
Количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль	3,0 [2,0; 3,75]	4,0 [3,0; 5,25]	3,0 [2,25; 3,25]	> 0,05

Последние данные рандомизированных клинических исследований, оценивающих лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, указывали на важность иммунитета, особенно при неблагоприятном подтипе HER-2+ и тройном негативном, а также на тот факт, что чем выше количество лимфоцитов на момент исследования, тем лучше прогноз в исходе адъювантной терапии у данных пациентов [6–8]. Однако у наших пациентов с фетальными клетками исходное количество лимфоцитов достаточно низкое, что в принципе характерно для неопластического процесса рака молочной железы. Возможно, это может указывать на иммуносупрессивное действие фетальных клеток на клеточное микроокружение в области опухолевого процесса.

Учитывая наличие признаков, указывающих на иммуносупрессивную и/или опухолевую активность аллогенных фетальных клеток, был проведен корреляционный анализ по выявлению взаимосвязи между количеством лимфоцитов и аллогенных клеток в опухолевой среде.

Методом ранговой корреляции установлена прямая средней силы связь между показателями количества аллогенных клеток и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль: $r = 0,49$, $p = 0,01$.

Так, низкая или отсутствующая инфильтрация лимфоцитов в совокупности с возрастающей концентрацией аллогенных клеток при прогрессировании рака указывает на неспособность иммунологической системы контролировать неопластический процесс, что, возможно, в дальнейшем проявится низкой восприимчивостью к иммунотерапии и быстрому рецидиву.

Это указывает на патологическую роль, принадлежащую аллогенным фетальным клеткам.

В группе II анализ концентрации лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, как и в группе I, показал их низкое значение (менее 10 %) и составил 3,0 [1,0; 5,0], при этом статические различия не выявлены в сравнении с показателями пациенток группы I с раком молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют нам говорить о том, что у женщин с раком молочной железы при отсутствии аллогенных фетальных клеток имеется более благоприятный прогноз течения заболевания, лечения и выживаемости. У 90 % пациенток гистологически диагностирована IA стадия, не выявлен агрессивный подтип HER2+, нет результатов с высокой пролиферативной активностью (Ki-67), поэтому ожидается благоприятный исход лечения и прогноз по выживаемости.

У пациенток с наличием аллогенных фетальных клеток выявлено в большинстве случаев более тяжелое течение опухолевого процесса. Так, у 57,8 % имеется IIA, B стадия, у 11,1 % определен агрессивный подтип HER2+. Установлено, что фетальные клетки в организме женщины персистируют более 18 лет, у пациенток с наибольшим количеством аллогенных клеток выявлено более неблагоприятное и агрессивное течение неопластического процесса, что указывает на патогенную (канцерогенную) роль аллогенных фетальных клеток и высокую их устойчивость к иммунным механизмам организма. Это, в свою очередь,

позволяет прогнозировать неблагоприятный исход в лечении и выживаемости.

Можно сказать, что аллогенные фетальные клетки имеют мультипатентное гетерогенное происхождение и способны повышать опухолевую активность в тканях молочной железы через эпигенетические или генетические механизмы.

Таким образом, роль аллогенных фетальных клеток в развитии неопластического процесса молочной железы требует дальнейших фундаментальных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасевич В. И., Артамонова Е. В., Бесова Н. С., Божок А. А., Бусько Е. А. и др. «Золотой стандарт 2020» диагностики и лечения рака молочной железы. М.: ИД АБВ-пресс, 2020. 173 с.
2. Dhimolea E., Denes V., Lakk M. et al. High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer // *Int J Cancer*. 2013. Vol. 133, Is. 4. P. 835–842.
3. Nemescu D., Ursu R. G., Nemescu E. R. Heterogeneous distribution of fetal microchimerism in local breast cancer environment // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. DOI 10.1371/journal.pone.0147675.
4. Gadi V. K., Nelson J. L. Fetal microchimerism in women with breast cancer // *Cancer Res*. 2007. Vol. 67. P. 9035–9038.
5. Гришина К. А., Музаффарова Т. А., Хайленко В. А., Карпукhin А. В. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016. № 12 (3). С. 36–42.
6. Стенина М. Б., Царева Е. В., Жаров А. А., Тюляндин С. А. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты: биологическая суть и клиническое значение при раке молочной железы // *Российский онкологический журнал*. 2016. № 21 (1–2). С. 92–100.
7. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Аникусько Н. Ф., Любота И. И. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014. № 3. С. 14–19.
8. Колядина И. В., Андреева Ю. Ю., Франк Г. А., Поддубная И. В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы // *Архив патологии*. 2018. № 80 (6). С. 62–67. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20188006162>.

REFERENCES

1. Apanasevich V. I., Artamonova E. V., Besova N. S., Bozhok A. A., Busko E. A. et al. "Zolotoi standart 2020" diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy. Moscow : ID ABV-press, 2020. 173 p. (In Russian).
2. Dhimolea E., Denes V., Lakk M. et al. High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer // *Int J Cancer*. 2013. Vol. 133, Is. 4. P. 835–842.
3. Nemescu D., Ursu R. G., Nemescu E. R. Heterogeneous distribution of fetal microchimerism in local breast cancer environment // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. DOI 10.1371/journal.pone.0147675.
4. Gadi V. K., Nelson J. L. Fetal microchimerism in women with breast cancer // *Cancer Res*. 2007. Vol. 67. P. 9035–9038.
5. Grishina K. A., Muzaffarova T. A., Khailenko V. A., Karpukhin A. V. Molecular genetic markers of breast cancer // *Tumors of female reproductive system*. 2016. No. 12 (3). P. 36–42. (In Russian).
6. Stenina M. B., Tsareva E. V., Zharov A. A., Tyulyandin S. A. Tumor infiltrating lymphocytes: bio-logical essence and clinical significance in breast cancer // *Russian Journal of Oncology*. 2016. No. 21 (1–2). P. 92–100. (In Russian).
7. Shchepotin I. B., Zotov A. S., Lyubota R. V., Anikusko N. F., Lyubota I. I. The clinical significance of breast cancer stem cells (review of literature) // *Tumors of female reproductive system*. 2014. No. 3. P. 14–19. (In Russian).
8. Kolyadina I. V., Andreeva Yu. Yu., Frank G. A., Poddubnaya I. V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer // *Arkhiv Patologii*. 2018. No. 80 (6). P. 62–67. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20188006162>. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бубович Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии и патофизиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

SPIN: 5577-5585.

E-mail: bubovichev@gmail.com

Абунагимов Виталий Маратович – заведующий онкологическим отделением маммологического профиля, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: avm777@my.com

Вагина Виктория Викторовна – врач-генетик, Клинико-диагностическая лаборатория, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: bubovichev@gmail.com

Ибрагинбекова Анжелика Ахмедовна – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: ibraginbekowa@yandex.ru

Видуто Валентина Евгеньевна – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия.

E-mail: ikar-malikova@ya.ru

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Bubovich – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of General Pathology and Pathophysiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

SPIN: 5577-5585.

E-mail: bubovichev@gmail.com

Vitaly M. Abunagimov – Head, Oncology Department of Mammology, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: avm777@my.com

Viktoriya V. Vagina – Geneticist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: bubovichev@gmail.com

Anzhelika A. Ibraginbekova – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: ibraginbekowa@yandex.ru

Valentina E. Viduto – Pathologist, Department of Morbid Anatomy, Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia.

E-mail: ikar-malikova@ya.ru

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЧЕРНИКИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ (ГЕНЕРАТИВНУЮ) ФУНКЦИЮ САМОК КРЫС

З. Т. Шульгау¹, Л. В. Коваленко², Л. Д. Белоцерковцева², Ш. Д. Сергазы¹,
О. В. Толмачева¹, А. М. Жуликеева¹, А. Е. Гуляев¹, А. Э. Каспарова²,
И. И. Мордовина², Е. А. Белова², Т. А. Синюкова², А. В. Логутенко²

¹ Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан

² Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – изучение возможного отрицательного действия экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию у самок крыс на разных этапах репродукции (гаметогенез; половое поведение; созревание и качество половых клеток, их транспорт; способность к зачатию и оплодотворению). **Материал и методы.** Был получен полифенольный водно-спиртовой раствор экстрактов ягод дикорастущей черники. Гонадотоксичность экстракта проводилась в максимальной терапевтической дозе (50–70 мг/кг полифенолов, т. е. 0,5 мл/крысу внутривенно). Эксперименты проводились в два этапа: первый – оценка влияния препарата на половой цикл самок, состояние репродуктивных органов; второй – изучение способности к оплодотворению и зачатию. Всего участвовало 40 самок крыс: в экспериментальной группе – 20, в контрольной – 20 самок крыс. После 15 дней введения экстракта черники к самкам подсаживали самцов сроком на 2 эстральных цикла (10 дней). Все группы были разделены на две подгруппы. Эвтаназия самок осуществляли путем передозировки CO₂. Аутопсию одной подгруппы самок осуществляли на 20-й день беременности. Вторую подгруппу оставляли рожать и наблюдали за потомством 1 месяц, регистрировали общее физическое состояние и поведение, динамику массы и гибель крысят. Определяли уровни пред- и постимплантационной смертности. Для оценки способности к оплодотворению и зачатию вычисляли индекс фертильности. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на репродуктивную функцию и отсутствии эмбриотоксичности экстракта полифенолов черники и могут служить основой доклинической платформы предстоящих клинических исследований.

Ключевые слова: полифенолы, экстракт черники, токсичность полифенолов, репродуктивная функция.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;
14.01.01 Акушерство и гинекология.

Автор для переписки: Шульгау Зарина Токтамысовна, e-mail: shulgau@biocenter.kz

ВВЕДЕНИЕ

Полифенолы являются наиболее распространенными диетическими антиоксидантами и частыми составляющими растительной пищи, включая фрукты, овощи, семена, орехи, шоколад, вино, кофе и чай. Природные полифенолы вызывают значительный интерес в научном сообществе и в средствах массовой информации, так как получены данные, подтверждающие роль полифенолов в профилактике рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и нейродегенеративных расстройств [1–2].

Кроме того, распространено убеждение, что если продукт для здоровья сделан из натуральных веществ, то он должен быть безопасным [3]. В результате это вызвало реальный интерес у населения к увеличению потребления полифенолов из различных источников. Эти источники включаютнутрицевтические продукты (например, отруби, льняные и конопляные оладьи), традиционные продукты питания (например, фиолетовый картофель, северные темноокрашенные ягоды), продукты и напитки, обогащенныенутрицевтическими экстрактами (например, гранат, виноград, клюква, черника), а также концентрированные и разнообразные источники полифенолов в пищевых до-

бавках, функциональных продуктах для здоровья, препаратах фитомедицины и даже традиционных китайских лекарствах. Все эти продукты часто потребляются специально или рутинно при зачатии и во время беременности. Антиоксидантная активность полифенолов объясняет пользу для здоровья и профилактики заболеваний диет, богатых фруктами и овощами [4–5]. Однако противоречивых данных о приеме полифенолов при беременности довольно много. Так, результаты большой работы Tiziana Filardi и соавт. [6], посвященной куркумину, свидетельствуют о наличии эмбриотоксичности этого полифенола.

Таким образом, несмотря на положительные эффекты, наблюдаемые во многих ситуациях при применении полифенолов, данные экспериментальных исследований вызывают опасения относительно потенциальных опасностей, которые может нести чрезмерное их потребление [7–9]. Одну из групп риска могут составлять беременные женщины и плод. Следовательно, понимание влияния потребления матерью этих широко распространенных полифенолсодержащих продуктов (особенно содержащих концентрат полифенолов) на репродуктивное здоровье является обязательным.

В настоящей работе рассматриваются вопросы токсикологии полифенолов черники и суммируется их возможное положительное и/или отрицательное влияние на репродуктивное здоровье и беременность.

Цель – изучение возможного отрицательного действия экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию у самок крыс на разных этапах репродукции (гаметогенез; половое поведение; созревание и качество половых клеток, их транспорт; способность к зачатию и оплодотворению).

План работы по изучению гонадотоксичности построен в соответствии с указаниями, изложенными в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [10–11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Полифенольный водно-спиртовой раствор экстрактов ягод черники был получен из дикорастущей черники, собранной в летне-осенний период 2020 г. в Сургутском районе Ханты-Мансийского округа – Югры Тюменской области Российской Федерации. Концентрирование и получение безспиртового экстракта проводили в вакуумном испарителе. Для количественного определения полифенолов в экстракте черники использовали набор Polyphenols Folin-Ciocalteu (ENOLOGY line by BioSystems, Spain) в соответствии с рекомендациями производителя. Результаты

выражали в эквиваленте галловой кислоты, т. е. мг галловой кислоты/мл ягодного экстракта (mgGAE/ml). При определении уровня полифенолов в трехкратной повторности концентрация установлена на уровне $29,1 \pm 1,4$ mgGAE/ml.

Выбор дозы экстракта черники осуществлялся с учетом результатов ранее проведенных токсикологических и фармакодинамических исследований, целей эксперимента и физиологических особенностей подопытных животных. Исследование гонадотоксичности экстракта черники проводилось с использованием максимальной терапевтически эффективной дозы, которая составляет 50–70 мг/кг полифенолов, т. е. 0,5 мл/крысу при массе крыс 180–220 г.

Экспериментальные животные – аутбредные лабораторные крысы массой тела 180–220 г, получены из вивария РГП «Национальный центр биотехнологии». В исследовании участвовало 40 самок крыс. Животные одного пола, возраста, полученные одновременно из одного питомника, были поделены на 2 группы: контрольную ($n = 20$) и экспериментальную, получавшую препарат ($n = 20$). Питание, условия содержания животных отвечали установленным требованиям. Все исследования были проведены утром, до обеда, ввиду того, что фармакологическое действие препарата зависит от физиологического состояния животных, изменяющегося под действием ряда внешних факторов.

THE EFFECT OF A BLUEBERRY EXTRACT ON THE REPRODUCTIVE (GENERATIVE) FUNCTION OF FEMALE RATS

Z. T. Shulgau¹, L. V. Kovalenko², L. D. Belotserkovtseva², Sh. D. Sergazy¹,
O. V. Tolmacheva¹, A. M. Zhulikeeva¹, A. E. Gulyaev¹, A. E. Kasparova²,
I. I. Mordovina², E. A. Belova², T. A. Sinyukova², A. V. Logutenko²

¹ National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze the possible negative effect of a blueberry extract on the reproductive (generative) function of female rats at different stages of reproduction (gametogenesis; sexual behavior; maturation, quality and transport of germ cells; ability to conceive and fertilize). **Material and methods.** In the course of the study, a polyphenolic ethanol and distilled water solution of extracts of wild blueberry was produced. The gonadotoxicity of the extract was carried out at the maximum therapeutic dose (50-70 mg/kg of polyphenols, i.e. 0.5 ml/rat intragastrically). The experiments ran in two stages: the first stage was to assess the effect of the drug on the sexual cycle of females and the state of the reproductive organs; the second stage was to study the ability to fertilize and conceive. The experiments were carried out on a total of 40 female rats: 20 female rats both in the trial and in the control groups. After female rats were injected with the blueberry extract for 15 days, male rats were paired up with them for a period of 2 estrous cycles (10 days). All the groups were divided into two subgroups. Orthothanasia of female rats was carried out by an overdose of CO₂. Autopsy of one subgroup of females was performed on the 20th day of pregnancy, while the second subgroup was left to give birth. The offsprings were observed for 1 month, with the general physical condition and behavior, weight dynamics and death of the rat pups recorded. The levels of pre- and post-implantation mortality were determined. The fertility index was calculated to assess the ability to fertilize and conceive. The statistical processing of the results was obtained using such programs as Microsoft Excel, STATISTICA 10. **Results.** The obtained data indicates that there is neither negative effect on the reproductive function nor embryotoxicity of blueberry polyphenol extract. The study can serve as the basis for a preclinical platform for upcoming clinical studies.

Keywords: polyphenols, blueberry extract, toxicity of polyphenols, reproductive function.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;
14.01.01 Obstetrics and Gynaecology.

Corresponding Author: Zarina T. Shulgau, e-mail: shulgau@biocenter.kz

Эксперименты по изучению влияния экстракта черники на генеративную функцию проводились в два этапа. Первый этап включал оценку влияния препарата на половой цикл самок, состояние репродуктивных органов; второй – включал изучение способности к оплодотворению и зачатию. Для этого после 15 дней введения экстракта черники к самкам опытной группы подсаживали самцов в соотношении 2:1 на период продолжительностью 2 эстральных цикла (10 дней). К началу спаривания в группе было 20 самок и 10 самцов.

По ходу эксперимента все группы были поделены на две подгруппы. Аутопсию одной подгруппы самок выполняли на 20-й день беременности. Вторую подгруппу оставляли рожать и наблюдали за потомством до окончания вскармливания (1 месяц) для оценки влияния средства на потомство, регистрируемого в постнатальном периоде развития. Первым предполагаемым днем беременности считали день подсадки самцов к самкам. Рассчитывали уровни пред- и постимплантационной смертности, вычисляли индекс фертильности, характеризующий отношение числа беременных самок к числу ссаженных в процентах [11].

Экстракт вводили внутрижелудочно в дозе 0,5 мл/крысу 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 15 дней (3 эстральных цикла). Контрольной группе животных вводился соответствующий растворитель (вода питьевая) в том же объеме и по той же схеме, что и исследуемый препарат. После окончания введения препарата виргинных самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на 10 дней (2 эстральных цикла). Первым возможным днем беременности считали день подсадки самок к самцам.

Взвешивание крыс производили до начала исследования, по окончании введения фармакологического вещества и перед эвтаназией на 20-й день беременности. Изучали состояние репродуктивных органов самок: подсчитывали число желтых тел в яичниках, в матке – места имплантации, живых и мертвых плодов. Предимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке. Постимплантационную смертность определяли по разности между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов.

В каждой группе оставляли до родов часть беременных крыс и в течение 30 дней наблюдали за развитием потомства (общее физическое состояние и поведение, динамика массы и гибель крысят).

Оценка влияния экстракта черники на половой цикл самок. Эстральный цикл – совокупность регулярно повторяющихся изменений половой системы у самок млекопитающих. Циклическая функция яичников, связанная с происходящими в них ритмическими процессами (развитие фолликулов, овуляция и образование желтого тела), гормональным путем определяет синхронные характерные изменения во всем организме самки, особенно в половом аппарате (яйцеводы, матка и влагалище). В каждой фазе эстрального цикла происходят определенные изменения слизистой оболочки влагалища и клеточного состава влагалищного содержимого. Продолжительность эстрального цикла у крыс и мышей составляет 4–5 суток. Эстральный цикл у грызунов можно условно разделить на стадии: диэструс (стадия покоя, или межтечки); проэструс (стадия подготовки к течке, или предтечки); эструс; метаэструс (стадия послетечки). В стадии диэструса в мазке преоб-

ладает слизь и лейкоциты. В стадии проэструса мазок состоит почти из одних эпителиальных клеток, спущенных со стенок влагалища. В стадии эструса в мазке одни чешуйки – безъядерные, ороговевшие клетки. Нормальное спаривание животных происходит лишь в начале стадии эструса. В мазке в стадии метаэструса среди массы ороговевших клеток (чешуек) появляются лейкоциты. Эстральный цикл наблюдается только у животных с нормально функционирующими яичниками.

Эвтаназия животных и получение эмбрионального материала. Эвтаназию самок проводили путем передозировки CO_2 . Вскрывали брюшную полость, вырезали матку, помещали в чашку Петри с изотоническим раствором натрия хлорида. Вскрывали рога матки, подсчитывали количество живых, мертвых, резорбированных плодов, обследовали слизистую оболочку матки, отмечая места имплантации. Отделяли плоды, освобождая их из оболочек. В яичниках подсчитывали количество желтых тел, в матке – число мест имплантаций и плодов.

Наружный осмотр, взвешивание плодов. Все живые плоды каждого помета обследовали под биноклярным микроскопом типа МБС для обнаружения видимых аномалий развития, отмечали состояние каждого плода.

Оценка развития потомства в постнатальном периоде жизни, полученного после применения экстракта черники. Беременных самок за 3–4 дня до родов рассаживали по одной в клетку и обеспечивали подходящей подстилкой для устройства гнезда. В каждом помете оставляли по 6–8 новорожденных. Исследования начинали проводить с 2-дневного возраста и продолжали до месячного возраста.

Наблюдение за постнатальным развитием потомства. Оценка включала следующие типы исследований: общие наблюдения за физическим развитием потомства; изучение скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; изучение двигательного и эмоционального поведения и способности к координации движений у потомства после окончания вскармливания.

Во время эксперимента проводили мониторинг массы тела потомства на 1, 7, 14, 21, 28-й дни жизни. Оценка физического развития потомства включала такие параметры, как размер помета, число живых и мертвых новорожденных, число особей разного пола, отлипание ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища.

Формирование сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания. Тест «Переворачивание на плоскости»: 5-дневных крысят помещали на спину на плоской поверхности, быстро отпускали и измеряли время, необходимое для возвращения в нормальное положение. Формирование рефлекса считается завершенным (в среднем – на 8-й день), если крысята возвращаются на все 4 лапы. Исследование проводили не более 30 секунд с каждым животным до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах.

Тест «Отрицательный геотаксис»: опыт проводили один раз в день, по 1 минуте. Крысят помещали на наклонную плоскость (25°) головой вниз. Рефлекс считается сформированным, если крысята переворачивались на 180° (в среднем – 7-й день). Измеряли время удержания на наклонной плоскости.

Тест «Избегание обрыва»: 7-дневных крысят помещали на стол таким образом, чтобы передние лапы касались края стола и в течение 10 секунд фиксировали факт отползания/неотползания от края. Исследование проводили до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах.

Тест «Мышечная сила»: крысят помещали на густую проволочную сетку, которую медленно переворачивали на 180°. Рефлекс считается сформированным, если крысята находятся под сеткой не менее 15 секунд. Исследование проводили до полного формирования рефлекса во всех контрольных пометах после открытия глаз.

Тест «Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)»: крысят помещали на площадку, поднятую на высоту 45 см. Избегание падения принимали за положительное решение. Исследование проводили однократно, после открытия глаз.

Исследование эмоционально-двигательного поведения и способности к координации движений. Тест «Переворачивание в свободном падении»: крысят держали спиной вниз на высоте 60 см над мягкой поверхностью и быстро отпускали. Визуально регистрировали, переворачиваются ли крысята в воздухе, чтобы упасть на все 4 лапы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel [12–14] и STATISTICA 10. Учитывая нахождение показате-

лей в пределах нормального распределения, данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок оценивался критерий углового распределения Фишера (ϕ). Статистически значимыми показателями считались значения $p < 0,05$.

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследования влияния экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс одобрен комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех самок перед началом опыта определяли эстральный цикл. Результаты опытов по изучению влияния экстракта черники на эстральный цикл, проведенных на половозрелых крысах-самках, показали, что ежедневное введение препарата, в сравнении с контрольной группой, не вызвало изменений в картине эстрального цикла у крыс. Продолжительность эстрального (полового) цикла и фазы эструса (течки) в опытной группе не отличалась от соответствующих параметров в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Влияние экстракта черники на эстральный цикл половозрелых крыс: $M \pm m$

Группа	Продолжительность в днях				
	Цикл	Проэструс	Эструс	Метэструс	Диэструс
Экстракт черники, n = 20	3,4 ± 0,1 p = 0,599	3,1 ± 0,2 p = 0,601	3,4 ± 0,1 p = 0,599	2,4 ± 0,2 p = 0,559	6,2 ± 0,2 p = 0,531
Контроль, n = 20	3,5 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,5 ± 0,1	2,3 ± 0,2	6,4 ± 0,2

Примечание: n – число животных в группе.

Проведенные исследования показали, что экстракт черники не нарушает эстральный (половой) цикл у крыс.

Результаты изучения влияния экстракта черники на способность к оплодотворению и зачатию. На протяжении всего периода введения препарата и после спаривания самок с самцами осуществлялось наблюдение за поведением и состоянием экспериментальных животных, проводилось еженедельное взвешивание.

Результаты исследования показали, что введение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) до и после спаривания с самцами не влияло на прибавку массы тела крыс опытной группы в сравнении с контролем (табл. 2).

В вагинальных мазках у всех исследуемых групп самок на 2–4-й день подсадки обнаруживались сперматозоиды. После ежедневного (в течение 15 дней) применения препарата у крыс-самок и последующей подсадки самцов период зачатия в опытных группах наступал так же, как и в контрольной группе (табл. 3).

При вскрытии крыс на 20-й день беременности в опытной группе, получавшей экстракт черники,

и в контрольной группе в полости рогов матки имелись живые, нормально развитые плоды без каких-либо отклонений от нормы.

Согласно данным, полученным в ходе исследования (табл. 4), курсовое применение экстракта черники не влияет на показатели пред- и постимплантационной гибели плодов.

Результаты изучения развития потомства в постнатальном периоде жизни. После применения экстракта черники у крыс продолжительность беременности и инстинкт материнства не отличались от соответствующих показателей крыс контрольной группы.

Как видно из табл. 5, количество жизнеспособных плодов после применения экстракта черники в течение 15 дней до беременности у самок крыс не имеет статистически значимого отличия от соответствующего показателя в контрольной группе. Массы новорожденных крысят в опытной группе не отличаются от данных в контроле.

При наблюдении за постнатальным развитием потомства не установлено увеличения показателя гибели детенышей в сравнении с контрольными показа-

Динамика массы тела экспериментальных самок крыс

Время исследования	Контроль, n = 20	Экстракт черники, n = 20
Исходный	213,0 ± 2,1	214,6 ± 2,5 (p = 0,625)
7-е сутки	222,3 ± 2,1	225,3 ± 2,4 (p = 0,358)
14-е сутки	233,5 ± 2,1	236,0 ± 2,4 (p = 0,450)
21-е сутки	241,8 ± 2,2	245,1 ± 2,5 (p = 0,322)
28-е сутки	254,8 ± 2,5	256,5 ± 2,6 (p = 0,640)
35-е сутки	266,8 ± 2,3	267,9 ± 2,8 (p = 0,773)

Таблица 3

Индекс, характеризующий отношение числа беременных самок к числу ссаженных после применения экстракта черники

Показатели	Число ссаженных самок, абс.	Число беременных самок, абс.	Индекс, %
Самки (экстракт черники) + самец	20/10	15	75
Самки (контроль) + самец	20/10	17	85

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено, p > 0,05.

Таблица 4

Общие показатели генеративной функции самок

Показатели	Контроль	Экстракт черники
Число беременных самок	8/10	7/10
Желтых тел	127	111
Мест имплантации	119	100
Живых плодов	113	97
Число резорбций	6	3
Предимплантационная гибель, %	6,3	9,9
Постимплантационная гибель, %	5,0	3,0

Примечание: статистически значимых отличий не выявлено, p > 0,05.

телями. У всех крысят основной и контрольной группы динамика развития (покрытие шерстью, открытие глаз, прорезывание резцов, отлипание ушных раковин, открытие вагины, опускание яичек) соответствовала возрастным нормам при наблюдении в течение 30 суток.

Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов и способности к тонкой координации движений в период вскармливания у потомства самок, получавших экстракт черники до наступления беременности, не отличалась от соответствующего показателя потомства самок из контрольной группы (табл. 6).

Таким образом, применение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) до наступления беременности у самок крыс не вызывает нарушений развития потомства, проявляющихся в постнатальном периоде жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование полифенолов в качестве диетических продуктов часто основывается на ошибочном представлении о том, что «натуральный» эквивалентен «безопасному». Хотя благоприятные эффекты полифенолов, продемонстрированные в основном в экс-

Количество жизнеспособных плодов на помёт после применения экстракта черники в течение 15 дней до беременности у самок крыс

Группы	Контроль	Экстракт черники
Количество пометов	9/10	8/10
Количество живых новорожденных	125	116
Количество мертвых новорожденных	0	0
Масса тела новорожденных крысят, г	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1 (p = 0,3013)
Динамика массы тела крысят, г		
1-я неделя	12,8 ± 0,2	13,1 ± 0,2 (p = 0,2089)
2-я неделя	21,2 ± 0,4	22,3 ± 0,4 (p = 0,0711)
3-я неделя	32,1 ± 0,4	33,0 ± 0,4 (p = 0,1380)

Таблица 6

Влияние экстракта черники на физиологическое развитие потомства

Дни наблюдений	Показатели	Контроль n = 125	Экстракт черники n = 116
7-й	Переворачивание на плоскости, сек.	6,5 ± 0,2	6,1 ± 0,2 p = 0,2697
7-й	Отрицательный геотаксис, сек.	33,6 ± 0,6	34,0 ± 0,7 p = 0,6552
Количество сформировавшихся рефлексов на группу, %			
7-й	Избегание обрыва	100	100
14–15-й	Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом)	100	100
15–16-й	Мышечная сила	100	100
17–20-й	Переворачивание в свободном падении	100	100

периментальных исследованиях, обнадеживают, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, могут ли полифенолы нести абсолютную пользу при беременности. Кроме того, существует рекомендация регуляторных органов большинства стран до начала клинических исследований полифенолсодержащих продуктов определять наличие или отсутствие потенциальных нежелательных эффектов полифенолов во время зачатия и беременности [15]. Ранее мы занимались в течение длительного времени исследованием потенциальных терапевтических свойств полифенолов северных ягод. В данной работе, следуя вышеприведенным рекомендациям, были описаны результаты исследования влияния экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс.

Таким образом, в ходе исследования влияния полифенольного экстракта черники на репродуктивную (генеративную) функцию самок крыс при курсовом

внутрижелудочном введении были получены результаты, позволяющие сделать следующее заключение.

Применение экстракта черники в максимальной терапевтически эффективной дозе 0,5 мл/крысу в течение 15 дней (3 эстральных цикла) не оказывает отрицательного влияния на половой цикл самок. Продолжительность эстрального (полового) цикла и фазы эструса (течки) в опытной группе не отличались от соответствующих параметров в контрольной группе.

Экстракт черники при курсовом внутрижелудочном введении в максимальной терапевтической дозе в течение 15 дней (3 эстральных цикла) не влияет на показатели пред- и постимплантационной гибели.

Применение экстракта черники в течение 15 дней (3 эстральных цикла) в максимальной терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на развитие потомства (физическое развитие, скорость

созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания самкой; двигательное и эмоциональное поведение и способность к координации движений после окончания вскармливания).

Многократно высказываются предположения, что сбалансированная добавка диетических антиоксидантов до и во время беременности играет важную роль в эмбриональной имплантации и органогенезе, а потребление продуктов, богатых полифенолами, в период до зачатия может улучшить здоровье матери и, следовательно, может влиять на развитие плаценты и плода, что, в свою очередь, позволит уменьшить риск нарушения послеродового развития и риск патологии во взрослом состоянии [16]. Такая гипотеза кажется логичной, но до уровня доказательности пока многого не хватает. В первую очередь необходимы исследования, которые позволят определить влияние диеты, богатой полифенолами, на пре- и постнатальное развитие и здоровье.

Результаты, полученные в условиях нашего эксперимента, свидетельствуют об отсутствии репро-

дуктивной токсичности, а также эмбриотоксичности у экстракта полифенолов черники и могут служить основой доклинической платформы предстоящих клинических исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

1) Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» (ИРН AP09058121).

2) Исследование выполнено в рамках темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонифицированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scalbert A., Johnson I. T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond // *Am J Clin Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 215S–217S.
2. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005. Vol. 45, Is. 4. P. 287–306.
3. Ipsos-Reid Natural health product tracking survey. 2010. URL: <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf>. (дата обращения: 31.07.2021).
4. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases // *Antioxid Redox Signal.* 2013. Vol. 18, Is. 14. P. 1818–1892.
5. Liu R. H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet // *Adv Nutr.* 2013. Vol. 4, Is. 3. P. 384S–392S.
6. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 10. P. 3179.
7. Chavarro J. E., Toth T. L., Sadio S. M., Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic // *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23, Is. 11. P. 2584–2590.
8. Zielinsky P., Piccoli A., Manica J. et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics // *J Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 17–21.
9. Jacobsen B., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S. F., Fan J., Oda K., Fraser G. E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2 // *Int J Womens Health.* 2014. Vol. 6. P. 377–384.
10. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профес-

REFERENCES

1. Scalbert A., Johnson I. T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond // *Am J Clin Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 215S–217S.
2. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005. Vol. 45, Is. 4. P. 287–306.
3. Ipsos-Reid Natural health product tracking survey. 2010. URL: <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf> (accessed: 31.07.2021).
4. Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J. P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly) phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases // *Antioxid Redox Signal.* 2013. Vol. 18, Is. 14. P. 1818–1892.
5. Liu R. H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet // *Adv Nutr.* 2013. Vol. 4, Is. 3. P. 384S–392S.
6. Filardi T., Vari R., Ferretti E., Zicari A., Morano S., Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, Is. 10. P. 3179.
7. Chavarro J. E., Toth T. L., Sadio S. M., Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic // *Hum Reprod.* 2008. Vol. 23, Is. 11. P. 2584–2590.
8. Zielinsky P., Piccoli A., Manica J. et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics // *J Perinatol.* 2010. Vol. 30. P. 17–21.
9. Jacobsen B., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S. F., Fan J., Oda K., Fraser G. E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2 // *Int J Womens Health.* 2014. Vol. 6. P. 377–384.
10. Mironov A. N., Bunatyan N. D. Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Pt. I. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russian).
11. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Ed. R. U. Khabriev, corresponding member of RAMS, professor.

- сора Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 2005. 832 с.
12. Лакин Г. Ф. Биометрия, 4-е издание. М. : Высш. шк., 1990. 352 с.
 13. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград : Медгиз, 1963. 146 с.
 14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
 15. Ly C., Yockell-Lelièvre J., Ferraro Z. M., Arnason J. T., Ferrier J., Gruslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development // Human Reproduction Update. 2015. Vol. 21, Is. 2. P. 228–248.
 16. Al-Gubory K. H. Plant polyphenols, prenatal development and health outcomes // Biological Systems Open Access. 2014. Vol. 3, Is. 1. P. e110. DOI 10.4172/2329-6577.1000e111.
- 2nd edition, Rev. Ed. Moscow : Meditsina, 2005. 832 p. (In Russian).
 12. Lakin G. F. Biometriia, 4th edition. Moscow : Vyssh. shk., 1990. 352 p. (In Russian).
 13. Belenky M. L. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. 2nd edition, Rev. Ed. Leningrad : Medgiz, 1963. 146 p. (In Russian).
 14. Glants S. Mediko-biologicheskaiia statistika. Moscow : Praktika, 1998. 459 p. (In Russian).
 15. Ly C., Yockell-Lelièvre J., Ferraro Z. M., Arnason J. T., Ferrier J., Gruslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development // Human Reproduction Update. 2015. Vol. 21, Is. 2. P. 228–248.
 16. Al-Gubory K. H. Plant polyphenols, prenatal development and health outcomes // Biological Systems Open Access. 2014. Vol. 3, Is. 1. P. e110. DOI 10.4172/2329-6577.1000e111.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии и фармакологии, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

ORCID: 0000-0001-8148-0816.

Researcher ID: L-1400-2015.

Scopus ID: 25651954000.

Author ID: 832859.

SPIN: 4159-5883.

E-mail: shulgau@biocenter.kz

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Сергазы Шынгыс Даулетханулы – PhD, старший научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

ORCID: 0000-0002-6030-620X.

Researcher ID: AAR-6438-2020.

Scopus ID: 57053283300.

E-mail: shynggys.sergazy@gmail.com

Толмачева Ольга Владимировна – научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: tolmacheva@biocenter.kz

Жуликеева Айгерим Манарбековна – младший научный сотрудник, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

E-mail: zhulikeeva@biocenter.kz

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант, Национальный центр биотехнологии, Нур-Султан, Республика Казахстан.

Researcher ID: AAR-7030-2020.

Scopus ID: 7006184241, 57188714393.

E-mail: akin@mail.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по подготовке кадров высшей квалификации и ПДО, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия; профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-7665-2249.

SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-4415-7897.

Author ID: 892581.

SPIN: 8210-1032.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

Белова Екатерина Андреевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: dietolog.belova@yandex.ru

Синюкова Татьяна Александровна – научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0001-6079-8841.

Author ID: 958355.

SPIN: 1654-1561.

E-mail: proles@bk.ru

Логутенко Анатолий Владимирович – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Zarina T. Shulgau – Candidate of Sciences (Medicine), Head, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

ORCID: 0000-0001-8148-0816.

Researcher ID: L-1400-2015.

Scopus ID: 25651954000.

Author ID: 832859.

SPIN: 4159-5883.

E-mail: shulgau@biocenter.kz

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Head, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0002-0918-7129.

Scopus ID: 7103412682.

Author ID: 120971.

SPIN: 7543-8016.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood health care, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6995-4863.

Scopus ID: 37007307200.

Author ID: 679524.

SPIN: 2555-8470.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Shyngys D. Sergazy – PhD, Senior Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

ORCID: 0000-0002-6030-620X.

Researcher ID: AAR-6438-2020.

Scopus ID: 57053283300.

E-mail: shyngys.sergazy@gmail.com

Olga V. Tolmacheva – Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

E-mail: tolmacheva@biocenter.kz

Aigerim M. Zhulikeeva – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

E-mail: zhulikeeva@biocenter.kz

Alexander E. Gulyaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Scientific Consultant, National Center for Biotechnology, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Researcher ID: AAR-7030-2020.

Scopus ID: 7006184241, 57188714393.

E-mail: akin@mail.ru

Anzhelika E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Vice-Rector for Training Highly Qualified Personnel and Additional Professional Education, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia; Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-7665-2249.

SPIN: 7139-3486.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Inna I. Mordovina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-4415-7897.

Author ID: 892581.

SPIN: 8210-1032.

E-mail: mar-mariot@yandex.ru

Ekaterina A. Belova – Postgraduate, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: dietolog.belova@yandex.ru

Tatyana A. Sinyukova – Researcher, Scientific and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0001-6079-8841.

Author ID: 958355.

SPIN: 1654-1561.

E-mail: proles@bk.ru

Anatoly V. Logutenko – Student, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.