

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

№ 2 | 103 | 2024

Санкт-Петербург

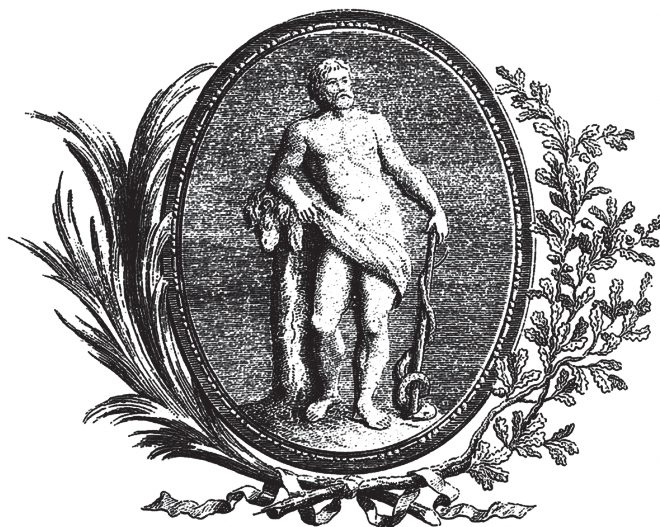


NEW ST. PETERSBURG
MEDICAL RECORDS
№ 2 | 103 | 2024

Санкт-Петербург



НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ



ОСНОВАН В

1992 году

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

Региональная Общественная
организация «Санкт-Петербургское
общество терапевтов
им. С. П. Боткина»

Общество с ограниченной
ответственностью «Нордмедиздат»

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Решениями Методических Советов:

Санкт-Петербургского государственного медицинского
университета имени академика И. П. Павлова,

Санкт-Петербургской государственной медицинской
академии имени И. И. Мечникова,

Санкт-Петербургской педиатрической медицинской
академии,

Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования,

Санкт-Петербургского государственного университета,

Ученого Совета Российской Военно-медицинской
академии

журнал «Новые Санкт-Петербургские врачебные
ведомости» рекомендован в качестве учебного пособия
для преподавания курса заболеваний внутренних органов
и смежных дисциплин студентам, интернам, клиническим
ординаторам, курсантам, слушателям и врачам

Главный редактор:

д. м. н., профессор А. Н. Куликов

Зам. главного редактора:

д. м. н., профессор В. И. Трофимов,

д. м. н., профессор Е. И. Баранова,

д. м. н., профессор В. Н. Марченко,

д. м. н., профессор А. Г. Кучер,

д. м. н., профессор Н. Л. Шапорова

NEW ST. PETERSBURG MEDICAL RECORDS



since

1992

ALL-RUSSIAN JOURNAL OF
GENERAL PRACTITIONERS

PARTICIPANTS:

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University

Regional Public
Regional Public Organization "St. Petersburg
Society of Therapists
named after. S. P. Botkin"

Limited Liability Company "Nordmedizdat"

By the decisions of the Methodological Councils:

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical
University

St. Petersburg State Medical
I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy,

St. Petersburg Pediatric Medical
Academy,

St. Petersburg Medical Academy
of Postgraduate Education,

St. Petersburg State University,

Academic Council of the Russian Military Medical Academy.
academy

The journal "New St. Petersburg Medical Records" is
recommended as a textbook for teaching the course of
diseases of internal organs and related disciplines to students,
interns, clinical residents, cadets, trainees and physicians

Editor-in-Chief:
Dr. of Sci. (Med.), Professor A. N. Kulikov
Deputy Editor-in-Chief:
Dr. of Sci. (Med.), Professor V. I. Trofimov,
Dr. of Sci. (Med.), Professor E. I. Baranova,
Dr. of Sci. (Med.), Professor V. N. Marchenko,
Dr. of Sci. (Med.), Professor A. G. Kucher,
Dr. of Sci. (Med.), Professor N. L. Shaporova

Новые Санкт-Петербургские
врачебные ведомости
№ 2 (103) 2024

ISSN 1609-2201

Периодичность выхода журнала –
4 раза в год

Все материалы издания подлежат
обязательному рецензированию

Полное или частичное
воспроизведение или размножение
каким-либо способом материалов,
опубликованных в настоящем изда-
нии, допускается только с письмен-
ного разрешения редакции журнала

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Редакция не несет
ответственности за содержание
рекламных материалов

Цена свободная

Адрес редакции:
197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Пав-
лова, кафедра терапии госпи-
тальной с курсом аллергологии
и иммунологии имени ак. М. В.
Чернурицкого с клиникой

Корректор В. В. Бутакова
Верстка В. В. Бутакова

www.spbto.info

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ
ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

NEW ST. PETERSBURG
MEDICAL RECORDS

Свидетельство о регистрации П
№ТУ78-01505 от 17 января 2014 г.
Комитета Северо-Западного региональ-
ного ГК РФ по печати
Registration Certificate P No. TTU78-01505
dated January 17, 2014. Committee of the
North-West Regional State Committee of the
Russian Federation for Printing

Свидетельство о регистрации ПИ
№ФС77-58182 от 29 мая 2014 г. Фе-
деральной службы по надзору в сфере
связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Certificate of Registration PI No. FS77-
58182 dated May 29, 2014. Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technologies and Mass Media
(Roskomnadzor)

Редакционно-издательский центр
ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6-8
Editorial and Publishing Center of
Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg
State Medical University, 197022, St.
Petersburg, Lev Tolstoy Str., 6-8

Отпечатано с готового оригинал-
макета.
Подписано в печать 23.10.24 г.
Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 11. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Заказ № 212/24
Printed from the original layout.
Signed for printing on 23.10.24.
Print run 150 copies.
Conventional printed sheets 12. Offset
printing. Offset paper: Order No. 212/24

Издатель: Федеральное государствен-
ное бюджетное образовательное учре-
ждение высшего образования «Первый
Санкт-Петербургский государствен-
ный медицинский университет имени
академика И. П. Павлова» Министе-
рства здравоохранения Российской
Федерации, 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Publisher: Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher
Education «Academician I. P. Pavlov First
St. Petersburg State Medical University»
of Ministry of Healthcare of the Russian
Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint
Petersburg, 197022.

New St. Petersburg
medical records
№ 2 (103) 2024

ISSN 1609-2201

Publucation frequency –
4 issues per year

All materials of the publication are
subject to mandatory peer review

Full or partial reproduction or
duplication in any way of the
materials published in this edition
is allowed only with the written
permission of the journal's editorial
board

When reprinting materials the
reference to the journal is obligatory.
The editorial board is not responsible
responsibility for the content of
advertising materials

The price is free of control

Editorial office address:
197022, St. Petersburg,
6-8 Lev Tolstoy Str.
Pavlov University, Department of
Hospital Therapy with a Course of
Allergology and Immunology named
after ac. M. V. Chernorutsky with
clinic

Corrector V. V. Butakova
Layout V. V. Butakova

www.spbto.info



СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры литературы

**Ганич Е. Г., Щукина О. Б., Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Куликов А. Н.,
Добронравов В. А., Кулагин А. Д.**

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы11

Юсупов А. В., Лиходкин В. А.

Влияние мелатонина на развитие ожирения25

Кулагин Е. А., Трофимов В. И.

Биологические маркеры синдрома облитерирующего бронхиолита у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....34

Рябкова В. А., Батагов С. Я., Марченко В. Н., Трофимов В. И.

Современные представления о синдроме хронической усталости: диагностика и дифференциальный диагноз с другими вариантами астенического синдрома42

Минеев В. Н., Мамадаева Л. И.

Стигмы дизэмбриогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме51

Оригинальные исследования

Катюхин В. Н., Авакян К. Л., Хадикова Н. Г.

Фатальные поражения кишечника при коронавирусной инфекции57

Баркова А. В., Трофимов В. И., Катюхин В. Н.

Уровни женских половых гормонов у больных предменструальной бронхиальной астмой.....61

Клинические случаи

Андреева О. С., Яппарова П. Л., Елизарова Т. Е., Боброва Е. Е., Данильченко О. В., Миронова Ж. А.

Трудности диагностики наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C1 ингибитора у пациентки с патогенной мутацией в гене MEFV, ассоциированной с семейной средиземноморской лихорадкой68

Тишкина М. Д., Давыдов Д. А., Бручкус Е. А., Нестерович И. И.

Проблемы назначения иммуносупрессивной терапии ревматологическому пациенту с хронической вирусной инфекцией. Презентация клинического случая77

Юбилеи и памятные даты

Марченко В. Н.

К 140-летию Михаила Васильевича Черноруцкого (1884 – 1957)82



CONTENTS

Literature reviews

- Ganich E. G., Shchukina O. B., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Kulikov A. N., Dobronravov V. A., Kulagin A. D.**
High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn disease: literature review..... 11
- Yusupov A. V., Likhodkin V. A.**
Influence of melatonin on the development of obesity25
- Kulagin E. A., Trofimov V. I.**
Biological markers of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.....34
- Ryabkova V. A., Batagov S. Ya., Marchenko V. N., Trofimov V. I.**
Current concepts of chronic fatigue syndrome: diagnosis and differential diagnosis with other variants of asthenic syndrome42
- Mineev V. N., Mamadayeva L. I.**
Stigmas of dysembryogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia in bronchial asthma.....51

Original research

- Katyukhin V. N., Avakyan K. L., Khadikova N. G.**
Fatal intestinal lesions in coronavirus infection.....57
- Barkova A. V., Trofimov V. I., Katyukhin V. N.**
Levels of female sex hormones in patients with premenstrual bronchial asthma.....61

Clinical cases

- Andreeva O. S., Yapparova P. L., Elizarova T. E., Danil'chenko O. V., Bobrova E. E., Mironova Zh. A.**
Difficulties in diagnosing Hereditary angioedema (HAE) with normal C1 inhibitor levels in a patient with a pathogenic mutation in the MEFV gene associated with familial Mediterranean fever68
- Tishkina M. D., Davydov D. A., Bruchkus E. A., Nesterovich I. I.**
Problems of prescribing immunosuppressive therapy to a rheumatological patient with chronic viral infection. Clinical case presentation.....77

Anniversaries and memorable dates

- Marchenko V. N.**
To the 140th anniversary of Mikhail Vasilevich Chernorutsky (1884 – 1957)82

Председатель Редакционного совета
академик РАН, профессор БАГНЕНКО С. Ф.
Заместитель председателя Совета, главный редактор
д. м. н., профессор КУЛИКОВ А. Н.
Заместители главного редактора:
д. м. н., профессор ТРОФИМОВ В. И., д. м. н., профессор БАРАНОВА Е. И.,
д. м. н., профессор МАРЧЕНКО В. Н., д. м. н., профессор КУЧЕР А. Г.,
д. м. н., профессор ШАПОРОВА Н. Л.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

доцент БАРАНОВА О. П., БАРКОВА А. В. (**секретарь**), профессор БОБРОВ А. Л., профессор ВОЛКОВА А. Р., профессор ГАЙДУКОВА И. З., профессор ГОМОН Ю. М., профессор ЕМЕЛЬЯНОВ А. В., профессор ЗВАРТАУ Э. Э., профессор КАТЮХИН В. Н., профессор КРАВЧУК Ю. А., профессор КОЛБИН А. С., профессор ЛАПОТНИКОВ В. А., доцент НОВИКОВА Т. Н., профессор МИНЕЕВ В. Н., профессор НЕМЦОВ В. И., профессор НЕСТЕРОВИЧ И. И., профессор НИФОНТОВ Е. М., профессор ОКОВИТЫЙ С. В., профессор ОНИЩЕНКО Е. Ф., профессор ПАВЛОВИЧ И. М., профессор ПАРЦЕРНЯК А. С., профессор СОРОКИНА Л. Н., доцент ХРАБРОВА М. С. (**ученый секретарь**), профессор ЧЕРКАШИН Д. В., профессор ШИШКИН А. Н., профессор ЩУКИНА О. Б., доцент ЯБЛОНСКАЯ В. Н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Великий Новгород: академик РАН, профессор ВЕБЕР В. Р., профессор РУБАНОВА М. П.;
Владивосток: профессор КУЛАКОВ Ю. В.; **Вологда:** д. м. н. БАНЩИКОВ Г. Т.; **Воронеж:** профессор ПРОВоторов В. М.; **Краснодар:** член-корр РАЕ, профессор ПАВЛИЩУК С. А.;
Москва: академик РАН, профессор ЧУЧАЛИН А. Г., профессор СПАССКИЙ А. А.;
Новокузнецк: профессор ХАНИН А. Л.; **Новосибирск:** академик РАЕН, профессор ПАЛЫЦЕВ А. И.; **Самара:** профессор КОНДУРЦЕВ В. А., профессор БАБАНОВ С. А.;
Санкт-Петербург: академик РАН, профессор БЕЛЯКОВ Н. А., профессор БОЛДУЕВА С. А., академик РАН, профессор БОЙЦОВ С. А., профессор ГРИНЕВИЧ В. Б., профессор ИЛЬКОВИЧ М. М., профессор ЛЕВАНОВИЧ В. В., профессор ОБРЕЗАН А. Г., профессор ПАРЦЕРНЯК С. А., профессор САЛУХОВ В. В., профессор ТКАЧЕНКО Е. И., профессор ТЫРЕНКО В. В., профессор ХАЛИМОВ Ю. Ш., академик РАН, профессор ШАБРОВ А. В., академик РАН, профессор ШЛЯХТО Е. В., академик РАН, профессор ЯИЦКИЙ Н. А.;
Челябинск: профессор СИНИЦЫН С. П.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Второй номер журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» посвящен актуальным вопросам внутренней медицины.

В журнале опубликованы обзоры литературы, посвященные иммуносупрессивной терапии при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с болезнью Крона и оценке биологических маркеров синдрома облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Остальные три обзора литературы посвящены диагностике синдрома хронической усталости, влиянию мелатонина при ожирении и стигмам дизэмбриогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме.

Оригинальные исследования посвящены определению половых гормонов у больных предменструальной бронхиальной астмой и поражению кишечника при новой коронавирусной инфекции.

Описание клинических случаев дает представление о тех трудностях, которые могут встретиться врачу любой специальности при диагностике наследственного ангионевротического отека и назначении иммуносупрессивной терапии у больных ревматологического профиля.

Дорогие коллеги, надеюсь, что материалы данного номера журнала обогатят ваши знания по насущным проблемам внутренней медицины и будут полезны для врачей различных специальностей.

*Заместитель главного редактора профессор кафедры
терапии госпитальной с курсом аллергологии
и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой
Первого Санкт-Петербургского государственного
университета им. акад. И. П. Павлова, заслуженный
врач Республики Северная Осетия-Алания В. Н. Марченко*

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья

УДК [616.344-002-031.84 : 612.119-089.843] : 612.017.1.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е. Г. ГАНИЧ, О. Б. ЩУКИНА, А. Ю. ПОЛУШИН,
Ю. Р. ЗАЛЯЛОВ, А. Н. КУЛИКОВ,
В. А. ДОБРОНРАВОВ, А. Д. КУЛАГИН

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 01.04.2024; одобрена после рецензирования 11.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В литературном обзоре представлено современное положение метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток в терапии болезни Крона. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости болезнью Крона (БК). Частота ответа БК на ГИБТ составляет 20 – 50%, до 80% пациентов нуждаются в хирургическом лечении. В связи с недостаточной эффективностью терапии ведется активный поиск новых терапевтических возможностей, одной из которых является метод ВИСТ-АТГСК. В РФ имеются данные по использованию мезенхимальных стволовых клеток для лечения БК, исследования по применению ВИСТ-АТГСК при ВЗК отсутствуют. По данным регистра ЕВМТ, в период с 1994 по 2023 гг. было выполнено более 4000 ВИСТ-АТГСК пациентам с аутоиммунными заболеваниями, доля БК составила 6,13% всех протоколов. Процедура ВИСТ-АТГСК состоит из следующих этапов: мобилизации аутологичных ГСК, афереза и криоконсервации ГСК, иммуноаблативного кондиционирования и инфузии ГСК. Большинство публикаций по применению ВИСТ-АТГСК при БК не были универсальными по отбору и ведению пациентов. В настоящее время имеется единственное завершённое РКИ по применению ВИСТ-АТГСК при БК, результаты которого не получили однозначной интерпретации. Однако для когорты пациентов с рефрактерным течением БК необходимо рассмотреть возможность применения данного метода. В обзоре представлены показания и критерии отбора для протокола ВИСТ-АТГСК. Дальнейшие исследования метода ВИСТ-АТГСК при БК помогут расширить терапевтические возможности лечения пациентов, рефрактерных к стандартной и генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: рефрактерная болезнь Крона, высокодозная иммуносупрессивная терапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови

Для цитирования: Ганич Е. Г., Щукина О. Б., Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Куликов А. Н., Добронравов В. А., Кулагин А. Д. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):11 – 24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

* **Автор для переписки:** Екатерина Георгиевна Ганич, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8. E-mail: dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>.

Review article

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CROHN DISEASE: LITERATURE REVIEW

EKATERINA G. GANICH, OKSANA B. SHCHUKINA,
ALEXEY YU. POLUSHIN, YURI R. ZALYALOV,
ALEXANDER N. KULIKOV, VLADIMIR A.
DOBRONRAVOV, ALEXANDER D. KULAGIN

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 03.07.2024.

Summary

The literature review presents the current status of the method of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of Crohn's disease. In recent decades, there has been an increase in Crohn's disease. The frequency of CD the response rate to biopreparations ranges from 20 to 50%, up to 80% of patients need surgical treatment. Due to the insufficient effectiveness of therapy, an active research is underway for new therapeutic opportunities, one of which is the method of HDIT-AHSCT. In the Russian Federation, there are data on the use of mesenchymal stem cells for the treatment of CD, there are no studies on the use of HDIT-AHSCT in IBD. According to the EBMT register in the period from 1994 to 2023, more than 4000 HDIT-AHSCT were performed in patients with autoimmune diseases, the proportion of CD was 6.13% of all protocols. The HDIT-AHSCT procedure consists of the following stages: mobilization of autologous HSCs, apheresis and cryopreservation of HSCs, immunoablative conditioning and infusion of HSCs. Most of the publications on the use of HDIT-AHSCT in CD were not universal in the selection and management of patients. Currently, there is the only one completed RCT on the use of HDIT-AHSCT in CD, the results of which have not received a definite outcome. However, for a cohort of patients with refractory CD, it is necessary to consider the possibility of using this method. The review presents the indications and selection criteria for the HDIT-AHSCT protocol. Further studies of the HDIT-AHSCT in CD will help expand the therapeutic opportunities of treating patients with refractory CD to standard and biological therapy.

Keywords: refractory Crohn's disease, high-dose immunosuppressive therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Ganich E. G., Shchukina O. B., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Kulikov A. N., Dobronravov V. A., Kulagin A. D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn disease: literature review. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):11 – 24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

* **Corresponding author:** Ekaterina G. Ganich, Pavlov University, 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1–3]. Отмечается также более агрессивное течение болезни Крона (БК). Воспалительная форма остается преобладающей на момент постановки диагноза, в четверти случаев в течение первого года происходит смена фенотипа на стриктурирующий или пенетрирующий [4]. Несмотря на успехи таргетных препаратов — генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и малых молекул в лечении тяжелой БК, их эффективность ограничена: ответ сохраняется в течение года у 25% пациентов на терапии инфликсимабом или адалимумабом, у 32% — на ведолизумабе и у 53% на устекинумабе [5–7]. Результаты применения в клинических исследованиях упадацитиниба не превышают 60% [8]. Ответ на биопрепараты колеблется от 20 до 50%. При использовании второй линии терапии частота ответа снижается, и 80% пациентов в итоге нуждаются в хирургическом вмешательстве [5–7]. Хирургическое лечение не является радикальным, повторное оперативное вмешательство потребуется у 30% [9]. В связи с этим ведется поиск новых терапевтических возможностей.

За рубежом активно изучается метод высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при резистентных к стандартной терапии аутоиммунных заболеваниях (АИЗ), таких как рассеянный склероз (РС), системный склероз (СС), сахарный диабет 1 типа (СД1), системная красная волчанка (СКВ), а также при БК [10]. В РФ имеется опыт применения ВИСТ-АТГСК при тяжелых АИЗ, но он ограничен в основном РС и, в меньшей степени, СКВ и ревматоидным артритом [11–15]. В РФ представлены данные по использованию мезенхимальных стволовых клеток для лечения БК [16–18], исследования по применению ВИСТ-АТГСК (CD34+ гемопоэтические клетки) при ВЗК отсутствуют.

В настоящем обзоре рассмотрены данные научных публикаций по оценке эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при БК, а также показания и критерии отбора пациентов для метода.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ВИСТ-АТГСК

Процедура ВИСТ-АТГСК состоит из основных этапов: мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), сбора ГСК, криоконсервации ГСК, иммуноаблативного кондиционирования и инфузии ГСК, схема ее представлена на рис. 1.

1) **Мобилизация аутологичных ГСК крови** представляет собой стимуляцию их выхода из костного мозга в периферическую кровь с последующим сбором для трансплантации. Первоначально

аутологичные ГСК заготавливались путем аспирации костного мозга, но в последние годы основным их источником становится периферическая кровь. Для мобилизации периферических стволовых кроветворных клеток (ПСКК) используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) с или без добавления циклофосфида (ЦФ). Использование циклофосфида в дозе 2–4 г/м² для мобилизации ПСКК основано на концепции более низкого содержания иммунокомпетентных клеток в трансплантате. Тем не менее, нет убедительных данных об увеличении безрецидивной/беспрогрессивной выживаемости у пациентов с аутоиммунными заболеваниями при использовании селекции CD34+ в трансплантате [19–21]. Мобилизация ГСК проводится в условиях стационара под тщательным наблюдением, в случае применения ЦФ требуется антибактериальная профилактика и лечение инфекционных осложнений в период нейтропении [19–22].

2) **Аферез** — сбор необходимого количества ГСК из периферической крови с использованием автоматических сепараторов крови. Согласно рекомендациям EBMT, минимально необходимая доза CD34+ клеток составляет 2×10⁶/кг независимо от манипуляций с трансплантатом, оптимальным для последующего приживления считается объем 3–5×10⁶/кг массы тела CD34+ клеток [19–21, 23]. Заготовленный трансплантат может подвергаться дополнительной ex vivo селекции CD34+ клеток. Теоретически при селекции CD34+ клеток в трансплантате минимизируется количество аутореактивных лимфоцитов. Однако ни в одном из анализов Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) не было показано преимущество селекции CD34+ клеток при значимо более высоких затратах на процедуру.

3) **Криоконсервация трансплантата**. После добавления криопротектора 10% диметилсульфоксида (ДМСО) полученный трансплантат может длительно храниться в жидком азоте при температуре -180 градусов [19–21].

4) **Режим кондиционирования** — проведение ВИСТ — предполагает иммуноабляцию с истощением аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов и способствует восстановлению иммунорегуляции и формированию нового аутоотолерантного иммунного репертуара, уменьшая воспалительную среду и приводя к длительной ремиссии. Эффект ВИСТ-АТГСК основан на иммуноаблативном режиме кондиционирования, что позволяет избегать миелоаблативных доз химиопрепаратов и соответствующих осложнений [19–21].

Таблица 1

Стандартные протоколы ВИСТ-АТГСК при лечении аутоиммунных заболеваний

Table 1

Standard protocols for HDIT-AHSCT in the treatment of autoimmune diseases

Протокол ВИСТ	Препарат	День введения (Δ)	Дозировка
Су-АТГ: Cyclophosphamide Anti-Thymocyte Globulin	Циклофосфамид	Δ-5,-4,-3,-2	50 мг/кг/сут
	Антитимоцитарный глобулин (АТГАМ или Тимоглобулин)	Δ-3,-2,-1 или Δ+3,+2,+1	20 мг/кг/сут 2,5 мг/кг/сут
BEAM-АТГ: Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) Etoposide Ara-C (cytosine Arabinoside) Melphalan	Кармустин Этопозид Цитарабин Мелфалан	Δ-7; Δ-6,-5,-4,-3 Δ-6,-5,-4,-3 Δ-2	300 мг/м2 150 мг/м2 x 2 р/Δ, 200 мг/м2 x 2 р/Δ, 140 мг/м2
Anti-Thymocyte Globulin	Антитимоцитарный глобулин: АТГАМ или Тимоглобулин	Δ-3,-2,-1 или Δ+3,+2,+1	20 мг/кг/сут 2,5 мг/кг/сут

Примечание: 1. Протокол, помимо ВИСТ, включает сопроводительную терапию на всех этапах процедуры;
2. Δ — день относительно дня трансплантации (трансфузии размороженного трансплантата), обозначаемого как Δ0.

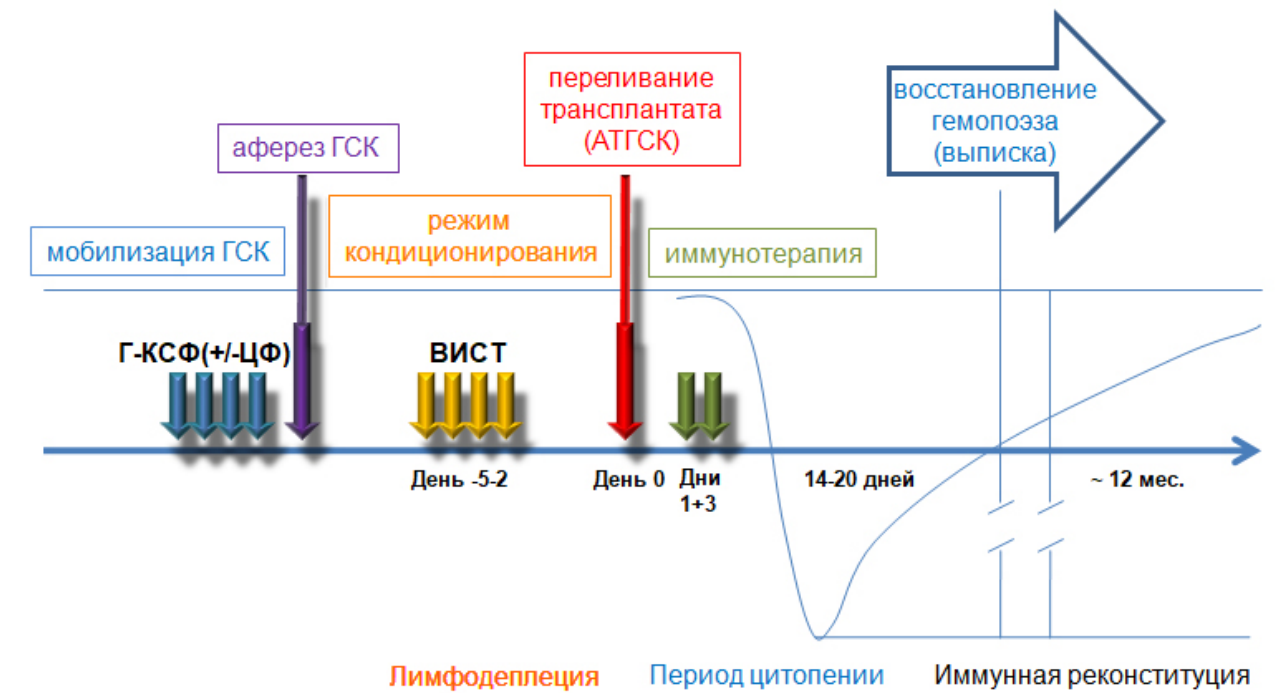


Рис. 1. Схема протокола высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.
Примечание: Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЦФ — циклофосфамид; ВИСТ — высокодозная иммуносупрессивная терапия; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

Fig. 1. Schematic of the protocol of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation.
Note: G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; CP — cyclophosphamide; HIST — high-dose immunosuppressive therapy; HSC — hematopoietic stem cells.

Схемы кондиционирования можно классифицировать как высокоинтенсивные, например, включающие тотальное облучение тела или высокие дозы бусульфана; средней интенсивности (с применением циклофосфида в дозе 200 мг/кг, мелфалана, флударабина) и низкоинтенсивные (с применением ритуксимаба и низких доз циклофосфида) [24]. При лечении АИЗ применяются протоколы средней и низкой интенсивности [25]. Хотя режим высокой интенсивности может обеспечить более эффективный ответ АИЗ, риски потенциальной токсичности могут превышать ожидаемый положительный эффект от вмешательства. На сегодняшний день при лечении АИЗ используются два основных протокола: ВЕАМ-антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и циклофосфамид-АТГ (табл. 1).

5) АТГСК — размораживание и переливание трансплантата (день 0). Если использование высоких доз иммуносупрессантов для кондиционирования необходимо для устранения аутоиммунного репертуара, то реинфузия аутологичных ГСК позволяет избежать длительной постцитостатической цитопении (осложнение режима кондиционирования) путем более быстрого восстановления как иммунной, так и гематологической систем за счет редиверсификации пула наивных иммунокомпетентных клеток. После АТГСК происходит репопуляция костного мозга, восстанавливается кроветворение и формируется аутоотолерантный иммунитет [26].

В период фазы аплазии кроветворения до приживания трансплантата требуется проведение поддерживающей терапии, которая включает применение антибактериальных препаратов широкого спектра, противогрибковых и противогерпетических агентов, Г-КСФ, трансфузионное сопровождение как минимум в течение 14 дней после трансплантации. Приживание трансплантата определяется днем достижения числа нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней без поддерживающей терапии [20–22].

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

Иммуносупрессивные препараты и генно-инженерные биологические агенты могут подавлять аутоиммунные реакции на разных уровнях патогенеза. Концепция ВИСТ-АТГСК заключается в более глубоком влиянии на течение болезни, включая не только деплецию патологических клонов иммуноцитов, но и возможную «перезагрузку» иммунитета в результате уничтожения аутореактивной иммунологической памяти и восстановления аутоотолерантных им-

мунных клеток de novo как основы для достижения устойчивой ремиссии [27, 28]. БК является заболеванием с генетической предрасположенностью, иммунная перезагрузка посредством аутологичной трансплантации представляется более целесообразной в отношении «риск-польза», чем аллогенная с полным обновлением генотипа организма. Последнюю в настоящее время не рекомендуют для лечения БК из-за высокого риска побочных эффектов и смертности, связанных с лечением [20, 29].

Таким образом, воздействие ВИСТ-АТГСК на иммунную систему включает коррекцию врожденного и приобретенного иммунитета с последующим формированием обновленного аутоотолерантного иммунного контроля [21].

После ВИСТ-АТГСК истощаются все компоненты врожденного иммунитета. Первыми восстанавливаются нейтрофильные гранулоциты, далее — НК-клетки и другие лимфоидные клетки, лишенные клонально распределенных антигенспецифических рецепторов. Хронически активированные дендритные клетки и макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины во вторичных лимфоидных органах или слизистой оболочке, также уничтожаются с последующим обновлением из введенных CD34+ гемопозитических клеток [20].

Влияние ВИСТ-АТГСК на систему приобретенного иммунитета при БК сводится к элиминации CD4+ Th17/Th1 и восстановлению компартмента Т-клеток, в том числе Foxp3+ Treg, из трансплантированных ГСК с обновлением репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR) реактивированным тимусом [27]. Так, у пациентов с рефрактерной БК на этапе до процедуры наблюдали доминирующую экспансию отдельных клонов Т-клеток в слизистой оболочке кишки с формированием после ВИСТ-АТГСК поликлонального репертуара TCR [30]. Обновление В-клеточных популяций может быть связано с восстановлением аутоотолерантности в результате обновления репертуара рецепторов В-клеток и увеличением продукции IL-10 В-регуляторными клетками [28]. В исследовании А. М. Corraliza et al. (2019), изучавшем различия в популяциях иммунных клеток в периферической крови и тканях после ВИСТ-АТГСК при БК, было показано, что у пациентов с БК, ответивших эндоскопической ремиссией на ВИСТ-АТГСК, происходит значительное снижение общего содержания Т-клеток памяти, нейтрофилов и макрофагов в слизистой оболочке кишки. Этот эффект, в отличие от истощения Т-клеток в периферической крови, не наблюдали у пациентов, не ответивших на ВИСТ-АТГСК, что убедительно свидетельствует о том, что истощение Т-клеток в слизистой оболочке связано с эффективностью лечения [31].

Трансплантация костного мозга имеет дополнительное значение в регенерации слизистой оболочки кишки. После восстановления кровотока начинается активное заживление слизистой оболочки ЖКТ [21, 22, 32]. В кишечные крипты поврежденных сегментов ЖКТ интегрируются клетки-предшественники, полученные из трансплантата костного мозга, без промежуточного образования стволовых кишечных клеток. Эти клетки впоследствии делятся и дифференцируются в зрелые эпителиальные клетки [33–35].

Таким образом, потенциальные механизмы позитивного влияния ВИСТ-АТГСК на БК представляются разносторонними и множественными, что и предопределяет актуальность рассматриваемого направления.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

По данным регистра ЕВМТ в период с 1994 по 2023 гг. было выполнено более 4000 ВИСТ-АТГСК пациентам с АИЗ. Основными показаниями для ВИСТ-АТГСК были рассеянный склероз, системный склероз, системная красная волчанка, а также БК. При этом доля БК составила 6,13% от общего количества всех выполненных процедур [10].

С начала 1990-х гг. за рубежом стали появляться сообщения о пациентах с ВЗК, перенесших ВИСТ-АТГСК, у которых впоследствии наблюдалось улучшение течения или ремиссия ВЗК (табл. 2) [36–41].

Эти данные побудили к исследованию эффективности ВИСТ-АТГСК в качестве специфичной терапии при рефрактерной БК (табл. 2).

Таблица 2

Стандартные протоколы ВИСТ-АТГСК при лечении аутоиммунных заболеваний. Критерии включения и исключения пациентов для применения ВИСТ-АТГСК при болезни Крона

Table 2

Standard protocols for HDIT-AHSCT in the treatment of autoimmune diseases. Inclusion and exclusion criteria patient exclusion criteria for the use of HDIT-AHSCT for Crohn's disease

Источник/ год	Тип исследования	Число пациен- тов, фенотип БК	Мобилизация ПСКК	Режим кондици- онирова- ния	Селек- ция CD34+ клеток	Эффект терапии
R. K. Burt et al. (2003) [42]	Клинический случай	n = 2 A1B2L3p A1B2 + 3L3 + 4	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Отмена иммуносупрес- сивной терапии. CDAI <100 через 6 месяцев, сохраняется на про- тяжении 12 месяцев. Эндоскопическое улуч- шение через 6 месяцев.
W. Kreisel et al. (2003) [43]	Клинический случай	n = 1 A2B3L3p	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг без АТГ; этап от- срочен на 1 год.	да	Клиническая ремиссия на Преднизолоне 7,5 мг, АЗА 2,5 мг/кг после этапа мобилизации. Ухудшение через 9 месяцев, проведе- на ВИСТ-АТГСК с дости- жением безмедикамен- тозной клинико-эндоско- пической ремиссии на протяжении 9 месяцев. Далее эндоскопическое ухудшение, возобновлена терапия Преднизолоном 5 мг/сутки, МТХ 15 мг/ неделю.
R. Scime et al. (2004) [44]	Клинический случай	n = 1 A3B1L2	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Безмедикаментозная клиническая ремиссия, эндоскопическое улуч- шение после этапа моби- лизации. Клиническая ремиссия, эндоскопиче- ское улучшение на про- тяжении 5 месяцев после ВИСТ-АТГСК.

Y. Oyama et al. (2005) [45]	Наблюдательное ретроспективное исследование Фаза I	n = 12 A1B1L3p A1B2L2p A2B2B3L3p A1B2L2p A2B1L3p A2B2L3 + 4p A1B2 + 3L3p A1B1L1 + 4p A2B1L3p A2B1L2p A1B2 + 3L1 A1B2L2p	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + ЛАТГ	да	Безмедикаментозная клиническая ремиссия (CDAI ≤150), эндоскопическое улучшение у 11 из 12 пациентов на протяжении 18,5 месяцев (диапазон 7 – 37 месяцев) после ВИСТ-АТГСК. У 1 из 12 пациентов клинико-эндоскопическое ухудшение с потребностью сГКС + МТХ через 15 месяцев после ВИСТ-АТГСК.
A. Cassinotti et al. (2008) [46]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 4 A1B2L3 A2B1L3p A2B1L2p A2B1L3p	ЦФ 1,5 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + КАТГ	нет	Клиническая ремиссия у 4 пациентов, эндоскопическая ремиссия у 2, эндоскопическое улучшение у 1 через 3 месяца после ВИСТ-АТГСК. У 3 пациентов безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия на протяжении 16,5 месяцев (диапазон 11 – 20 месяцев) после ВИСТ-АТГСК.
R. K. Burt et al. (2010) [47]	Наблюдательное проспективное исследование Фаза I/II	n = 24 (в том числе 12 из исследования Y. Oyama (2005) [45]) A1 13 (55%) A2 11 (45%) B1 19 (79%) B2 1 (4%) B3 4 (17%) L2 5 (21%) L3 1 (4%) L2 + 4 18 (75%) p 16 (66%)	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + Л/КАТГ	да	Отсутствие необходимости в иммуносупрессивной терапии после ВИСТ-АТГСК: 91% пациентов через 1 год, 63% через 2 года, 57% через 3 года, 39% через 4 года, 19% через 5 лет. На момент окончания наблюдения: 9 пациентов без рецидивов (4 пациента в исследовании от 6 до 36 месяцев), 15 возобновили терапию, 8 из них достигли безмедикаментозной ремиссии.
D. W. Hommes et al. (2011) [48]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 3 A3B2 + 3L1 + 4 A2B3L2 A2B3L2p	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + ЛАТГ	да	Клинико-эндоскопическая ремиссия у 2 пациентов на протяжении 5 – 6 лет после ВИСТ-АТГСК на ГИБТ (начата через 12 – 24 месяцев после ВИСТ-АТГСК). Безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия у 1 пациента на протяжении 2 лет после этапа мобилизации, отказался от кондиционирования.
M. Clerici et al. (2011) [49]	Наблюдательное исследование	n = 6 A2B3L3p A2B3L2p A2B3L3p A2B2L3 A2B3L2p A2B1L2	ЦФ 1.5 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + КАТГ	нет	Клиническая ремиссия у 6 пациентов, у 4 эндоскопическая ремиссия, у 2 эндоскопическое улучшение через 3 месяца. Безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия у 5 пациентов через 12 месяцев. 1 случай ухудшения, потребовавший оперативного вмешательства, с последующим полным ответом на традиционную терапию.

J. Kountaras et al. (2011) [50]	Клинический случай	n = 1 A2B3L3 + 4	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Клинико-эндоскопическая ремиссия на протяжении 31 месяца.
P. Hasselblatt et al. (2012) [51]	Наблюдательное проспективное исследование Фаза I/II	n = 11 выполнили мобилизацию, 9/11 выполни- ли кондицио- нирование) A2B3L3 A2B1L2 A2B1L3 A3B1L3L4 A2B3L3p A2B1L2 A2B2L1L4 A1B3L3p A2B1L2	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг без АТГ	да	Клиническая ремиссия у 4 из 8 пациентов, у 4 клини- ческое улучшение через 6 месяцев после ВИСТ- АТГСК. Эндоскопическая ремиссия у 5 из 9 пациен- тов, у 3 эндоскопическое улучшение через 9 меся- цев. Рецидив у 7 из 9 паци- ентов через 10,9 месяцев (6 – 14 месяцев), 6 из них ответили на стандартную терапию иммуносупрессо- рами, 1 ответил на ГИБГ.
A. Lopez- Garcia et al. (2017) [52]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 35 выполнили мобилизацию, 29 ВИСТ- АТГСК. 13 па- циентов были включены в ASTIC A 28,8 (16,5 – 49,3) B1 21 (72%) B2 3 (10%) B3 5 (17%) L1 1 (3%) L2 7 (24%) L3 14 (48%) L1 + L4 1 (3%) L3 + L4 6 (21%) p 16 (55%)	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Безмедикаментозная кли- ническая ремиссия у 70% пациентов через 6 месяцев. Безмедикаментозная ре- миссия (CDAI < 150, SES- CD < 7) в динамике: 61% через 1 год, 52% через 2 года, 47% через 3 года, 39% через 4 года и 15% через 5 лет. Клинический и/или эндоскопический рецидив у 52% пациентов в среднем через 53,1 недели после ВИСТ-АТГСК, 80% из них ответили на терапию и- ФНО в комбинации или без иммуносупрессоров, остальные нуждались в колэктомии. Отсутствие положительного влияния ВИСТ-АТГСК на недренированные пери- анальные поражения.
N. Hernanz et al. (2018) [53]	Ретроспективное исследование	n = 7 выполнили мобилиза- цию, 7 ВИСТ- АТГСК A 26 (16 – 43) B1 5 (71%) B2 2 (29%) B3 0 (0%) L1 2 (29%) L2 4 (57%) L3 1 (14%) p 3 (43%)	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	У 3 пациентов (43%) на- блюдалась клиническая и эндоскопическая ремиссия; у 1 пациента (14%) клиниче- ское улучшение без ремис- сии и у 3 пациентов (43%) сохранялась активность с необходимостью возобно- вления лечения при оценке первоначального ответа на ТГСК (через 6 месяцев). Симптомы повторились у 5 из 7 пациентов (71%), и всем им пришлось возобновить лечение в среднем через 13,8 месяцев (диапазон: 3 – 30 месяцев). Только 1 па- циенту после ТГСК потре- бовалась операция. В конце наблюдения, в среднем через 48 месяцев (диапазон: 17-78 месяцев), у 5/7 (71%) пациентов была клиниче- ская ремиссия с лечением или без него.

Примечание: фенотип болезни Крона установлен согласно общепринятой Монреальской классификации (2005 г.), данные были опущены при отсутствии в работе информации о фенотипе; РК — режим кондиционирования; ЦФ — циклофосфамид; АТГ — антитимоцитарный глобулин (к — кроличий, л — лошадиный); МТХ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; и-ФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; СГКС — системные глюкокортикостероиды; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; CDAI — Crohn's disease activity index, индекс активности болезни Крона; ВИСТ-АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; SES-CD — simple endoscopic score for Crohn's disease, простой эндоскопический индекс активности болезни Крона.

Упомянутые в рамках сравнительного анализа исследования [42–53] имеют ограничения. Среди них — неоднородность по критериям включения пациентов, срокам наблюдения, объективизации клинического статуса и эндоскопической оценки пациентов, используемым режимам мобилизации и кондиционирования, первичные и вторичные конечные точки не были стандартизованными в каждом исследовании. Существенным недостатком являлись малые объемы выборок. Все это свидетельствовало о необходимости проведения качественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке метода ВИСТ-АТГСК.

Первым таким исследованием стало рандомизированное многоцентровое исследование Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease (ASTIC), в которое было включено 45 пациентов с рефрактерным течением БК (неэффективность минимум трех иммуносупрессивных средств — тиопуринов, метотрексата и инфликсимаба). Всем пациентам была проведена мобилизация стволовых клеток ЦФ 4 г/м², далее пациенты были рандомизированы в группу ВИСТ-АТГСК (n = 23) и контрольную группу (n = 22). Для кондиционирования использовались ЦФ 200 мг/кг с АТГ, иммуноселекция CD34+ клеток не проводилась. Первичной конечной точкой была устойчивая ремиссия заболевания через 12 месяцев, определяемая как сочетание 3 компонентов: клиническая ремиссия — CDAI < 150, отсутствие активной терапии БК в течение 3 предшествующих месяцев и отсутствие изъязвлений слизистой оболочки при эндоскопии. При оценке первичной конечной точки через 12 месяцев было установлено, что устойчивая ремиссия заболевания была достигнута лишь у 2 пациентов из группы ВИСТ-АТГСК (8,7%) по сравнению с 1 пациентом из контрольной группы (4,5%). При оценке вторичных конечных точек результаты были следующими: 8 (34,8%) по сравнению с 2 (9,1%) пациентами были в эндоскопической ремиссии (заживление язв); 10 против 2 пациентов имели CDAI < 150; 14 (61%) пациентов после ВИСТ-АТГСК, по сравнению с 5 (23%) пациентами контроль-

ной группы не принимали поддерживающую терапию в течение последующих 3 месяцев. В итоге метод ВИСТ-АТГСК не был рекомендован для широкого применения в качестве терапии рефрактерной БК [54].

По мнению некоторых авторов, расценивать результаты ASTIC однозначно отрицательными неуместно в связи с труднодостижимыми первичными конечными точками, учитывая когорту пациентов; отсутствие поддерживающей терапии после ВИСТ-АТГСК [55]. На этапе мобилизации и до рандомизации все пациенты получили высокую дозу (4 г/м²) ЦФ, и группу сравнения следует расценивать в качестве еще одной экспериментальной [22]. Этот же факт объясняет высокий уровень нежелательных явлений. После завершения исследования ASTIC 17 пациентам из группы сравнения была проведена ВИСТ-АТГСК. Анализ объединенной когорты пациентов показал, что 3-месячная клиническая ремиссия без стероидов наблюдалась у 13 (38%) из 34 пациентов; 16 (43%) из 37 пациентов находились в ремиссии без стероидов в течение 1 года. Полное эндоскопическое заживление произошло у 50% пациентов, а 47% были признаны здоровыми по данным эндоскопической и рентгенологической оценки через 1 год. Таким образом, объединенные данные показывают существенное снижение клинической и эндоскопической активности заболевания через 1 год [56]. ВИСТ-АТГСК не обеспечивает бессрочной ремиссии, и наблюдается высокая частота возобновления медикаментозной терапии, однако во многих случаях восстанавливалась чувствительность к терапии, к которой ранее пациенты были рефрактерны. Остается открытым вопрос об оптимальном времени начала и необходимости продолжения ранее проводимой базисной иммуносупрессивной терапии после ВИСТ-АТГСК. По аналогии с другими АИЗ проведение ГИБТ на раннем стационарном этапе или в течение 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК для поддержания ремиссии возможно при необходимости [57], но требует отдельного обсуждения и дополнительных исследований.

В ретроспективном исследовании по оценке безопасности и эффективности ТГСК у пациентов с БК в Европе вне исследования ASTIC у 82 пациентов из 19 центров в 7 странах, по данным регистра EBMT, после ТГСК у 53/78 [68%] наблюдалась полная ремиссия или значительное улучшение симптомов при медиане наблюдения в 41 месяц [диапазон 6 – 174 месяцев]. Примечательно, что в 27% случаев после ТГСК не потребовалось возобновления медикаментозной (иммуносупрессивной) терапии. Среди пациентов, ранее полностью или частично резистентных к лечению, возобновление последнего в 57% случаев привело к развитию ремиссии болезни или к значительному регрессу симптоматики. У 54% пациентов сохранялась ремиссия заболевания в течение 1 года после ТГСК без назначения базисной терапии. При многофакторном анализе перианальное поражение было связано с потребностью в возобновлении терапии БК после ТГСК (отношение рисков 2,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–4,83, $p = 0,02$). Один пациент умер из-за инфекционных осложнений (цитомегаловирусная инфекция) на 56-й день [58].

Ведущей проблемой метода ВИСТ-АТГСК при БК являются нежелательные явления, наиболее важные из которых – инфекционные осложнения на фоне цитопении. В исследовании ASTIC был зарегистрирован 1 летальный исход вследствие синусоидального обструктивного синдрома, причиной которого могло служить повреждение эндотелия, вызванное химиотерапией, или повреждение печени при сепсисе [54]. Считалось, что побочные эффекты можно преодолеть путем изменения режима химиотерапии, в связи с чем было начато многоцентровое РКИ ASTIClite [19]. Однако исследование было закрыто досрочно, всего было набрано 23 пациента. 13 пациентов были рандомизированы в группу ВИСТ-АТГСК и 10 получали обычное лечение. Завершили исследование на 48 неделе всего 7 участников в группе ВИСТ-АТГСК и 6 в группе обычного лечения. Все пациенты в группе ВИСТ-АТГСК испытали по крайней мере один побочный эффект (всего 38 серьезных побочных эффектов), включая 2 пациентов, которые умерли. В группе обычного лечения у 4 из 10 пациентов наблюдались нежелательные явления (всего 16 серьезных нежелательных явлений). Несмотря на то, что ВИСТ-АТГСК по схеме ASTIClite снижала активность болезни Крона (у 3 пациентов из 7 была зарегистрирована эндоскопическая ре-

миссия), количество серьезных и неожиданных побочных эффектов означает, что этот план лечения не пригоден для дальнейшего клинического применения [59].

По данным Кокрановского систематического обзора, основанного на оценке 7 РКИ по всем видам ТГСК при рефрактерной БК по сравнению со стандартной терапией, было отмечено отсутствие различий в частоте нежелательных явлений и умеренное увеличение числа серьезных нежелательных явлений в группе ТГСК [60].

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

Базисные принципы отбора потенциальных кандидатов для ВИСТ-АТГСК при БК основаны на рекомендациях EBMT и Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) [19–21].

Показаниями к ВИСТ-АТГСК при БК являются:

1. Тяжелое течение болезни Крона с отсутствием ответа на иммуносупрессивные препараты (метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг через 4–6 недель, или невозможность отмены препарата без рецидива, или наличие рецидива в течение 1 года после завершения курса ГКС; неспособность поддержания ремиссии без стероидов азатиоприном в дозе 1,5–2,5 мг/кг/сут, меркаптопурином — 0,75–1,5 мг/кг/сут и метотрексатом — 25 мг/неделю в течение 16 недель) и неэффективность биологических препаратов (первичная неэффективность на 12–14 неделе для анти-ФНО, на 8 неделе для устекинумаба и на 14 неделе для ведолизумаба или вторичная потеря ответа).

2. Сохраняющаяся активность заболевания: CDAI > 250 в течение 3 месяцев до включения в исследование и 2 следующих параметра: увеличение С-реактивного белка; эндоскопическая активность, подтвержденная гистологическим исследованием; активность БК в тонкой кишке, подтвержденная лучевыми методами исследования (МР-энтерографией или рентгеноскопия с пассажем бария).

3. Отсутствие показаний и/или неприемлемость хирургического лечения болезни Крона: обширная резекция с риском развития синдрома короткой кишки; отсутствие согласия пациента на хирургическое лечение с наложением стомы.

Критерии включения и невключения для применения ВИСТ-АТГСК представлены в табл. 3 [19, 27, 61].

Таблица 3

**Критерии включения и исключения пациентов
для применения ВИСТ-АТГСК при болезни Крона**

Table 3

Inclusion and exclusion criteria for patients for the use of HDIT-AHSCT for Crohn's disease

Критерии включения	Критерии исключения
- возраст от 18 до 60 лет; - пациент должен иметь качественное питание и здоровый вес (обычно ИМТ > 18,5); - диагноз БК установлен с помощью эндоскопических, гистологических и/или лучевых методов исследования; - длительность заболевания не менее 6 месяцев; - распространенность заболевания, доступная для эндоскопической оценки (тощая и подвздошная, илеоцекальный отдел или толстая кишка); - выраженная клиническая активность БК с ухудшением качества жизни в любое время в течение 3 месяцев до вступления в клинические исследования по оценке врача-гастроэнтеролога; - неэффективность или непереносимость АЗА, 6-МП или МТХ; - неэффективность или непереносимость двух классов ГИБТ несмотря на оптимизацию дозы препарата; - неприемлемость хирургического лечения болезни Крона или высокий риск формирования синдрома короткой кишки; - эндоскопическое подтверждение активности заболевания на скрининговом визите (эндоскопическая оценка по SES-CD ≥ 2 по крайней мере в одном сегменте). SES-CD будет использоваться в качестве стандарта эндоскопической оценки для пациентов с заболеваниями подвздошной и/или толстой кишки. Если болезнь распространяется только проксимальнее подвздошной кишки, SES-CD все равно будет использоваться для оценки соответствующего сегмента кишечника.	- язвенный колит или неопределенный колит; - нет данных о клинической и эндоскопической активности БК на скрининговом визите; - невозможность диагностировать активное эндоскопическое заболевание из-за стриктур; - недренированные перианальные свищи (пациенты с предшествующим перианальным проявлением БК или перианальными проявлениями в настоящий момент с адекватным дренированием сетонами могут быть кандидатами для клинического исследования); - наличие недренированного перианального абсцесса по данным скринингового МРТ органов малого таза; - синдром короткой кишки; - признаки внутрибрюшного абсцесса/инфильтрата по данным МРТ органов брюшной полости; - активная или скрытая микобактериальная инфекция; - инфекция гепатита В, гепатита С, вируса иммунодефицита человека в анамнезе; - признаки кишечной или системной инфекции; - беременность, кормление грудью или планирование беременности на время исследования. Текущая беременность будет подтверждена тестом на беременность при скрининговом обследовании; - нежелание использовать адекватные средства контрацепции (при необходимости) в течение как минимум 12 месяцев после приема последней дозы препарата в клинических исследованиях; - противопоказания к применению цитостатической или иммунотерапии, применяемой в режимах кондиционирования; - сопутствующие хронические или психические заболевания; - значительные языковые барьеры, которые могут повлиять на понимание участником исследования или способность заполнять анкеты результатов; - одновременное участие в другом интервенционном клиническом исследовании.

Примечание: в/м — АЗА — азатиоприн, 6-МП — 6-меркаптопурин, МТХ — метотрексат, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, SES-CD — simple endoscopic score for Crohn's disease, простая эндоскопическая шкала оценки БК, АТГ — антититоцитарный глобулин.

Заключение

ВИСТ-АТГСК является перспективным методом терапии для пациентов с тяжелой рефрактерной БК, которые страдают от тяжелого бремени болезни и связанного с ним низкого качества жизни. ВИСТ-АТГСК обладает потенциалом индуцировать глубокие изменения в иммунопатогенезе БК посредством абляции аутореактивных иммунных клеток с последующим обновлением иммунной системы. Иммунная реконституция у существенной пропорции пациентов может приводить, по крайней мере, к частичному восстановлению аутоотолерантности, что транслируется в клиническую и эндоскопическую ремиссии, восстановление ответа на иммуносупрессивную терапию.

С учетом существенных рисков осложнений, связанных с ВИСТ-АТГСК, практическая реализация этого метода требует высокоспециализированного междисциплинарного подхода и определенных мер безопасности в условиях экспертного центра.

Дальнейшие исследования ВИСТ-АТГСК при БК, направленные на улучшение безопасности, а также прогнозирование эффекта и селекции пациентов [25], могут привести к расширению подходов к лечению и улучшению исходов у пациентов, исчерпавших возможности стандартной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Список источников

1. Lakatos P. L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? // *World J Gastroenterol*. 2006. Vol. 12, no. 38. P. 6102–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
2. Windsor J. W., Kaplan G. G. Evolving Epidemiology of IBD // *Curr Gastroenterol Rep*. 2019. Vol. 21, no. 8. P. 40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
3. Kuenzig M. E., Fung S. G., Marderfeld L. et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, no. 4. P. 1147–1159.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
4. Aniwan S., Park S. H., Loftus E. V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease // *Gastroenterology Clin North Am*. 2017. Vol. 46, no. 3. P. 463–480. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
5. Meade S., Lubert R. P., Tamilarasan G. et al. Emerging treatments for Crohn's disease. Cells, surgery, and novel therapeutics // *EMJ*. 2021. Vol. 6, no. 1. P. 49–58.
6. Falloon K. A., Fiocchi C. Current therapy in inflammatory bowel disease: why and how we need to change? // *EMJ innov*. 2022. Vol. 6, no. 1. P. 40–49. DOI: 10.33590/emjinnov/21-00134.
7. Gomollon F., Dignass A., Annesse V. et al. 3rd european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management // *J Crohns Colitis*. 2017. Vol. 11, no. 1. P. 3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
8. Peyrin-Biroulet L., Parkes G., Rodríguez C. et al. OP16 Endoscopic and clinical outcomes of upadacitinib in patients with moderately to severely active Crohn's disease by number and type of prior biologics // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023. Vol. 17, no. 1. P. i20–i22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0016.
9. Torres J., Mehandru S., Colombel J. F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease // *Lancet*. 2017. Vol. 389, no. 10080. P. 1741–1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
10. Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2022. Vol. 57, no. 7. P. 1055–1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
11. Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2002. Т. 74, № 7. С. 22–26.
12. Макаров С. В., Россиев В. А., Мищенко О. В. и др. Роль и место высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 1. С. 53–59. DOI: 10.17116/terarkh201688153-59.
13. Полушин А. Ю., Залылов Ю. Р., Гавриленко А. Н. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода // *Российский неврологический журнал*. 2022. Т. 27, № 5. С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
14. Lisukov I. A., Sizikova S. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2004. Vol. 13, no. 2. P. 89–94. DOI: 10.1191/0961203304lu4910a.
15. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // *Exp Hematol*. 2008. Vol. 36, no. 8. P. 922–928. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001.
16. Князев О. В., Каграманова А. В., Фадеева Н. А. и др. Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга и азатиоприн в терапии болезни Крона // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 2. С. 47–52.
17. Князев О. В., Фадеева Н. А., Каграманова А. В. и др. Клеточная терапия перинанальных проявлений болезни Крона // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 3. С. 60–66.
18. Конопляников М. А., Князев О. В., Бахлаушев В. П. Применение МСК для терапии воспалительных заболеваний кишечника // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 1. С. 53–65.
19. Snowden J. A., Hawkey C., Hind D. et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study // *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19, no. 1. P. 82. DOI: 10.1186/s12876-019-0992-2.
20. Snowden J. A., Panés J., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe crohn's disease: A review on behalf of ECCO and EBMT // *J Crohns Colitis*. 2018. Vol. 12, no. 4. P. 476–488. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx184.
21. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, no. 4. P. 329–334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
22. DiNicola C. A., Zand A., Hommes D. W. Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease // *Expert Opin Biol Ther*. 2017. Vol. 17, no. 5. P. 555–564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1305355.
23. Duran N. E., Hommes D. W. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease. promises and pitfalls // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016. Vol. 9, no. 4. P. 533–47. DOI: 10.1177/1756283X16642190.
24. Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Zalyalov Y. R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation for multiple sclerosis: current view // *Cell Ther Transplant*. 2022. Vol. 11, no. 2. P. 6–15. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-6-15.
25. Полушин А. Ю., Залылов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скородец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022. Т. 16, № 3. С. 53–64. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.
26. Muraro P. A., Martin R., Mancardi G. L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol*. 2017. Vol. 13, no. 7. P. 391–405. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.81.
27. Pockley A. G., Lindsay J. O., Foulds G. A. et al. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's disease. Current status and future directions. A review on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party and the autologous stem cell transplantation in refractory CD-low intensity therapy evaluation study investigators // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 646. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00646.
28. Alexander T., Arnold R., Hiepe F., Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Vol. 34, no. 4 Suppl 98. P. 53–7.
29. Reider S., Binder L., Fürst S. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? // *Cells*. 2022. Vol. 11, no. 21. P. 3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
30. Le Bourhis L., Corraliza A., Auzolle C. et al. OP004 Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. Vol. 11, no. 1. P. S2–S3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.003.
31. Corraliza A. M., Ricart E., López-García A. et al. Differences in peripheral and tissue immune cell populations following haematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease patients // *J Crohns Colitis*. 2019. Vol. 13, no. 5. P. 634–647. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy203.
32. Kavanagh D. P. J., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2011. Vol. 7, no. 3. P. 672–82. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
33. Okamoto R., Matsumoto T., Watanabe M. Regeneration of the intestinal epithelia. regulation of bone marrow-derived epithelial cell differentiation towards secretory lineage cells // *Hum Cell*. 2006. Vol. 19, no. 2. P. 71–5. DOI: 10.1111/j.1749-0774.2006.00010.x.

34. Matsumoto T., Okamoto R., Yajima T. et al. Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 7. P. 1851–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.085.
35. Brittan M., Chance V., Elia G. et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovascrogenesis and myofibroblasts // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 7. P. 1984–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.028.
36. Kashyap A., Forman S. J. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease // *Br J Haematol*. 1998. Vol. 103, no. 3. P. 651–652. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01059.x.
37. Musso M., Porretto F., Crescimanno A. et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant // *Bone Marrow Transplant*. 2000. Vol. 26, no. 8. P. 921–3. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702621.
38. Söderholm J. D., Malm C., Juliusson G., Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia // *Scand J Gastroenterol*. 2002. Vol. 37, no. 5. P. 613–6. DOI: 10.1080/00365520252903198.
39. Castro J., Bentsch H. L., Smith L. et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease (IBD) after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation (ABSCt) // *Blood*. 1996. Vol. 88, no. 10. P. 519.
40. Drakos P. E., Nagler A., Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation // *Am J Hematol*. 1993. Vol. 43, no. 2. P. 157–158. DOI: 10.1002/ajh.2830430223.
41. Anumakonda V., Hayee B., Chung-Faye G. Remission and relapse of Crohn's disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma // *Gut*. 2007. Vol. 56, no. 9. P. 1325. DOI: 10.1136/gut.2006.111377.
42. Burt R. K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease // *Blood*. 2003. Vol. 101, no. 5. P. 2064–6. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
43. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H. et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2003. Vol. 32, no. 3. P. 337–40. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.
44. Scimè R., Cavallaro A. M., Tringali S. et al. Complete clinical remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy // *Inflamm Bowel Dis*. 2004. Vol. 10, no. 6. P. 892–4. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
45. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 3. P. 552–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
46. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease // *Gut*. 2008. Vol. 57, no. 2. P. 211–7. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
47. Burt R. K., Craig R. M., Milanetti F. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up // *Blood*. 2010. Vol. 116, no. 26. P. 6123–32. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
48. Hommes D. W., Duijvestein M., Zelinkova Z. et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease // *J Crohns Colitis*. 2011. Vol. 5, no. 6. P. 543–9. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
49. Clerici M., Cassinotti A., Onida F. et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease // *Dig Liver Dis*. 2011. Vol. 43, no. 12. P. 946–52. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
50. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease // *J Crohns Colitis*. 2011. Vol. 5, no. 3. P. 275–6. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
51. Hasselblatt P., Drogitz K., Potthoff K. et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 36, no. 8. P. 725–35. DOI: 10.1111/apt.12032.
52. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: Efficacy in a single-centre cohort // *J Crohns Colitis*. 2017. Vol. 11, no. 10. P. 1161–1168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx054.
53. Hernanz N., Sierra M., Volpato N. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre // *Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 42. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
54. Hawkey C. J., Allez M., Clark M. M. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2015. Vol. 314, no. 23. P. 2524–2534. DOI: 10.1001/jama.2015.16700.
55. Hommes D. W., Lacey P. N. Stem cells: HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 128–30. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.22.
56. Lindsay J. O., Allez M., Clark M. et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 2, no. 6. P. 399–406. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
57. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной транлантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021. Т. 28, № 4. С. 9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
58. Brierley C. K., Castilla-Llorente C., Labopin M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's Disease. A retrospective survey of long-term outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *J Crohns Colitis*. 2018. Vol. 12, no. 9. P. 1097–1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
59. Lindsay J., Din S., Hawkey C. et al. OFR-9 An RCT of autologous stem-cell transplantation in treatment refractory Crohn's disease (low-intensity therapy evaluation): ASTIClite // *Gut*. 2021. Vol. 70. P. A4.
60. El-Nakeep S., Shawky A., Abbas S. F., Abdel Latif O. Stem cell transplantation for induction of remission in medically refractory Crohn's disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Vol. 5, no. 5. CD013070. DOI: 10.1002/14651858.CD013070.pub2.
61. Farge D., Pugnet G., Allez M. et al. National diagnostic and care protocols (NDCP) for hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // *Rev Med Interne*. 2024. P. S0248–8663(24)00001–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.12.008.

References

1. Lakatos P. L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
2. Windsor J. W., Kaplan G. G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
3. Kuenzig M. E., Fung S. G., Marderfeld L. et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
4. Aniwan S., Park S. H., Loftus E. V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterology Clin North Am*. 2017;46(3):463–480. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
5. Meade S., Lubert R. P., Tamilarasan G. et al. Emerging treatments for Crohn's disease: Cells, surgery, and novel therapeutics. *EMJ*. 2021;6(1):49–58.
6. Falloon K. A., Fiocchi C. Current therapy in inflammatory bowel disease: why and how we need to change? *EMJ innov*. 2022;6(1):40–49. DOI: 10.33590/emjinnov/21-00134.
7. Gomollon F., Dignass A., Annesse V. et al. 3rd european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
8. Peyrin-Biroulet L., Parkes G., Rodriguez C. et al. OP16 Endoscopic and clinical outcomes of upadacitinib in patients with moderately to severely active Crohn's disease by number and type of prior biologics. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(1):i20–i22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0016.

9. Torres J., Mehandru S., Colombel J. F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
10. Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(7):1055–1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
11. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous transplantation of hematopoietic stem cells in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26.
12. Makarov S. V., Rossiev V. A., Mishchenko O. V. et al. The role and place of high-dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2016;88(1):53–59. (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh201688153-59.
13. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Gavrilenko A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian neurological journal*. 2022;27(5):25–35. (In Russ.) DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
14. Lisukov I. A., Sizikova S. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(2):89–94. DOI: 10.1191/0961203304lu491oa.
15. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp Hematol*. 2008;36(8):922–928. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001.
16. Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Fadeeva N. A. et al. Mesenchymal stromal cells of bone marrow and azathioprine in Crohn's disease therapy. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):47–52. (In Russ).
17. Knyazev O. V., Fadeeva N. A., Kagramanova A. V. et al. Stem Cell Therapy for Perianal Crohn's Disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(3):60–66. (In Russ).
18. Konoplyannikov M. A., Knyazev O. V., Baklaushev V. P. MSC therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical practice*. 2021;12(1):53–65. (In Russ).
19. Snowden J. A., Hawkey C., Hind D. et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):82. DOI: 10.1186/s12876-019-0992-2.
20. Snowden J. A., Panés J., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe crohn's disease: A review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):476–488. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx184.
21. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329–334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
22. DiNicola C. A., Zand A., Hommes D. W. Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(5):555–564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1305355.
23. Duran N. E., Hommes D. W. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016;9(4):533–47. DOI: 10.1177/1756283X16642190.
24. Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Zalyalov Y. R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation for multiple sclerosis: current view. *Cell Ther Transplant*. 2022;11(2):6–15. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-6-15.
25. Polushin A. Yu., Zalyalov Y. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3):53–64. (In Russ). DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.
26. Muraro P. A., Martin R., Mancardi G. L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):391–405. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.81.
27. Pockley A. G., Lindsay J. O., Foulds G. A. et al. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's disease. Current status and future directions. A review on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party and the autologous stem cell transplantation in refractory CD-low intensity therapy evaluation study investigators. *Front Immunol*. 2018;9:646. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00646.
28. Alexander T., Arnold R., Hiepe F., Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):53–7.
29. Reider S., Binder L., Fürst S. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? *Cells*. 2022;11(21):3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
30. Le Bourhis L., Corraliza A., Auzolle C. et al. OP004 Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):S2–S3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.003.
31. Corraliza A. M., Ricart E., López-García A. et al. Differences in peripheral and tissue immune cell populations following haematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease patients. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):634–647. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy203.
32. Kavanagh D. P. J., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2011;7(3):672–82. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
33. Okamoto R., Matsumoto T., Watanabe M. Regeneration of the intestinal epithelia: regulation of bone marrow-derived epithelial cell differentiation towards secretory lineage cells. *Hum Cell*. 2006;19(2):71–5. DOI: 10.1111/j.1749-0774.2006.00010.x.
34. Matsumoto T., Okamoto R., Yajima T. et al. Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1851–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.085.
35. Brittan M., Chance V., Elia G. et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovascrogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1984–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.028.
36. Kashyap A., Forman S. J. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol*. 1998;103(3):651–652. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01059.x.
37. Musso M., Porretto F., Crescimanno A. et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(8):921–3. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702621.
38. Söderholm J. D., Malm C., Juliusson G., Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(5):613–6. DOI: 10.1080/00365520252903198.
39. Castro J., Bentch H. L., Smith L. et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease (IBD) after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation (ABSCT). *Blood*. 1996;88(10):519.
40. Drakos P. E., Nagler A., Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. 1993;43(2):157–158. DOI: 10.1002/ajh.2830430223.
41. Anumakonda V., Hayee B., Chung-Faye G. Remission and relapse of Crohn's disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Gut*. 2007;56(9):1325. DOI: 10.1136/gut.2006.111377.
42. Burt R. K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood*. 2003;101(5):2064–6. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
43. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H. et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(3):337–40. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.

44. Scimè R., Cavallaro A. M., Tringali S. et al. Complete clinical remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):892–4. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
45. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(3):552–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
46. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(2):211–7. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
47. Burt R. K., Craig R. M., Milanetti F. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010;116(26):6123–32. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
48. Hommes D. W., Duijvestein M., Zelinkova Z. et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):543–9. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
49. Clerici M., Cassinotti A., Onida F. et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(12):946–52. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
50. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):275–6. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
51. Hasselblatt P., Drogitz K., Potthoff K. et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):725–35. DOI: 10.1111/apt.12032.
52. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: Efficacy in a single-centre cohort. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1161–1168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx054.
53. Hernanz N., Sierra M., Volpato N. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019;42:16–22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
54. Hawkey C. J., Allez M., Clark M. M. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2524–2534. DOI: 10.1001/jama.2015.16700.
55. Hommes D. W., Lacey P. N. Stem cells: HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):128–30. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.22.
56. Lindsay J. O., Allez M., Clark M. et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):399–406. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
57. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2021;28(4):9–21. (In Russ). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
58. Brierley C. K., Castilla-Llorente C., Labopin M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's Disease. A retrospective survey of long-term outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1097–1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
59. Lindsay J., Din S., Hawkey C. et al. OFR-9 An RCT of autologous stem-cell transplantation in treatment refractory Crohn's disease (low-intensity therapy evaluation): ASTICLite. *Gut.* 2021;70:A4.
60. El-Nakeep S., Shawky A., Abbas S. F., Abdel Latif O. Stem cell transplantation for induction of remission in medically refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD013070. DOI: 10.1002/14651858.CD013070.pub2.
61. Farge D., Pagnet G., Allez M. et al. National diagnostic and care protocols (NDCP) for hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Rev Med Interne.* 2024;S0248–8663(24)00001–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.12.008.

Информация об авторах

Ганич Екатерина Георгиевна, врач-гастроэнтеролог кабинета ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>; **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), burmao@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Залыалов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), yz21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Добронравов Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО, директор Научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, dobronravov@nephrolog.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), kulagingem@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>.

Information about authors

Ekaterina G. Ganich, gastroenterologist in the Office of the IBD Polyclinic with the CDC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>; **Oksana B. Shchukina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Head of the Office of the IBD Polyclinic with the CDC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), burmao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>; **Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Yuri R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, Head of the Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Unit for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), yz21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the SCIC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Vladimir A. Dobronravov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a clinic, Professor of the Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Studies, Director of the Research Institute of Nephrology Pavlov University (St. Petersburg, Russia), dobronravov@nephrolog.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; **Alexander D. Kulagin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the course of pediatric Oncology of the of the Faculty of Postgraduate Studies named after Professor B. V. Afanasyev, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), kulagingem@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья
УДК 616-056.527-02 : 615.357.814.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-25-33>

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА
НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

А. В. ЮСУПОВ, В. А. ЛИХОДКИН

Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 10.04.2024; одобрена после рецензирования 18.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В последние годы все большее внимание исследователей уделяется роли мелатонина в регуляции массы тела. При анализе данных литературы рассматривается проблема механизма действия мелатонина на организм и его применения в коррекции метаболических нарушений. Расстройство циркадных ритмов, вызванное использованием искусственного освещения в ночное время, приводит к снижению секреции мелатонина. Это способствует повышению аппетита, снижению затрат энергии. Кроме того, мелатонин играет главную роль в модуляции секреции адипокинов, влияя на метаболизм липидов. Снижение выработки мелатонина вызывает резистентность к инсулину и метаболическую циркадную дезорганизацию, приводящую к ожирению. Оценка роли мелатонина в развитии ожирения и сопутствующих ему патологий является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения эндокринной и сердечно-сосудистой патологий.

Ключевые слова: мелатонин, ожирение, инсулинорезистентность, фотопериоды, адипокины, лептин

Для цитирования: Юсупов А. В., Лиходкин В. А. Влияние мелатонина на развитие ожирения. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024; 103(2):25–33. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-25-33>.

* **Автор для переписки:** Вадим Александрович Лиходкин, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: likhodkin.vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0764-8725>.

Review article

INFLUENCE OF MELATONIN
ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY

ALEXEY. V. YUSUPOV, VADIM. A. LIKHODKIN

S. M. Kirov Military medical academy,
Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 03.07.2024.

Summary

In recent years, increasing attention of researchers has been paid to the role of melatonin in the regulation of body weight. When analyzing literature data, the problem of the mechanism of action of melatonin on the body and its use in the correction of metabolic disorders is considered. Disruption of circadian rhythms caused by the use of artificial light at night leads to decreased melatonin secretion. This helps increase appetite and reduce energy costs. In addition, melatonin plays a major role in modulating the secretion of adipokines by influencing lipid metabolism. Decreased melatonin production causes insulin resistance and metabolic circadian disorganization, leading to obesity. Assessing the role of melatonin in the development of obesity and its accompanying pathologies is a promising area of scientific research in the field of diagnosis, prevention and treatment of endocrine and cardiovascular pathologies.

Keywords: melatonin, obesity, insulin resistance, photoperiods, adipokines, leptin

For citation: Yusupov A. V., Likhodkin V. A. Influence of melatonin on the development of obesity. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024; 103(2):25–33. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-25-33>.

* **Corresponding author:** Vadim A. Likhodkin, S. M. Kirov Military medical academy, 6, Academician Lebedev Street, Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: likhodkin.vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0764-8725>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы материалы отечественных и зарубежных авторов по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): мелатонин; ожирение; нарушение циркадианных ритмов; метаболический синдром; ожирение и мелатонин; адипокины; лептин. При подготовке обзора были использованы следующие базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed); научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU; научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru).

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин синтезируется нейроэндокринным органом, шишковидной железой. Независимо от

рассматриваемых видов гормон пинеальной железы вырабатывается ночью, и его выработка и продолжительность секреторных эпизодов напрямую зависит от продолжительности ночи. Аналогичным образом, годовые биоритмы выделения мелатонина у животных подготавливают центральную нервную, эндокринную системы к предстоящим сезонам [1]. Физиологически мелатонин регулирует циркадный ритм и цикл сна и бодрствования, а также участвует в нейропротекции, онкостатических реакциях, развитии плода [2, 3]. Мелатонин также оказывает иммуномодулирующее действие за счет стимуляции высокоаффинных рецепторов, экспрессируемых в иммунокомпетентных клетках. Индуцированная мелатонином сигнальная трансдукция через рецепторы мелатонина MT1, MT2, MT3 способствует экспрессии антиоксидантных ферментов. Тем не менее, в последние годы

мелатонин привлек к себе большое внимание, в основном из-за его обнаруженного мощного липофильного антиоксидантного действия [4].

Нарушение секреции мелатонина способствует расстройству сна, прогрессированию рака, диабету 2 типа и нейродегенеративным заболеваниям [2]. Так, во многих исследованиях рассматривались эффективность, безопасность и побочные эффекты добавок мелатонина при лечении окислительного стресса и связанных с воспалением расстройств, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, иммунные нарушения, инфекционные заболевания, рак, нейродегенеративные заболевания. Таким образом, целью данного обзора является анализ экспериментальных данных о связи ожирения с нарушениями сна с определением возможных патофизиологических механизмов их возникновения.

ДЕПРИВАЦИЯ СНА И ОЖИРЕНИЕ

Сон и аппетит имеют циркадную тенденцию к суточному ритму. Существует связь между качеством сна и ожирением [5, 6, 7]. Несмотря на то, что ожирение может вызывать депривацию сна множеством патогенетических механизмов, было выяснено обратное: пациенты, страдающие расстройствами сна, более склонны к развитию ожирения. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что короткая продолжительность сна связана с повышенным индексом массы тела. Существует множество теорий, способных объяснить связь депривации сна с увеличением веса и ожирением, включая увеличение потребления пищи, снижение расхода энергии и изменение уровня гормонов, регулирующих аппетит [8].

Например, плохой сон, как по количеству, так и по времени, приводит к трудностям в контроле аппетита, что приводит к ожирению. По данным С. Primack (2021), депривация сна негативно влияет на ключевые гормоны регуляции веса и аппетита, тем самым потенциально увеличивая вес с помощью механизмов, которые усиливают чувство голода и снижают метаболизм [9].

При экспериментальном изменении продолжительности сна происходило качественное увеличение концентрации лептина и грелина в плазме крови, тем самым запускались физиологические процессы, обуславливающие чувство голода у испытуемых [10, 11, 12]. В итоге периодическое ограничение времени отхода ко сну может изменить количество, качество и распределение потребляемой пищи человеком за сутки [13, 14, 15]. Все это приводит к изменению пищевого поведения, а именно: увеличению размера порций, нарушенному суточному ритму приема пищи, малоподвижному образу жизни [16, 17]. Перечисленные расстройства пищевого поведения являются факторами, способствующими развитию ожирения.

В исследовании С. N. Hart et al. (2013) увеличение продолжительности сна у детей школьного возраста привело к более низкому потреблению пищи, более низкому уровню лептина натощак и более низкому весу [18]. Сон у детей и подростков играет важную роль также в когнитивном, эмоциональном и физическом развитии. Проблемы со сном в этой возрастной группе коррелируют с ожирением, которое приводит к метаболическому синдрому, диабету и др. [5]. Из этого можно сделать вывод: нормализация сна способствует снижению концентрации в плазме главных гормонов голода — лептина и грелина. Это снижает возможные риски набора массы тела и дальнейших метаболических нарушений.

Существует обратная корреляция, когда уже еда влияет на качество сна. По данным G. Muscogiuri et al. (2019), высококалорийная диета с большим процентным соотношением жиров и быстрых углеводов негативно влияет на качество сна, в то время как богатая клетчаткой диета способствует более восстанавливающему и глубокому сну [16]. В условиях современного темпа жизни обыватель отдает предпочтение все же нездоровым перекусам, тем самым, увеличивается риск развития ожирения и дальнейших нарушений сна.

Таким образом, эпидемиологические исследования выявили связь между ожирением и нарушениями сна, а экспериментальные лабораторные исследования показали, что депривация сна увеличивает риск развития ожирения. Лечение нарушений сна мелатонином, по данным F. M. Delpino, L. M. Figueiredo (2021), может послужить потенциальной альтернативой для снижения риска развития ожирения [19].

ВЛИЯНИЕ ФОТОПЕРИОДОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ

Жизнедеятельность организма — это четко скоординированная система биологических ритмов [20]. Именно способность отвечать на различные эндогенные и экзогенные стимулы путем перестройки биоритмов характеризует стабильность и здоровье человеческого организма [21]. Все биологические ритмы находятся в строгой иерархической подчиненности основному водителю ритмов, расположенному в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса [22], которые являются генераторами циркадианного ритма, или биологическими часами [23]. Ретиногипоталамические волокна передают информацию об освещенности в супрахиазмальное ядро и синхронизируют его активность с естественной 24-часовой фотопериодичностью [24]. Следствием этого является изменение секреции мелатонина.

Изменение продолжительности фотопериода преобразуется в нейроэндокринные сигналы (мелатонин), вызывая сезонно-адаптивные реакции у многих видов животных. Сибирские хомяки, переведенные из длинногодневного «летнего» фотопе-

риода в короткодневный «зимний» фотопериод, демонстрируют естественное снижение массы тела. Вызванная изменениями продолжительности светового дня секреция мелатонина может быть имитирована экзогенным введением мелатонина животным [25, 26].

Патогенетические исследования заболеваний человека проводились в основном на биохимическом, клеточном и нейрогуморальном уровнях функционирования организма. Как эпидемиологические, так и экспериментальные данные подтверждают связь между нарушением физиологических ритмов, снижением продолжительности, качества сна и вызванным светом в ночное время подавлением активности важной эндогенно вырабатываемой молекулы мелатонина [27]. Из этого следует, что изменения в образе жизни и привычки, связанные с использованием искусственного освещения в ночное время, влияют на массу тела.

Многие исследования посвящены световому загрязнению и его последствиям на организм человека. Искусственное освещение уменьшает амплитуду суточных ритмов в образе жизни человека. Эндогенные циркадные механизмы перестраиваются, чтобы обеспечить синхронизацию суточных изменений света, пищи и социальных сигналов окружающей среды. По данным С. А. Wyse et al. (2011, 2014), следствием этого развивается нарушение метаболизма [28, 29]. Существует множество исследований, изучающих влияние сменной или ночной работы на здоровье человека. Кроме воздействия искусственного света в ночное время, приводящего, как уже выяснили, к нарушению циркадного ритма, данный вид работы сокращает время, затрачиваемое на сон. В долгосрочной перспективе эта десинхронизация наносит ущерб здоровью, что подчеркивается большим количеством эпидемиологических исследований, которые выявили повышенные показатели ряда заболеваний, включая диабет, сердечно-сосудистые риски и, особенно, ожирение [30]. Таким образом, нарушение циркадных ритмов, вызванное использованием искусственного освещения в ночное время, приводит к снижению секреции мелатонина. По данным Е. С. Цветковой и др. (2021), это способствует повышению аппетита, снижению затрат энергии и ухудшению липидного профиля [31].

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Эндокринная функция жировой ткани заключается в синтезе адипоцитами гормонов — адипокинов, которые регулируют энергетический гомеостаз. При избыточном накоплении жировой ткани наблюдается изменение профиля адипокинов, что неизменно нарушает протекание метаболических процессов в самых различных органах и тканях. К числу адипокинов относят различные биологически активные вещества, среди которых следует

назвать резистин, ретинол-связывающий белок, лептин, адипонектин. Наиболее важное клиническое значение имеет лептин [32, 33, 34]. Лептин регулирует потребность в пище и наступление феномена «насыщения» [35]. Следовательно, прием пищи способствует увеличению уровня лептина в крови, что сопровождается снижением аппетита.

Одним из патофизиологических факторов ожирения является лептинорезистентность. При дефиците лептина по наследственному признаку развиваются тяжелое ожирение, повышенный аппетит (гиперфагия) и нарушение репродуктивной функции [36, 37]. В анализе исследований по данной теме К. Szewczyk-Golec et al. (2015) приводят результаты, определяющие связь между выработкой мелатонина с концентрацией в плазме крови лептина и адипонектина. Было установлено, что мелатонин нормализует экспрессию и секрецию обоих адипокинов [31, 38]. Нормальная секреция лептина следует ритму, а изменение образа жизни приводит к гормональному дисбалансу. В то время как мелатонин является главным регулятором цикла сна и бодрствования, именно нарушение сна вызывает ожирение с повышенным накоплением липидов в жировой ткани [39]. Таким образом, адипокины жировой ткани играют важную роль в регуляции метаболизма в норме и выступают ключевыми звеньями в патогенезе ожирения.

И наоборот, увеличение висцеральной жировой ткани может быть ответственно за секрецию воспалительных цитокинов, которые могут способствовать изменению ритма сна и бодрствования [40]. Тем самым, существует обратная регуляция сна посредством изменения активности жировой ткани.

В организме взрослого человека количество бурой жировой ткани совершенно незначительно, однако она имеет важную роль в обеспечении энергетического баланса посредством несократительного термогенеза. Адаптивный термогенез по мере взросления организма становится все менее активным и постепенно заменяется другими способами сохранения тепла. Однако при повышении массы тела и ожирении происходит полное отсутствие либо резкое уменьшение количества бурой жировой ткани [41].

Таким образом, при ожирении наблюдается снижение массы и функциональной активности бурой жировой ткани, в основном за счет уменьшения скорости липолиза. Происходит сбой в регуляции энергетического обмена, при этом жирные кислоты накапливаются в адипоцитах белой жировой ткани, преобладающей у взрослых. Л. Н. Афанаскина и др. (2020) предполагают возможным лечение ожирения и связанных с ним заболеваний путем изменения активности бурой жировой ткани. Мелатонин отвечает за поддержание энергетического обмена непосредственно путем активации бурой жировой ткани [41, 44]. Ее метаболизм, суточные

и сезонные колебания регулируются мелатонином через частично известные механизмы [42, 43]. Сокращение выработки мелатонина при старении, работе вахтенным методом или освещенной обстановке в ночное время снижает способность этой ткани реагировать на метаболические изменения в организме, а заместительная терапия мелатонином, наоборот, обращает этот эффект вспять [40]. Так, D. X. Tan et al. (2011) пришли к выводу, что мелатонин может служить новым подходом к лечению ожирения [42].

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В результате ассоциированных с ожирением заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа (СД 2), в год погибает 2,8 млн человек. Лечение морбидного ожирения приводит к уменьшению выраженности или ремиссии ассоциированных с ожирением состояний, в том числе нарушений углеводного обмена [45].

В опытах на пожилых крысах R. Zanuto et al. (2013) показали, что возрастное снижение синтеза мелатонина также может быть вовлечено в развитие инсулинорезистентности, а адекватный уровень циркулирующего мелатонина необходим для повышения эффективности энергетического метаболизма, снижения массы тела и повышения чувствительности к инсулину [46, 47].

При исследовании влияния длительного приема мелатонина на развитие метаболического синдрома, а также ишемически-реперфузионного повреждения на крысиной модели диет-индуцированного ожирения F. Nduhirabandi et al. (2011) пришли к выводу, что лечение снижало прирост массы тела, риск висцерального ожирения, концентрацию сыровороточного инсулина [48]. В большинстве исследований при лечении ожирения применялись добавки мелатонина в дозировках от 1 до 20 мг/день. Было замечено, что мелатонин играет важную роль в гликемическом гомеостазе, в дополнение к модуляции активности белой жировой ткани и липидного обмена. Кроме того, мелатонин снижает кровяное давление и дисфункцию жировой ткани за счет множественного противовоспалительного и антиоксидантного действия и обеспечивает мощную защиту от митохондриально-опосредованных повреждений при гипертензии и ожирении [49, 50, 51]. Данные исследования указывают на благотворное влияние мелатонина на углеводный профиль и липидный обмен.

Метаболический синдром характеризуется симптомами ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета. Патофизиологические механизмы, участвующие в метаболическом синдроме, сложны и связаны с дисрегуляцией многих биохимических и физиологических регуляторных механизмов организма. У пациентов с метаболическим синдромом

наблюдаются нарушения сна/бодрствования и другие циркадные аномалии, которые могут быть связаны с более быстрым увеличением веса и развитием диабета и атеросклероза [52, 53]. Так, в исследовании B. Zhu et al. (2019) ограничение сна, связанное с уменьшением выработки мелатонина, кроме увеличения массы тела приводило к снижению чувствительности к инсулину, что является важнейшим патогенетическим звеном в развитии метаболического синдрома [54].

Наоборот, мелатонин способствовал снижению массы тела в экспериментальных исследованиях на животных, а также уменьшал риск увеличения веса и возможных метаболических изменений, вызванных ожирением. Этот эффект мелатонина объясняется его антиоксидантным действием. Было показано, что введение мелатонина ингибирует высвобождение инсулина, действуя через рецепторы мелатонина MT1 и MT2, присутствующие в β -клетках поджелудочной железы [55, 56]. Мелатонин также повышал чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе у животных, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров или сахарозы [57, 58, 59]. Поскольку мелатонин способствует снижению риска ожирения и связанных с ним метаболических изменений, он может представлять терапевтический интерес для лечения ожирения.

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА МЕЛАТОНИНОМ

Обструктивное апноэ сна является наиболее распространенным типом расстройства сна, связанного с ожирением, которое приводит к повышенному риску развития многочисленных хронических заболеваний [16]. Синдром обструктивного апноэ сна включает повторяющиеся эпизоды полной обструкции (апноэ) или частичной обструкции (гипоапноэ) дыхательных путей во время сна. Синдром обструктивного апноэ-гипоапноэ сна поражает в основном людей с ожирением и определяется индексом апноэ-гипоапноэ 5 или более эпизодов в час, связанных с дневной сонливостью. Помимо анатомических, нервно-мышечных и генетических факторов, в патогенезе апноэ сна участвуют также нарушения сна, связанные с выработкой мелатонина. В настоящее время не существует специфической лекарственной терапии с доказанной эффективностью для лечения синдрома обструктивного апноэ-гипоапноэ сна [60]. Однако в терапевтической практике применяются препараты мелатонина для лечения нарушений сна у пациентов разных возрастных групп и с различными сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение с синдромом обструктивного апноэ сна. Авторами (В. Э. Мендель, О. И. Мендель, 2010) было установлено влияние терапии препаратом мелатонина на нарушения сна, на когнитивные

функции (повышение внимания, социальной активности и контактности, улучшение памяти) и т. д. [61]. Исследование эффективности терапии препарата мелатонина у пациентов с депривацией сна, синдромом обструктивного сна и сердечно-сосудистой патологией указывает на целесообразность использования его в комплексной терапии лечения ожирения [62, 63].

Закключение

Таким образом, в данном обзоре проведен анализ данных литературы, свидетельствующих о роли мелатонина в патогенезе ожирения. Недавние исследования в различных областях медицины и физиологии привели к огромному прогрессу в понимании механизмов действия мелатонина на углеводный обмен, секрецию адипокинов, регуляцию бурой жировой ткани, а также влияния фотопериодов на ожирение. Оценка роли мелатонина в развитии ожирения и сопутствующих ему патологий является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения эндокринной и сердечно-сосудистой патологий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторство

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authorship

All authors attest to their authorship according to ICMJE international criteria (all authors have made substantial contributions to the conceptualization, research and preparation of the article, and have read and approved the final version before publication).

Финансирование

Исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding

The study was carried out without additional funding.

Список источников

1. Cipolla-Neto J., Amaral F. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights // *Endocr Rev.* 2018. Vol. 39, no. 6. P. 990–1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084. PMID: 30215696.
2. Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin // *Arch Physiol Biochem.* 2022. Vol. 128, no. 65. P. 1346–1367. DOI: 10.1080/13813455.2020.1770799. PMID: 32520581.
3. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? // *FEBS J.* 2006. Vol. 273, no. 13. P. 2813–2838. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x. PMID: 16817850.
4. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? // *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, no. 11. P. 1088. DOI: 10.3390/antiox9111088. PMID: 33167396; PMCID: PMC7694322.
5. Lee J. H., Cho J. Sleep and Obesity // *Sleep Med Clin.* 2022. Vol. 17, no. 1. P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.009. PMID: 35216758.
6. GOMBERT M., Martin-Carbonell V., Pin-Arboledas G. et al. Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, no. 10. P. 3629. DOI: 10.3390/nu13103629. PMID: 34684629; PMCID: PMC8541212.
7. Overberg J., Kalveram L., Keller T. et al. Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity // *Int J Obes (Lond).* 2022. Vol. 46, no. 5. P. 1051–1058. DOI: 10.1038/s41366-022-01077-4. PMID: 35140394; PMCID: PMC9050511.
8. Bayon V., Leger D., Gomez-Merino D. et al. Sleep debt and obesity // *Ann Med.* 2014. Vol. 46, no. 5. P. 264–72. DOI: 10.3109/07853890.2014.931103. PMID: 25012962.
9. Primack C. Obesity and Sleep // *Nurs Clin North Am.* 2021. Vol. 56, no. 4. P. 565–572. DOI: 10.1016/j.cnur.2021.07.012. PMID: 34749895.
10. Pivonello C., Negri M., Patalano R. et al. The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: A narrative review // *Obes Rev.* 2022. Vol. 23, no. 3. P. 133–190. DOI: 10.1111/obr.13390. PMID: 34861097; PMCID: PMC9285339.
11. Chamorro R. A., Durán S. A., Reyes S.C. et al. La reducción del sueño como factor de riesgo para obesidad [Sleep deprivation as a risk factor for obesity] // *Rev Med Chil.* 2011. Vol. 139, no. 7. P. 932–940. PMID: 22051834.
12. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141, no. 11. P. 846–850. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008. PMID: 15583226.
13. Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 23, no. 1. P. 218. DOI: 10.3390/ijms23010218. PMID: 35008644; PMCID: PMC8745381.
14. Nedeltcheva A. V., Kilkus J. M., Imperial J. et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89, no. 1. P. 126–133. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26574. PMID: 19056602; PMCID: PMC2615460.
15. Ahluwalia M. K. Chrononutrition – When We Eat Is of the Essence in Tackling Obesity // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, no. 23. P. 5080. DOI: 10.3390/nu14235080. PMID: 36501110; PMCID: PMC9739590.
16. Muscogiuri G., Barrea L., Annunziata G. et al. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019. Vol. 59, no. 13. P. 2158–2165. DOI: 10.1080/10408398.2018.1506979. PMID: 30335476.
17. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum.* 2021. Т. 23, № 4. С. 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.

18. Hart C. N., Carskadon M. A., Considine R. V. et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, no. 16. P. 1473–1480. DOI: 10.1542/peds.2013-1274. PMID: 24190680.
19. Delpino F. M., Figueiredo L. M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis // *Nutrition*. 2021. Vol. 91, no. 92. P. 111399. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111399. PMID: 34626955.
20. Arendt J., Skene D. J., Melatonin as a chronobiotic // *Sleep Med Rev*. 2005. Vol. 9, no. 1. P. 25–39.
21. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer // *Science*. 1974. Vol. 184. P. 1341–1348.
22. Touitou Y., Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans // *Chronobiol Int*. 2000. Vol. 17, no. 3. P. 369–90.
23. Moore R. Y. Neural control of the pineal gland // *Behav Brain Res*. 1996. Vol. 73. P. 125–130.
24. Klein D. C., Moore R. Y., Reppert S. M. *Suprachiasmatic Nucleus, The Mind's Clock*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
25. Ryu V., Zarebidaki E., Albers H. E. et al. Short photoperiod reverses obesity in Siberian hamsters via sympathetically induced lipolysis and Browning in adipose tissue // *Physiol Behav*. 2018. Vol. 190. P. 11–20. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.07.011. PMID: 28694154; PMCID: PMC5988232.
26. Bartness T. J., Wade G. N. Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters // *Neurosci Biobehav Rev*. 1985. Vol. 9, no. 4. P. 599–612. DOI: 10.1016/0149-7634(85)90006-5. PMID: 3909016.
27. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A., Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression // *Ann Med*. 2012. Vol. 44, no. 6. P. 564–77. DOI: 10.3109/07853890.2011.586365. PMID: 21668294.
28. Wyse C. A., Biello S. M., Gill J. M. The bright-nights and dim-days of the urban photoperiod: implications for circadian rhythmicity, metabolism and obesity // *Ann Med*. 2014. Vol. 46, no. 5. P. 253–63. DOI: 10.3109/07853890.2014.913422. PMID: 24901354.
29. Wyse C. A., Selman C., Page M. M. et al. Circadian desynchrony and metabolic dysfunction; did light pollution make us fat? // *Med Hypotheses*. 2011. Vol. 77, no. 6. P. 1139–1144. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.09.023. PMID: 21983352.
30. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption // *Life Sci*. 2017. Vol. 173. P. 94–106. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.02.008. PMID: 28214594.
31. Цветкова Е. С., Романцова Т. И., Полуэктов М. Г. и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18, № 2. С. 112–124.
32. Марамыгин Д. С., Ситников Р. В., Суменкова Д. В. Адипокины в патогенезе метаболического синдрома // *Инновационная наука*. 2017. Т. 4. С. 3.
33. Havel P. J. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate // *Diabetes*. 2004. Vol. 52. P. 143–151.
34. Rajala M. W., Scherer P. E. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // *Endocrinol*. 2003. Vol. 144, no. 9. P. 3765–3777.
35. Flier J. S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? // *Cell Metab*. 2017. Vol. 26, no. 1. P. 24–26.
36. Дзукоев С. Г., Дзукоева Ф. С., Можаяева И. В., Маргиева О. И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. Т. 6.
37. Suriagandhi V., Nachiappan V. Therapeutic Target Analysis and Molecular Mechanism of Melatonin – Treated Leptin Resistance Induced Obesity: A Systematic Study of Network Pharmacology // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. P. 156–159. DOI: 10.3389/fendo.2022.927576. PMID: 35937803; PMCID: PMC9352999.
38. Szweczyk-Golec K., Woźniak A., Reiter R. J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity // *J Pineal Res*. 2015. Vol. 59, no. 3. P. 277–291. DOI: 10.1111/jpi.12257. PMID: 26103557.
39. Suriagandhi V., Nachiappan V. Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance // *Behav Brain Res*. 2022. Vol. 417. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113598. PMID: 34563600.
40. de Souza C. A. P., Gallo C. C., de Camargo L. S. et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery // *J Pineal Res*. 2019. Vol. 66, no. 2. P. 125–149. DOI: 10.1111/jpi.12549. PMID: 30597601.
41. Афанаскина Л. Н., Деревцова С. Н., Синдеева Л. В. и др. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы) // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020. Т. 75, № 4. С. 326–330.
42. Tan D. X., Manchester L. C., Fuentes-Broto L. et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity // *Obes Rev*. 2011. Vol. 12, no. 3. P. 167–188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x. PMID: 20557470.
43. Aouichat S., Raya E., Molina-Carballo A. et al. Dose-Dependent Effect of Melatonin on BAT Thermogenesis in Zucker Diabetic Fatty Rat: Future Clinical Implications for Obesity // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, no. 9. P. 1646. DOI: 10.3390/antiox11091646. PMID: 36139720; PMCID: PMC9495691.
44. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J Pineal Res*. 2014. Vol. 56, no. 4. P. 371–81. DOI: 10.1111/jpi.12137. PMID: 24654916.
45. Волкова А. Р., Семикова Г. В., Мозгунова В. С. Динамика массы тела и гликемический профиль у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа через 5 лет после выполнения рукавной гастропластики и гастрощунтирования // *FOCUS Эндокринология*. 2021. Т. 1. С. 20–24.
46. Zanutto R., Siqueira-Filho M. A., Caperuto L. C. et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats // *J Pineal Res*. 2013. Vol. 55, no. 2. P. 156–65. DOI: 10.1111/jpi.12056. PMID: 23565768.
47. Mendes C., Lopes A. M., do Amaral F. G. et al. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin // *J Pineal Res*. 2013. Vol. 55, no. 3. P. 229–39. DOI: 10.1111/jpi.12065. PMID: 23711171.
48. Nduhirabandi F., Du Toit E. F., Blackhurst D. et al. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity // *J Pineal Res*. 2011. Vol. 50, no. 2. P. 171–182. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00826.x. PMID: 21073520.
49. Genario R., Cipolla-Neto J., Bueno A. A., Santos H. O. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications // *Pharmacol Res*. 2021. Vol. 163. P. 105–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105254. PMID: 33080320.
50. Prado N. J., Ferder L., Manucha W., Diez E. R. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension // *Curr Hypertens Rep*. 2018. Vol. 20, no. 5. P. 45. DOI: 10.1007/s11906-018-0842-6. PMID: 29744660.
51. Amstrup A. K., Sikjaer T., Pedersen S. B. et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016. Vol. 84, no. 3. P. 342–347. DOI: 10.1111/cen.12942. PMID: 26352863.
52. Cardinali D. P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A. I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutic implications // *Neuroendocrinology*. 2011. Vol. 93, no. 3. P. 133–142. DOI: 10.1159/000324699. PMID: 21358175.
53. Manoogian E. N. C., Chow L. S., Taub P. R. et al. Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases

- // *Endocr Rev.* 2022. Vol. 43, no. 2. P. 405–436. DOI: 10.1210/er.2021-00084. PMID: 34550357; PMCID: PMC8905332.
54. Zhu B., Shi C., Park C. G. et al. Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Sleep Med Rev.* 2019. Vol. 45. P. 18–30. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.02.002. PMID: 30870662.
55. Ramirez A. V. G., Filho D. R., de Sá L. B. P. C. Melatonin and its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review // *Curr Diabetes Rev.* 2021. Vol. 17, no. 7. P. e072620184137. DOI: 10.2174/1573399816666200727102357. PMID: 32718296.
56. Shen S., Liao Q., Wong Y. K. et al. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease // *Int J Biol Sci.* 2022. Vol. 18, no. 3. P. 983–994. DOI: 10.7150/ijbs.66871. PMID: 35173531; PMCID: PMC8771831.
57. Srinivasan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin // *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013. Vol. 7, no. 1. P. 11–25. PMID: 22946959.
58. Nduhirabandi F., du Toit E. F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? // *Acta Physiol (Oxf).* 2012. Vol. 25, no. 2. P. 209–223. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x. PMID: 22226301.
59. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014. Vol. 14, no. 3. P. 159–168. DOI: 10.2174/1871530314666140604151452. PMID: 24934925.
60. de Sousa A. G., Cercato C., Mancini M. C., Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Obes Rev.* 2008. Vol. 9, no. 3. P. 340–354. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00478.x. PMID: 18363635.
61. Мендель В. Э., Мендель О. И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // *PMЖ.* 2010. Т. 6. С. 336.
62. Yawoot N., Govitrapong P., Tocharus C., Tocharus J. Ischemic stroke, obesity, and the anti-inflammatory role of melatonin // *Biofactors.* 2021. Vol. 47, no. 1. P. 41–58. DOI: 10.1002/biof.1690. PMID: 33135223.
63. Ali M. M., Parveen S., Williams V. et al. Cardiometabolic comorbidities and complications of obesity and chronic kidney disease (CKD) // *J Clin Transl Endocrinol.* 2024. Vol. 36. P. 100341. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100341. PMID: 38616864; PMCID: PMC11015524.
- References**
1. Cipolla-Neto J., Amaral F. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084. PMID: 30215696.
2. Samanta S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(65):1346–1367. DOI: 10.1080/13813455.2020.1770799. PMID: 32520581.
3. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006;273(13):2813–2838. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x. PMID: 16817850.
4. Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1088. DOI: 10.3390/antiox9111088. PMID: 33167396; PMCID: PMC7694322.
5. Lee J. H., Cho J. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin.* 2022;17(1):111–116. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.009. PMID: 35216758.
6. Gombert M., Martin-Carbonell V., Pin-Arboledas G. et al. Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters. *Nutrients.* 2021;13(10):3629. DOI: 10.3390/nu13103629. PMID: 34684629; PMCID: PMC8541212.
7. Overberg J., Kalveram L., Keller T. et al. Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(5):1051–1058. DOI: 10.1038/s41366-022-01077-4. PMID: 35140394; PMCID: PMC9050511.
8. Bayon V., Leger D., Gomez-Merino D. et al. Sleep debt and obesity. *Ann Med.* 2014;46(5): 264–72. DOI: 10.3109/07853890.2014.931103. PMID: 25012962.
9. Primack C. Obesity and Sleep. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):565–572. DOI: 10.1016/j.cnur.2021.07.012. PMID: 34749895.
10. Pivonello C., Negri M., Patalano R. et al. The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation and infections in obesity: A narrative review. *Obes Rev.* 2022;23(3):133–190. DOI: 10.1111/obr.13390. PMID: 34861097; PMCID: PMC9285339.
11. Chamorro R. A., Durán S. A., Reyes S. C. et al. La reducción del sueño como factor de riesgo para obesidad [Sleep deprivation as a risk factor for obesity]. *Rev Med Chil.* 2011;139(7): 932–940. PMID: 22051834.
12. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846–850. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008. PMID: 15583226.
13. Guan Q., Wang Z., Cao J. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):218. DOI: 10.3390/ijms23010218. PMID: 35008644; PMCID: PMC8745381.
14. Nedeltcheva A. V., Kilkus J. M., Imperial J. et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):126–133. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26574. PMID: 19056602; PMCID: PMC2615460.
15. Ahluwalia M. K. Chrononutrition – When We Eat Is of the Essence in Tackling Obesity. *Nutrients.* 2022;14(23):5080. DOI: 10.3390/nu14235080. PMID: 36501110; PMCID: PMC9739590.
16. Muscogiuri G., Barrea L., Annunziata G. et al. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2158–2165. DOI: 10.1080/10408398.2018.1506979. PMID: 30335476.
17. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A. et al. Obesity. Clinical recommendations. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311–325. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
18. Hart C. N., Carskadon M. A., Considine R. V. et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics.* 2013;132(16):1473–1480. DOI: 10.1542/peds.2013-1274. PMID: 24190680.
19. Delpino F. M., Figueiredo L. M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2021;91(92):111399. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111399. PMID: 34626955.
20. Arendt J., Skene D. J., Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):25–39.
21. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science.* 1974;184:1341–1348.
22. Touitou Y., Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int.* 2000;17(3):369–90.
23. Moore R. Y. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res.* 1996;73:125–130.
24. Klein D. C., Moore R. Y., Reppert S. M. Suprachiasmatic Nucleus, The Mind's Clock. Oxford: *Oxford University Press*, 1991.
25. Ryu V., Zarebidaki E., Albers H. E. et al. Short photoperiod reverses obesity in Siberian hamsters via sympathetically induced lipolysis and Browning in adipose tissue. *Physiol Behav.* 2018;190:11–20. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.07.011. PMID: 28694154; PMCID: PMC5988232.
26. Bartness T. J., Wade G. N. Photoperiodic control of seasonal body weight cycles in hamsters. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985;9(4):599–612. DOI: 10.1016/0149-7634(85)90006-5. PMID: 3909016.
27. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A., Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2012;44(6):564–77. DOI: 10.3109/07853890.2011.586365. PMID: 21668294.

28. Wyse C. A., Biello S. M., Gill J. M. The bright-nights and dim-days of the urban photoperiod: implications for circadian rhythmicity, metabolism and obesity. *Ann Med.* 2014;46(5):253–63. DOI: 10.3109/07853890.2014.913422. PMID: 24901354.
29. Wyse C. A., Selman C., Page M. M. et al. Circadian desynchrony and metabolic dysfunction; did light pollution make us fat? *Med Hypotheses.* 2011;77(6):1139–1144. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.09.023. PMID: 21983352.
30. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94–106. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.02.008. PMID: 28214594.
31. Tsvetkova E. S., Romantsova T. I., Poluektov M. G. et al. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep and prospects for its use in exogenous constitutional obesity. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):112–124. (In Russ.).
32. Maramygin D. S., Sitnikov R. V., Sumenkova D. V. Adipokines in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Innovative science.* 2017;4:3. (In Russ.).
33. Havel. P. J. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate. *Diabetes.* 2004;52:143–151.
34. Rajala M. W., Scherer. P. E. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol.* 2003;144(9):3765–3777.
35. Flier J. S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab.* 2017;26(1):24–26.
36. Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S., Mozhaeva I. V. et al. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Modern problems of science and education.* 2020;6. (In Russ.).
37. Suriagandhi V., Nachiappan V. Therapeutic Target Analysis and Molecular Mechanism of Melatonin – Treated Leptin Resistance Induced Obesity: A Systematic Study of Network Pharmacology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:156–159. DOI: 10.3389/fendo.2022.927576. PMID: 35937803; PMCID: PMC9352999.
38. Szweczyk-Golec K., Woźniak A., Reiter R. J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.* 2015;59(3):277–291. DOI: 10.1111/jpi.12257. PMID: 26103557.
39. Suriagandhi V., Nachiappan V. Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance. *Behav Brain Res.* 2022;417. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113598. PMID: 34563600.
40. de Souza C. A. P., Gallo C. C., de Camargo L. S. et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019;66(2):125–149. DOI: 10.1111/jpi.12549. PMID: 30597601.
41. Afanaskina L. N., Derevtsova S. N., Sindeeva L. V. et al. Brown adipose tissue: features of biology, participation in energy metabolism and obesity (literature review). *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):326–330. (In Russ.).
42. Tan D. X., Manchester L. C., Fuentes-Broto L. et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev.* 2011;12(3):167–188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x. PMID: 20557470.
43. Aouichat S., Raya E., Molina-Carballo A. et al. Dose-Dependent Effect of Melatonin on BAT Thermogenesis in Zucker Diabetic Fatty Rat: Future Clinical Implications for Obesity. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(9):1646. DOI: 10.3390/antiox11091646. PMID: 36139720; PMCID: PMC9495691.
44. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(4):371–81. DOI: 10.1111/jpi.12137. PMID: 24654916.
45. Volkova A. R., Semikova G. V., Mozgunova V. S. Body weight dynamics and glycemic profile in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus 5 years after performing sleeve gastrectomy and gastric bypass surgery. *FOCUS Endocrinology.* 2021;1:20–24. (In Russ.).
46. Zanuto R., Siqueira-Filho M. A., Caperuto L. C. et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res.* 2013;55(2):156–65. DOI: 10.1111/jpi.12056. PMID: 23565768.
47. Mendes C., Lopes A. M., do Amaral F. G. et al. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. *J Pineal Res.* 2013;55(3):229–39. DOI: 10.1111/jpi.12065. PMID: 23711171.
48. Nduhirabandi F., Du Toit E. F., Blackhurst D. et al. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res.* 2011;50(2):171–182. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00826.x. PMID: 21073520.
49. Genario R., Cipolla-Neto J., Bueno A. A., Santos H. O. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021;163:105–254. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105254. PMID: 33080320.
50. Prado N. J., Ferder L., Manucha W., Diez E. R. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(5):45. DOI: 10.1007/s11906-018-0842-6. PMID: 29744660.
51. Amstrup A. K., Sikjaer T., Pedersen S. B. et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):342–347. DOI: 10.1111/cen.12942. PMID: 26352863.
52. Cardinali D. P., Cano P., Jiménez-Ortega V., Esquifino A. I. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology.* 2011;93(3):133–142. DOI: 10.1159/000324699. PMID: 21358175.
53. Manoogian E. N. C., Chow L. S., Taub P. R. et al. Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases. *Endocr Rev.* 2022;43(2):405–436. DOI: 10.1210/endrev/bnab027. PMID: 34550357; PMCID: PMC8905332.
54. Zhu B., Shi C., Park C. G. et al. Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2019;45:18–30. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.02.002. PMID: 30870662.
55. Ramirez A. V. G., Filho D. R., de Sá L. B. P. C. Melatonin and its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(7):e072620184137. DOI: 10.2174/1573399816666200727102357. PMID: 32718296.
56. Shen S., Liao Q., Wong Y. K. et al. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int J Biol Sci.* 2022;18(3):983–994. DOI: 10.7150/ijbs.66871. PMID: 35173531; PMCID: PMC8771831.
57. Srinivasan V., Ohta Y., Espino J. et al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2013;7(1):11–25. PMID: 22946959.
58. Nduhirabandi F., du Toit E. F., Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol (Oxf).* 2012;25(2):209–223. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x. PMID: 22226301.
59. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14(3):159–168. DOI: 10.2174/1871530314666140604151452. PMID: 24934925.
60. de Sousa A. G., Cercato C., Mancini M. C., Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Rev.* 2008;9(3):340–354. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00478.x. PMID: 18363635.
61. Mendel V. E., Mendel O. I. Melatonin: the role in the body and therapeutic possibilities. The experience of using the drug Melaxen in Russian medical practice. *RMZH.* 2010;6:336.
62. Yawoot N., Govitrapong P., Tocharus C., Tocharus J. Ischemic stroke, obesity, and the anti-inflammatory role of melatonin. *Biofactors.* 2021;47(1):41–58. DOI: 10.1002/biof.1690. PMID: 33135223.
63. Ali M. M., Parveen S., Williams V. et al. Cardiometabolic comorbidities and complications of obesity and chronic kidney disease (CKD). *J Clin Transl Endocrinol.* 2024;36:100341. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100341. PMID: 38616864; PMCID: PMC11015524.

Информация об авторах

Юсупов Алексей Владиславович, курсант, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург, Россия), alexeyiusupov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0764-8725>; **Лиходкин Вадим Александрович**, клинический ординатор по специальности «Терапия», Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург, Россия), likhodkin.vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7651-770>.

Information about authors

Alexey Yusupov V., cadet, S. M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia), alexeyiusupov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0764-8725>; **Vadim Likhodkin A.**, clinical resident in the specialty "Therapy", S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia), likhodkin.vadim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7651-770>.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья
УДК 612.119-089.843 : 616.235-002.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. КУЛАГИН, В. И. ТРОФИМОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 05.03.2024; одобрена после рецензирования 21.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) — редкое неинфекционное легочное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) или трансплантации легких. Ранняя диагностика СОБ требует новых подходов, в том числе поиска биологических маркеров легочного повреждения после алло-ТГСК. Целью настоящей работы является обзор литературных данных о биологических маркерах СОБ. Литературные данные о биомаркерах СОБ у реципиентов алло-ТГСК ограничены, необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», биологические маркеры, диагностика

Для цитирования: Кулагин Е. А., Трофимов В. И. Биологические маркеры синдрома облитерирующего бронхиолита у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):34–41. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>.

* **Автор для переписки:** Егор Александрович Кулагин, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Review article

BIOLOGICAL MARKERS OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME IN RECIPIENTS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

EGOR A. KULAGIN, VASILY I. TROFIMOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 10.04.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a rare non-infectious pulmonary complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) or lung transplantation. Early diagnosis of BOS requires new approaches including the search for biological markers of pulmonary damage after allo-HSCT. The aim of this work is to review literary data on biological markers of BOS. Conclusion. Literary data on biomarkers of BOS in allo-HSCT recipients are limited. Further research is needed.

Keywords: bronchiolitis obliterans syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, biological markers, diagnosis

For citation: Kulagin E. A., Trofimov V. I. Biological markers of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):34–41. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>.

* **Corresponding author:** Egor A. Kulagin, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, 194044, Russia. E-mail: egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является относительно редким вариантом иммунного осложнения со стороны бронхолегочной системы (БЛС) в структуре хронической формы реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). СОБ характеризуется фиброзом терми-

нальных отделов бронхиального дерева в результате хронического воспаления и повреждения его эпителиального слоя с нарушением бронхиальной проходимости и развитием бронхиальной обструкции [1–3].

Несмотря на разработанные в 2005 г. и модифицированные в 2014 г. диагностические критерии Национальных институтов здравоохранения США, основанные на изменении показателей функционального исследования внешнего дыхания (ФВД)

и данных компьютерной томографии, ранняя диагностика СОБ остается актуальной проблемой [3–5]. Затруднение, а порой и невозможность выполнения ФВД у пациентов до и после алло-ТГСК в силу возрастных и физических ограничений в значительной мере усложняет диагностику СОБ. В реальной клинической практике возникает трудность в проведении дифференциального диагноза бронхообструктивных нарушений (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, СОБ, бронхолегочная инфекция) после алло-ТГСК [6]. Наряду с этим, на сегодняшний день отсутствуют единые стандарты лечения СОБ; описанный в литературе опыт применения различных схем органоспецифической и системной иммуносупрессивной терапии ограничен единичными клиническими случаями и небольшими когортными наблюдениями ввиду редкости данного посттрансплантационного осложнения [7, 8].

Патогенетические аспекты СОБ в структуре хРТПХ после алло-ТГСК

Развитие СОБ после алло-ТГСК связано с повреждающим действием донорских Т-лимфоцитов в отношении клеток бронхиального эпителия и развитием воспалительного процесса, обусловленного повышенной активностью В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α)), а также повышенной репаративной активностью фибробластов в зоне воспаления и повреждения эпителиального слоя бронхиол, что реализуется в формировании необратимого фиброзного процесса в структуре бронхиальной стенки.

Исходная альтерация тканей, вызванная предшествующим алло-ТГСК режимом кондиционирования, приводит к выходу различных молекулярных фрагментов, связанных с повреждениями (DAMPs) (мочевая кислота, аденозинтрифосфат, ИЛ-33, хроматин-связанный белок высокой мобильности В1 (амфотерин)), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) в виде липополисахаридов клеточной стенки бактерий кишечной микробиоты и других молекул тканевого повреждения. DAMPs, PAMPs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α взаимодействуют с дендритными клетками, являющихся антиген-презентирующими клетками (АПК). АПК активируют Т-лимфоциты и способствуют их дифференцировке в Т-хелперы (Th) — Th1 и Th17, которые усиливают процесс тканевого воспаления и повреждения.

Также DAMPs и PAMPs, взаимодействуя с толл-и NOD-подобными рецепторами, запускают пролиферацию АПК (дендритных клеток, В-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) и способствуют образованию инфламматомы — мультипротеино-

вого комплекса, включающего апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок и ИЛ-1-превращающий фермент. Инфламматомы способствуют выработке ИЛ-1 β и ИЛ-18, а также дифференцировке Th17, что в сочетании с продукцией активных форм кислорода нейтрофилами и матриксных металлопротеиназ (ММП) увеличивает процессы воспаления и повреждения эпителия бронхиального дерева.

Дифференцировка Th17 также зависит от трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF β 1), ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ретиноидных орфанных рецепторов (альфа и гамма-t). Th17 продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22, усиливающие воспалительную реакцию. ИЛ-17 способствует выработке ИЛ-8 эпителиальными клетками и гладкими миоцитами в составе соответствующих слоев бронхиальной стенки, что приводит к увеличению миграции нейтрофилов в очаг воспаления. При этом под действием ИЛ-17 усиливается синтез нейтрофилами ММП-9, повреждающей эпителиальный слой бронхиального дерева.

Иммунобиология хРТПХ ассоциирована с расстройством центральной и периферической регуляции в виде повышенного образования Th1, Th2 и Th17 и снижения активности регуляторных Т- и В-лимфоцитов, а также натуральных киллеров, подавляющих реактивность иммунной системы и, как следствие, сдерживающих развитие РТПХ за счет продукции ИЛ-10. ИЛ-10 оказывает противовоспалительный эффект за счет ингибирования метаболизма макрофагов. Несмотря на то, что синтезируемый регуляторными В-лимфоцитами ИЛ-10 уменьшает формирование склеродермических изменений при поражении кожи в структуре хРТПХ, продуцируемый регуляторными Т-лимфоцитами ИЛ-10 в сочетании с TGF β обладает профибротическими репаративными свойствами в отношении поврежденных тканей, при этом происходит избыточный рост соединительнотканного матрикса в зоне альтерации (в том числе облитеративный процесс в структуре бронхиальной стенки).

Фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), инсулиноподобный фактор роста-1, а также продуцируемые макрофагами TGF β и тромбоцитарный фактор роста альфа (PDGF- α) активируют фибробласты — клетки, ответственные за процесс облитерации бронхиальной стенки в развитии СОБ. Фибробласты синтезируют коллаген в составе внеклеточного матрикса и бигликан, сшивающий его и увеличивающий жесткость соединительной ткани. Дополнительно процессы альтерации и фиброза обусловлены накоплением иммуноглобулинов с измененным изотипом, синтезируемых В-лимфоцитами под действием активирующего их фактора (BAFF). Так представляется сложный патогенез СОБ после алло-ТГСК [9–14].

В настоящее время ведется активный поиск биологических маркеров, связанных с иммуногенезом развития СОБ, являющихся ранними лабораторными признаками для его своевременного выявления, а также потенциальными мишенями в лечении бронхолегочной формы хРТПХ у пациентов после алло-ТГСК [6, 15].

Потенциальные биологические маркеры СОБ после алло-ТГСК

В 2005 г. J. Mattsson et al. обнаружили снижение уровня секреторного белка клеток Клара 16 (Clara Cell Protein 16, CC16) в сыворотке крови у пациентов с СОБ после алло-ТГСК [16]. CC16 является продуктом бронхиального эпителия и выполняет защитную функцию нижних дыхательных путей от повреждающего воздействия оксидативного стресса, а также обладает местными противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами в отношении бронхиального дерева [17]. CC16 снижает продукцию и активность интерферона гамма, а также подавляет PDGF- α -зависимый хемотаксис фибробластов, участвующих в процессах альтерации и репарации бронхиального эпителия и последующей облитерации бронхиальной стенки [18, 19]. Так, сывороточный уровень CC16 у пациентов с СОБ после алло-ТГСК был значительно ниже (< 4 нг/мл или снижение $> 40\%$), чем у пациентов с внелегочными проявлениями хРТПХ или группы контроля без каких-либо признаков РТПХ. J. Mattsson et al. выявили потенциальное прогностическое значение CC16 в отношении развития СОБ после алло-ТГСК, снижение уровня CC16 в сыворотке крови обнаружено в 85% случаев в среднем за 10 месяцев до установления диагноза СОБ, чувствительность и специфичность составили 88% и 81% соответственно [16].

В 2008 г. группа японских ученых исследовала уровень сурфактантных белков (SP) А и D, а также Kerbs von den Lungren 6 (KL-6) в сыворотке у реципиентов алло-ТГСК [20]. SP-A и SP-D синтезируются в альвеолоцитах II типа и выполняют защитную функцию нижних дыхательных путей за счет регуляции механизма врожденного иммунитета [21]. KL-6 экспрессируется на эпителиальных клетках бронхиального дерева и альвеолоцитах II типа и является маркером легочного повреждения при различных интерстициальных заболеваниях легких [20, 22]. У пациентов, развивших СОБ сывороточный уровень SP-A, SP-D и KL-6 до алло-ТГСК, был ниже, чем у пациентов контрольной группы без СОБ (26,4 нг/мл, 27,6 нг/мл и 165 Ед/мл соответственно против 28,1 нг/мл, 54,4 нг/мл и 242 Ед/мл соответственно). Однофакторный анализ показал влияние низкого предтрансплантационного уровня SP-D и KL-6 в сыворотке крови на развитие СОБ после алло-ТГСК. При проведении многофакторного анализа только снижение сывороточного SP-D имело статистическую значимость в отношении СОБ.

Так, снижение уровня SP-D в сыворотке крови перед алло-ТГСК может выступать потенциальным предиктором СОБ в посттрансплантационном периоде [20].

Z. Kuzmina et al. (2011) провели изучение субпопуляций В-лимфоцитов в анализах крови у пациентов с различными органными проявлениями хРТПХ после алло-ТГСК. У пациентов с СОБ были выявлены снижение общего количества CD19+ В-клеток ($258 \cdot 10^6/\text{л}$), CD19+CD10-CD27+CD21high наивных В-клеток (77%) и CD19+CD27+IgD+ В-клеток памяти ($4 \cdot 10^6/\text{л}$), при этом отмечено повышение соотношения CD19+CD21low незрелых В-лимфоцитов (16,1%) и повышения уровня BAFF (2,3 нг/мл) по сравнению с другими пациентами, имеющими внелегочные признаки хРТПХ [23]. Аналогичные данные ранее были описаны у пациентов с хроническими заболеваниями БЛС на фоне иммунодефицитных состояний, характеризующихся бронхообструктивным синдромом, формированием вторичных бронхоэктазов и легочного фиброза [24, 25].

Последующее исследование Z. Kuzmina et al. (2013) также выявило повышенные уровни CD19+CD21low В-лимфоцитов (25,5%) и BAFF (7,3 нг/мл) у пациентов с СОБ после алло-ТГСК в сравнении с контрольной группой пациентов, не имеющих каких-либо признаков хРТПХ [26]. Помимо этих показателей, обнаружены увеличение числа CD19+CD21lowCD38high (7,1%) и CD19+CD21lowCD38low В-лимфоцитов (11,6%), а также снижение уровня IgG (533 мг/дл) и CD19+ В-лимфоцитов ($146 \cdot 10^6/\text{л}$, 10,2%) в группе СОБ по сравнению с контрольной группой. Принимая во внимание бессимптомный характер СОБ в дебюте его развития в подавляющем большинстве случаев, увеличение CD19+CD21low В-лимфоцитов может рассматриваться как ранний признак формирования бронхолегочной формы хРТПХ после алло-ТГСК и инструмент для дифференциальной диагностики СОБ и инфекции нижних дыхательных путей, при этом взаимосвязь между уровнем CD19+CD21low В-лимфоцитов и степенью тяжести посттрансплантационного СОБ, а также влияние уровня CD19+CD21low В-лимфоцитов на прогноз у пациентов с СОБ не установлены [26].

ММП, ответственные за альтеративный процесс бронхиального дерева в патогенезе хРТПХ, также рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров СОБ. Так, ММП-3 участвует в формировании легочного фиброза, повреждая структуру внеклеточного матрикса [27]. В 2016 г. опубликованы результаты наблюдения X. Liu et al., в котором описана корреляция между уровнем ММП-3 в плазме крови и СОБ после алло-ТГСК и в случаях отторжения легочного трансплантата [28]. Американские ученые с помощью 2-х лабораторных методов выделили свыше 1300 плазматических белков — потенциальных биомаркеров СОБ, из

них детально были проанализированы фибронектин 1 (FN1) и ММР-3, которые выявлены в обоих методах. Существенного различия уровня FN1 у пациентов с СОБ и пациентов группы контроля без СОБ после алло-ТГСК не отмечено, при этом плазменный уровень ММР-3 в группе СОБ был значительно выше, чем у пациентов без СОБ и доноров без каких-либо заболеваний. Дополнительный анализ установил специфичность ММР-3 в отношении СОБ после алло-ТГСК, уровень которой был также значительно повышен у данных пациентов по сравнению с пациентами с другими проявлениями хРТПХ без поражения БЛС и пациентами без каких-либо посттрансплантационных осложнений. Повышение ММР-3 выявлено во всех случаях СОБ после алло-ТГСК и трансплантации легких со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) по данным функционального исследования внешнего дыхания. Однако прогностического значения ММР-3 в отношении развития СОБ после алло-ТГСК до снижения ОФВ1 не имеет [28].

Спустя 5 лет опубликованы результаты наблюдения другой группы ученых из США. Y. Inamoto et al. провели исследование по оценке уровня ММР-3, ММР-9 и хитиназа-3-подобного белка 1 (хрящевого гликопротеина YKL-40) в плазме крови у реципиентов алло-ТГСК [29]. Установлено, что концентрация ММР-3 выше у пациентов с СОБ и другими внегочными проявлениями хРТПХ по сравнению с контрольной группой пациентов без признаков хРТПХ. Также у пациентов с СОБ выявлена повышенная концентрация ММР-9 по сравнению с пациентами с хРТПХ без СОБ и контрольной группой. Значительного различия плазменного уровня YKL-40 у всех включенных в исследование пациентов не выявлено. При этом, по сравнению с ММР-3 и YKL-40, повышенный уровень плазменной ММР-9 у пациентов с СОБ после алло-ТГСК ассоциирован с низкой эффективностью проводимой терапии в виде комбинации флутиказона, азитромицина, монтелукаста и плохим прогнозом в виде снижения общей выживаемости [29]. Также в 2016 г. J. Yu et al. установили, что повышение таких биомаркеров, как ММР-3, хемокин CXCL9, остеопонтин (OPN) и стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2), ассоциировано с развитием хРТПХ, ее степенью тяжести и безрецидивной выживаемостью, однако информация о взаимосвязи данных биомаркеров и СОБ не представлена [30].

Ряд исследований посвящен изучению нейтрофильного характера воспаления как раннего признака формирования СОБ после алло-ТГСК. В исследовании M. Rosewich et al. (2015) у пациентов с СОБ обнаружен повышенный уровень нейтрофилов в мокроте ($275,5 \cdot 10^4/\text{л}$, 68,9%) по сравнению с пациентами группы контроля без СОБ ($5 \cdot 10^4/\text{л}$, 2%) [31]. Также у пациентов с СОБ выявлено повышение провоспалительных цитокинов, таких как

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Важно отметить, что у пациентов с СОБ отсутствовали признаки эозинофильного воспаления, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у них был значительно ниже по сравнению с контрольной группой [31]. Y. Y. Koh et al. (2007) также выявили повышение нейтрофилов (16%) и снижение макрофагов (71%) при цитологическом исследовании лаважной жидкости бронхиального дерева у пациентов с СОБ по сравнению с группой контроля (2,3% и 85% соответственно) [32]. Нейтрофилия коррелировала с повышением уровня ИЛ-8 в лаважной жидкости в случаях СОБ. Профили других клеточных элементов (лимфоцитов, эозинофилов и бронхиального эпителия) в обеих группах значительно не отличались, однако у пациентов с СОБ выявлено значительное процентное повышение CD8+ Т-лимфоцитов (62%) при сниженном отношении CD4/CD8 Т-лимфоцитов (0,41) по сравнению с контрольной группой (46% и 0,65 соответственно) [32]. Повышение нейтрофилов, ИЛ-8 и калпратектина в мокроте при СОБ описано в наблюдении S. P. Jerkic et al. (2020) [33]. Калпратектин коррелировал как с повышением продуцирующих его нейтрофилов и ИЛ-8, так и со снижением показателей ФВД (ОФВ1 и максимальная объемная скорость при выдохе 25% форсированной жизненной емкости) и индекса легочного клиренса. Повышение калпратектина в мокроте отражает нейтрофильный характер воспаления бронхиального дерева и может рассматриваться как потенциальный биомаркер для ранней диагностики СОБ и начала противовоспалительной терапии [33].

Недавно E. J. Ostin et al. (2023) провели исследование по поиску провоспалительных цитокинов для раннего «докритериального» выявления СОБ после алло-ТГСК [34]. У пациентов с СОБ выявлен повышенный уровень факторов активации Т-лимфоцитов (CD40 лиганд (CD154), ИЛ-12p70, ИЛ-15), факторов активации нейтрофилов (хемокин CXCL2, ИЛ-8) и макрофагов (хемокин CCL4, ФНО- α , ИЛ-6), факторов созревания дендритных клеток (лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3, ИЛ-7), факторов, ответственных за воспаление 2 типа (эотаксин, ИЛ-4, ИЛ-13) и 17 (ИЛ-17), факторов роста (TGF- α , FGF, факторов роста эндотелия сосудов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также контррегулирующих молекул (антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) в смывах жидкости со слизистой оболочки полости носа. По мнению авторов, повышенное содержание в дыхательных путях данных молекул, ответственных за воспаление, позволяет выявлять СОБ на ранних этапах его формирования после алло-ТГСК в отсутствие критериальных изменений показателей ФВД, однако данное предположение требует дальнейшего изучения [34].

Также в 2023 г. в США выполнено исследование по изучению биомаркеров в 2-х многоцентровых когортах реципиентов алло-ТГСК ($n = 982$) с различными органными проявлениями хРТПХ, в том числе поражением БЛС ($n = 153$) [35]. На 90-й день после алло-ТГСК из сыворотки крови пациентов были выделены 13 биомаркеров, из них 8 (ММР3, BAFF, ИЛ-17, хемокины CXCL9 и CXCL10, OPN, ST2) были ранее описаны при различных формах хРТПХ, и 5 были впервые предложены как специфические для РТПХ (CCL5, колониестимулирующий фактор 1, CD276 (B7H3), рецептор ИЛ-1, dickkopf-3 (DKK3)). В обеих когортах пациентов обнаружены повышенные уровни ММР3 и DKK3. Многофакторный анализ выявил в когорте № 1 (2004 – 2009 гг., $n = 329$) увеличение риска хРТПХ при повышении CXCL9 и DKK3 в 1,3 и 1,9 раз соответственно и ММР3 и CXCL10 в 1,3 раза в случаях использования в качестве источника трансплантата костного мозга и стволовых клеток периферической крови (СКПК) соответственно. В когорте № 2 (2013 – 2018 гг., $n = 653$) риск хРТПХ ассоциирован с повышением ММР3 и CXCL9 в 1,1 и 1,2 раза соответственно при использовании СКПК. Повышение сывороточных биомаркеров ММР3, CXCL9 и DKK3 и использование СКПК в качестве источника трансплантата увеличивают риск развития хРТПХ после алло-ТГСК [35]. Хемокин CXCL9 способствует миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления, что усиливает тканевое повреждение [36]. Предполагается участие DKK3 в формировании фиброза за счет воздействия на рецепторные тирозинкиназы, рецепторную трансмембранную тирозинкиназу-2 и сигнальный путь Wnt [37, 38]. Сведения о специфичности данных биомаркеров в отношении СОБ после алло-ТГСК отсутствуют [35].

Заключение

Ранняя диагностика СОБ остается нерешенной проблемой у реципиентов алло-ТГСК. Отсутствие клинических симптомов на ранних этапах, технические сложности с выполнением ФВД, наличие текущей бронхолегочной инфекции затрудняют своевременное выявление, и, как следствие, начало лечения данного посттрансплантационного осложнения. Наличие специфических биологических маркеров, безусловно, позволило бы диагностировать СОБ на ранних этапах до появления характерных функциональных нарушений и рентгенологических изменений, найти новые патогенетические точки приложения для применения как ингаляционной, так и системной иммуносупрессивной терапии, а также улучшить профилактику развития СОБ. Важно принять во внимание широкий спектр бронхолегочных осложнений после алло-ТГСК помимо иммунного повреждения в структуре хРТПХ. Так, повышение кальпротектина, ММР, наличие повышенного числа нейтрофи-

лов в мокроте и/или бронхоальвеолярном лаваже могут свидетельствовать в пользу текущей бронхолегочной инфекции. Нельзя исключить снижение уровня таких протективных молекул, как CC16, SP-D, KL-6 как до алло-ТГСК, так и в посттрансплантационном периоде в результате субклинического повреждения БЛС, ассоциированного с характером течения основного онкогематологического заболевания, потенциальной пульмонотоксичностью проводимого лечения, перенесенными ранее бронхолегочными инфекциями. Таким образом, сведения о чувствительности и специфичности диагностических и прогностических биомаркеров СОБ ограничены небольшим числом наблюдений, что требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Список литературы

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. М. : П. ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370, no. 19. P. 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 1. С. 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.
4. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. P. I. Diagnosis and staging working group report // Biol Blood Marrow Transplant. 2005. Vol. 11, no. 12. P. 945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
5. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. P. I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report // Biol Blood Marrow Transplant. 2015. Vol. 21, no. 3. P. 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
6. Kitko C. L., Pidala J., Schoemans H. M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report // Transplant Cell Ther. 2021. Vol. 27, no. 7. P. 545–557. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.03.033.
7. Glanville A. R., Benden C., Bergeron A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions // ERJ Open Res. 2022. Vol. 8, no. 3. P. 00185–2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
8. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults // Eur Respir J. 2024. Vol. 63, no. 3. P. 2301727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2023.
9. Boehler A., Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans // Eur Respir J. 2003. Vol. 22, no. 6. P. 1007–18. DOI: 10.1183/09031936.03.00039103.

10. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease. P. A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. Vol. 23, no. 2. P. 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
11. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, no. 26. P. 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
12. Ghimire S., Weber D., Mavin E. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079.
13. Скворцова Ю., Новичкова Г., Масчан А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Vol. 17, no. 2. P. 121–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135.
14. Williams K. M., Inamoto Y., Im A. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. P. I. The 2020 Etiology and Prevention Working Group Report // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, no. 6. P. 452–466. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.035.
15. Wolff D., Greinix H., Lee S. J. et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease. P. quo vadis? // *Bone Marrow Transplant*. 2018. Vol. 53, no. 7. P. 832–837. DOI: 10.1038/s41409-018-0092-x.
16. Mattsson J., Remberger M., Andersson O. et al. Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation // *Transplantation*. 2005. Vol. 79, no. 10. P. 1411–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000158354.39635.ab.
17. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 159, no. 2. P. 646–78. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9806064.
18. Dierynck I., Bernard A., Roels H., De Ley M. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16 // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995. Vol. 12, no. 2. P. 205–10. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.2.7865218.
19. Lesur O., Bernard A., Aarsalane K. et al. Clara cell protein, no. CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro // *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. Vol. 152, no. 1. P. 290–7. DOI: 10.1164/ajrccm.152.1.7541278.
20. Nakane T., Nakamae H., Kamoi H. et al. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2008. Vol. 42, no. 1. P. 43–9. DOI: 10.1038/bmt.2008.73.
21. Hartl D., Griese M. Surfactant protein D in human lung diseases // *Eur J Clin Invest*. 2006. Vol. 36, no. 6. P. 423–35. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x.
22. Zhang H., Chen L., Wu L. et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease. P. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, no. 16. P. e19493. DOI: 10.1097/MD.00000000000019493.
23. Kuzmina Z., Greinix H. T., Weigl R. et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia // *Blood*. 2011. Vol. 117, no. 7. P. 2265–74. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295766.
24. Carsetti R., Rosado M. M., Donnanno S. et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 115, no. 2. P. 412–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.048.
25. Kainulainen L., Varpula M., Liippo K. et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104, no. 5. P. 1031–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70085-0.
26. Kuzmina Z., Krenn K., Petkov V. et al. CD19(+)CD21(low) B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome // *Blood*. 2013. Vol. 121, no. 10. P. 1886–95. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435008.
27. Yamashita C. M., Dolgonos L., Zemans R. L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis // *Am J Pathol*. 2011. Vol. 179, no. 4. P. 1733–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
28. Liu X., Yue Z., Yu J. et al. Proteomic Characterization Reveals That MMP-3 Correlates With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Lung Transplantation // *Am J Transplant*. 2016. Vol. 16, no. 8. P. 2342–51. DOI: 10.1111/ajt.13750.
29. Inamoto Y., Martin P. J., Onstad L. E. et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, no. 9. P. 759.e1–759.e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.06.006.
30. Yu J., Storer B. E., Kuskhekar K. et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, no. 22. P. 2583–90. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9615.
31. Rosewich M., Zissler U. M., Kheiri T. et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans // *Cytokine*. 2015. Vol. 73, no. 1. P. 156–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.026.
32. Koh Y. Y., Jung D. E., Koh J. Y. et al. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans // *Chest*. 2007. Vol. 131, no. 5. P. 1454–60. DOI: 10.1378/chest.06-0188.
33. Jerkic S. P., Michel F., Donath H. et al. Calprotectin as a New Sensitive Marker of Neutrophilic Inflammation in Patients with Bronchiolitis Obliterans // *Mediators Inflamm*. 2020. Vol. 2020. P. 4641585. DOI: 10.1155/2020/4641585.
34. Ostrin E. J., Rider N. L., Alousi A. M. et al. A Nasal Inflammatory Cytokine Signature Is Associated with Early Graft-versus-Host Disease of the Lung after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Proof of Concept // *Immunohorizons*. 2023. Vol. 7, no. 6. P. 421–430. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300031.
35. Logan B. R., Fu D., Howard A. et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death // *J Clin Invest*. 2023. Vol. 133, no. 15. P. e168575. DOI: 10.1172/JCI168575.
36. Groom J. R., Luster A. D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions // *Immunol Cell Biol*. 2011. Vol. 89, no. 2. P. 207–15. DOI: 10.1038/icb.2010.158.
37. Macheda M. L., Stacker S. A. Importance of Wnt signaling in the tumor stroma microenvironment // *Curr Cancer Drug Targets*. 2008. Vol. 8, no. 6. P. 454–65. DOI: 10.2174/156800908785699324.
38. Federico G., Meister M., Mathow D. et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis // *JCI Insight*. 2016. Vol. 1, no. 1. P. e84916. DOI: 10.1172/jci.insight.84916.

References

1. A. G. Chuchalin, eds. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 768 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(19):1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Kulagin E. A., Volkova A. G., Nikolaev I. Yu. et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.
4. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

5. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
6. Kitko C. L., Pidala J., Schoemans H. M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):545–557. DOI: 10.1016/j.jct.2021.03.033.
7. Glanville A. R., Benden C., Bergeron A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00185–2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
8. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J.* 2024;63(3):2301727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2023.
9. Boehler A., Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2003;22(6):1007–18. DOI: 10.1183/09031936.03.00039103.
10. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
11. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
12. Ghimire S., Weber D., Mavin E. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol.* 2017;8:79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079.
13. Skvortsova Y. V., Novichkova G. A., Maschan A. A. New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(2):121–135. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135.
14. Williams K. M., Inamoto Y., Im A. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2020 Etiology and Prevention Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):452–466. DOI: 10.1016/j.jct.2021.02.035.
15. Wolff D., Greinix H., Lee S. J. et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):832–837. DOI: 10.1038/s41409-018-0092-x.
16. Mattsson J., Remberger M., Andersson O. et al. Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2005;79(10):1411–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000158354.39635.ab.
17. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):646–78. DOI: 10.1164/ajrcrm.159.2.9806064.
18. Dierynck I., Bernard A., Roels H., De Ley M. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(2):205–10. DOI: 10.1165/ajrcrm.12.2.7865218.
19. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):290–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.152.1.7541278.
20. Nakane T., Nakamae H., Kamoi H. et al. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(1):43–9. DOI: 10.1038/bmt.2008.73.
21. Hartl D., Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(6):423–35. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x.
22. Zhang H., Chen L., Wu L. et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19493. DOI: 10.1097/MD.00000000000019493.
23. Kuzmina Z., Greinix H. T., Weigl R. et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood.* 2011;117(7):2265–74. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295766.
24. Carsetti R., Rosado M. M., Donnanno S. et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):412–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.048.
25. Kainulainen L., Varpula M., Liippo K. et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):1031–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70085-0.
26. Kuzmina Z., Krenn K., Petkov V. et al. CD19(+)CD21(low) B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome. *Blood.* 2013;121(10):1886–95. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435008.
27. Yamashita C. M., Dolgonos L., Zemans R. L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1733–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
28. Liu X., Yue Z., Yu J. et al. Proteomic Characterization Reveals That MMP-3 Correlates With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Lung Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2342–51. DOI: 10.1111/ajt.13750.
29. Inamoto Y., Martin P. J., Onstad L. E. et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):759.e1–759.e8. DOI: 10.1016/j.jct.2021.06.006.
30. Yu J., Storer B. E., Kushekar K. et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2583–90. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9615.
31. Rosewich M., Zissler U. M., Kheiri T. et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine.* 2015;73(1):156–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.026.
32. Koh Y. Y., Jung D. E., Koh J. Y. et al. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest.* 2007;131(5):1454–60. DOI: 10.1378/chest.06-0188.
33. Jerkic S. P., Michel F., Donath H. et al. Calprotectin as a New Sensitive Marker of Neutrophilic Inflammation in Patients with Bronchiolitis Obliterans. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:4641585. DOI: 10.1155/2020/4641585.
34. Ostrin E. J., Rider N. L., Alousi A. M. et al. A Nasal Inflammatory Cytokine Signature Is Associated with Early Graft-versus-Host Disease of the Lung after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Proof of Concept. *Immunohorizons.* 2023;7(6):421–430. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300031.
35. Logan B. R., Fu D., Howard A. et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death. *J Clin Invest.* 2023;133(15):e168575. DOI: 10.1172/JCI168575.
36. Groom J. R., Luster A. D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(2):207–15. DOI: 10.1038/icb.2010.158.
37. Macheda M. L., Stacker S. A. Importance of Wnt signaling in the tumor stroma microenvironment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(6):454–65. DOI: 10.2174/156800908785699324.
38. Federico G., Meister M., Mathow D. et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight.* 2016;1(1):e84916. DOI: 10.1172/jci.insight.84916.

Информация об авторах

Кулагин Егор Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-пульмонолог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, (Санкт-Петербург, Россия), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

Information about authors

Egor A. Kulagin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, pulmonologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Vasiliy I. Trofimov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University, trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья
УДК 159.944.4-079.4 : 616.891.7.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ С ДРУГИМИ ВАРИАНТАМИ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В. А. РЯБКОВА^{1,2}, С. Я. БАТАГОВ²,
В. Н. МАРЧЕНКО², В. И. ТРОФИМОВ²

¹Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила в редакцию 15.04.2024; одобрена после рецензирования 26.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Астения является одним из наиболее часто встречаемых синдромов в практической деятельности клиницистов многих специальностей. Однако вопросы критериев отличия астенического синдрома от физиологической усталости, дифференциальной диагностики реактивной астении, вторичного астенического синдрома и миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ) как отдельной нозологической формы могут вызывать сложности у практикующего врача. На оказание помощи пациентам с СХУ негативно влияет отсутствие точных и актуальных знаний о заболевании среди медицинских специалистов. Даже если врачи проявляют сочувствие, они часто не знают, как поставить диагноз и что можно сделать для улучшения самочувствия пациентов. В настоящее время эта проблема особенно актуальна из-за повышенного риска развития СХУ после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. В данной статье представлен современный подход к диагностике СХУ, изложенный в консенсусных рекомендациях, которые были разработаны в 2021 г. независимо друг от друга группами экспертов по диагностике и терапии данного заболевания в европейских странах и США, а также с учетом рекомендаций отечественных специалистов.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, астения, дифференциальная диагностика, постковидный синдром

Для цитирования: Рябкова В. А., Батагов С. Я., Марченко В. Н., Трофимов В. И. Современные представления о синдроме хронической усталости: диагностика и дифференциальный диагноз с другими вариантами астенического синдрома. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):42–50. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50>.

* **Автор для переписки:** Варвара Александровна Рябкова, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6973-9901>.

Review article

MODERN CONCEPTS OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME: DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH OTHER VARIANTS OF ASTHENIC SYNDROME

VARVARA A. RYABKOVA^{1,2}, SERGEY YA. BATAGOV²,
VALERY N. MARCHENKO², VASILY I. TROFIMOV²

¹Saint Petersburg State University

²Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 15.04.2024; approved after reviewing 26.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

Chronic fatigue is one of the most common syndromes in the clinical practice of medical doctors of various specialties. However, issues of criteria for distinguishing chronic fatigue from physiological fatigue, differential diagnosis of reactive asthenia, secondary fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) as a distinct nosological form can be challenging for physicians. The provision of care to patients with ME/CFS is negatively impacted by the lack of accurate and up-to-date knowledge about the disease among healthcare professionals. Even if doctors are compassionate, they often do not know how to make a diagnosis or what can be done to improve the well-being of patients. Currently, this problem is especially relevant due to the increased risk of developing ME/CFS after suffering from a new coronavirus infection, COVID-19. This article presents a modern approach to the diagnosis of ME/CFS, set out in consensus recommendations that were developed in 2021 independently by groups of experts on the diagnosis and treatment of this disease in European countries and the USA, and taking into account the recommendations of domestic specialists.

Keywords: chronic fatigue syndrome, asthenia, differential diagnosis, post-COVID19 syndrome

For citation: Ryabkova V. A., Batagov S. Ya., Marchenko V. N., Trofimov V. I. Modern concepts of chronic fatigue syndrome: diagnosis and differential diagnosis with other variants of asthenic syndrome. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):42–50. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50>.

* **Corresponding author:** Varvara A. Ryabkova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6973-9901>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Синдром хронической усталости, известный в англоязычной литературе как миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ, англ. myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS) — хроническое системное заболевание неизвестной этиологии, связанное с дисфункцией нейроэндокринной, иммунной систем и нарушением процессов энергетического обмена [1–2]. Заболевание характеризуется внезапным или постепенным развитием стойкой выраженной усталости, которая наряду с другими симптомами усиливается (часто отсроченно) после ранее хорошо переносимых нагрузок (т. н. постнагрузочное истощение), а также неосвежающим сном, болевыми ощущениями, когнитивными нарушениями и вегетативной дисфункцией, которые не объясняются наличием какого-то другого заболевания, сохраняются в течение как минимум 6 месяцев, не уменьшаются в покое и значительно снижают качество жизни [3].

Л. С. Чутко и М. В. Путилина (2023) отмечают, что термин «миалгический энцефаломиелит» не совсем корректен, поскольку у пациентов отсутствуют объективные признаки энцефаломиелита, а миалгия (мышечная боль) не относится к основным симптомам заболевания [4]. В настоящее время идет активная дискуссия о переименовании СХУ в болезнь непереносимости системной нагрузки (Systemic Exertion Intolerance Disease, STID).

Распространенность СХУ еще до пандемии COVID-19 была достаточно высокая: на основании сообщений разных авторов, она колебалась от 0,007% до 2,8% [5]. По данным метаанализа 34 эпидемиологических исследований, проведенных с 1996 по 2018 г. в разных странах Европы, Азии, Африки и Америки и применявших для диагностики заболевания критерии CDC-1994 (критерии Фукуды), его распространенность в общей популяции составила 0,89% и была схожа во всех регионах мира [6]. Первые постпандемические исследования показали, что распространенность СХУ в популяции увеличилась в 5 раз за счет случаев ПКС, удовлетворяющих диагностическим критериям СХУ (что составляет 43–58% всех случаев ПКС [7–10]). Известно, что СХУ в 1,5–3,2 раза чаще болеют женщины, и могут быть выделены два пика заболеваемости: 10–19 и 30–39 лет [5, 6, 11]. Показано, что распространенность заболевания среди обращающегося в поликлиники взрослого населения Санкт-Петербурга составляет около 4,5% [12].

Большинство пациентов до дебюта заболевания считают себя здоровыми людьми, имеющими достаточную физическую силу. Часто хроническая усталость и другие сопутствующие симптомы начинаются с гриппоподобного состояния: повышения температуры тела, головной боли,

болей в горле, увеличения лимфатических узлов. Затем в течение нескольких часов или дней к указанным проявлениям присоединяется генерализованная мышечная слабость, миалгии, полиартралгии (без развития артрита — синовита). Возникает непереносимость физических нагрузок. При этом длительный отдых не восстанавливает силы. Могут возникать расстройства сна, ухудшение памяти [12]. Через 1–2 недели эти проявления уменьшаются, но больной продолжает испытывать резкую физическую слабость, теряет способность к концентрации внимания. В тяжелых случаях степень выраженности симптомов приводит, по сути, к инвалидизации пациента, вследствие чего может возникнуть выраженная депрессия [1, 12]. Проблемы, связанные с когнитивной сферой, вносят значительный вклад в потерю работоспособности у пациентов с СХУ. Около 85% больных активно жалуются на нарушение внимания, снижение концентрации, расстройства памяти [5].

Как отмечает А. Д. Павлов (2012), основными клиническими симптомами проявления синдрома хронической усталости принято считать: трудность концентрации внимания, общую слабость, утомляемость, головокружение, сонливость, нарушение сна, склонность к гипотимическим (предобморочным) состояниям и синкопам [5]. С позиции современных представлений о СХУ последние два симптома могут быть отнесены к проявлениям такой распространенной черты данного заболевания, как ортостатическая интолерантность, под которой понимают снижение переносимости ортостатических положений, чаще, однако, проявляющееся не синкопальными состояниями, а общим ухудшением самочувствия и когнитивных функций, появлением головокружения, сердцебиения в вертикальном положении тела [13].

Среди прочих распространенных симптомов можно указать на повышенную чувствительность к сенсорным раздражителям, таким как свет, шум, прикосновения или изменения температуры окружающей среды; пищевую непереносимость, непереносимость многих лекарственных препаратов, алкоголя, возникающие новые аллергические реакции; инфекционноподобные иммунные симптомы: частые и продолжительные ОРВИ, признаки воспаления верхних дыхательных путей (фарингиты), болезненность шейных лимфатических узлов, заложенность носа, симптомы интоксикации; признаки дисфункции ЖКТ в виде синдрома раздраженного кишечника; потерю или набор массы тела; сухость глаз, рта, или режущую гиперсаливацию; эмоциональную нестабильность, повышенную тревожность [14]. Однако основным проявлением, с которым такие пациенты обращаются к врачу, является все же астенический синдром.

Таблица 1

Отличия между астеническим синдромом и физиологическим состоянием усталости

Table 1

Differences between asthenic syndrome and physiologic state of fatigue

Физиологическая усталость	Астенический синдром
Наступает после значимого напряжения: физической работы высокой или непривычной интенсивности; значимой психической нагрузки	Ощущение усталости возникает/усиливается после повседневной нагрузки, которую человек выполняет изо дня в день и ранее хорошо переносил
Характеризуется временным снижением активности организма после напряжения	Характеризуется устойчивым снижением активности организма
Полностью проходит после обычного отдыха (ночной сон, отдых в выходные дни и пр.)	Не проходит после обычного отдыха

Астения: отличия от физиологической усталости

Астения (греч. «бессилие», «отсутствие сил»), или астенический синдром, является одним из наиболее часто встречающихся синдромов в клинической практике любого врача. Общей для клинической картины различных вариантов астении является жалоба на патологическую утомляемость. Именно патологический характер утомляемости отличает астенический синдром от физиологического, нормального состояния усталости, которое периодически испытывает в повседневной жизни каждый здоровый человек (Табл. 1).

Из табл. 1 следует важный вывод: распространенная реакция врача на жалобы пациента с астеническим синдромом – «кто сегодня не устает», «Вам просто нужно отдохнуть» – подразумевает, что перед врачом находится человек в физиологическом состоянии усталости. Однако необходимо понимать, что физиологическое чувство усталости знакомо всякому человеку, и ни у кого не возникнет мысль обращаться с ним к врачу. Таким образом, если на приеме оказался пациент, предъявляющий жалобы на повышенную утомляемость, снижение переносимости привычных нагрузок, то отношение к нему врача должно быть как к больному, чье состояние здоровья нуждается во внимательной оценке. Следующим вопросом, который должен решить врач в такой ситуации, является вопрос о природе астенического синдрома у данного конкретного пациента.

Астения: выделение реактивной формы

В целом астению можно разделить на три большие категории – первичную, вторичную и реактивную [15]. Реактивная астения наиболее

близка к физиологической усталости, т. к. ее возникновение также может быть связано со значительным физическим или умственным напряжением, однако, в отличие от физиологической усталости, она возникает при срыве адаптационных возможностей организма, что клинически проявляется в виде отсутствия восстановления сил после обычного отдыха. Факторами, вызывающими дезадаптацию, могут быть не только интеллектуальное, физическое и эмоциональное перенапряжение (в том числе связанное с профессиональной перегрузкой), но и перенесенные инфекции или соматические заболевания (например, инфаркт миокарда), тяжелые операции, роды, авитаминозы, нарушение режима сна и бодрствования (например, у лиц, имеющих сменный график работы), при частой и быстрой смене часовых поясов [15]. Выяснить наличие у пациента наличие данных факторов, предшествовавших появлению симптомов, позволяет сбор анамнеза. В отношении наличия профессиональной перегрузки следует опираться на объективные критерии: 1) Продолжительность рабочего времени более 55 часов/неделю, т. к. это значение ассоциировано в крупных исследованиях с повышенными рисками соматической и психической патологии [16]. У некоторых пациентов, в основном женщин с детьми, в продолжительность рабочего времени следует включать работу по дому. 2) Наличие профессионального выгорания, для выявления которого можно применять короткий Опросник профессионального выгорания Маслач, MBI. Сочетание высокого балла по шкале «эмоциональное истощение» (>25) в сочетании с высоким баллом по шкале «деперсонализация» (>11) или с низким баллом по шкале «редукция профессионализма» (<30) соответствует критериям синдрома профессионального выгорания [17].

Если же в результате опроса выявлено, что в анамнезе пациента отсутствует поддерживающий астению фактор (например, нарушение режима сна и бодрствования); в случае наличия предполагаемого причинного фактора (например, перенесенного заболевания или операции) – с момента завершения его действия прошло более 6 месяцев; продолжительность рабочего времени значительно меньше значений, характерных для профессиональной перегрузки; и по опроснику Маслач не было получено данных за эмоциональное перенапряжение, связанное с профессиональной деятельностью – то следует отвергнуть предположение о реактивном варианте астенического синдрома, и перейти к рассмотрению оставшихся двух форм.

Вторичные варианты астении и СХУ

К категории вторичного относят варианты астенического синдрома, возникающие на фоне различных соматических и психических заболеваний. К категории первичного – СХУ, привлекающий в последнее время повышенное внимание исследователей и клиницистов по всему миру.

Как отмечено в Консенсусе по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021), перечень заболеваний и состояний, при которых астения является одним из основных клинических синдромов, чрезвычайно обширен, что может затруднять дифференциальную диагностику СХУ (табл. 2) [14].

Таблица 2

Перечень заболеваний и состояний, сопровождающихся вторичной астенией

Table 2

List of diseases and conditions accompanied by secondary asthenia

Эндокринные заболевания	Ревматологические заболевания	Неврологические заболевания
Первичная надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориатический артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия, синдром Шегрена	Рассеянный склероз, миастения, другие неврологические аутоиммунные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, другие нейродегенеративные заболевания, дефицит витамина В12, истечение спинномозговой жидкости, мальформация Киари, последствия черепно-мозговой травмы (посткоммоционный синдром), последствия перенесенного инсульта, стеноз позвоночного канала, краниоцервикальная нестабильность, судороги
Инфекционные болезни	Нарушения сна	Первичные расстройства психики
ВИЧ, клещевой боррелиоз и другие переносимые клещами болезни, гепатиты В и С, туберкулез, лямблиоз, лихорадка Западного Нила, Ку-лихорадка, кокцидиодомикоз, сифилис, инфекция, вызванная парвовирусом В19, другие хронические инфекционные заболевания	Синдром обструктивного апноэ сна, нарколепсия	Шизофрения, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, анорексия, булимия, аутизм
Желудочно-кишечные заболевания	Сердечно-сосудистые заболевания	Гематологические заболевания
Целиакия, воспалительные заболевания кишечника	Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, легочная гипертензия, клапанная болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность	Анемия тяжелой степени (в т. ч. железодефицитная), гемохроматоз, дефицит витамина В12
Заболевания, связанные с воздействием токсичных веществ	Заболевания дыхательной системы	Прочее
Злоупотребление психоактивными веществами, в т. ч. алкоголем, воздействие тяжелых металлов (например, свинец, ртуть), плесени микотоксины, побочные эффекты применения лекарственных препаратов, синдром войны в Заливе	Хроническая обструктивная болезнь легких III – IV ст. бронхиальная астма и другие заболевания легких – в случае тяжелых форм	Онкологические заболевания, синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром), ожирение с ИМТ > 40 кг/м2, синдром перетренированности, хроническая почечная недостаточность

Перечень заболеваний в таблице приводится согласно с Консенсусными рекомендациями по основам диагностики и терапии МЭ/СХУ коалиции клиницистов-экспертов по МЭ/СХУ США (US ME/CFS Clinician Coalition, 2021) [2, 14] и Консенсусом по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021). Наличие данных заболеваний может являться критерием исключения при диагностике СХУ, однако если заболевание не позволяет полностью объяснить симптомы пациента, рекомендации указывают, что оно может рассматриваться как коморбидное с СХУ.

Предлагается ступенчатый подход к дифференциальной диагностике СХУ [14].

Как указывает О. В. Воробьева (2022) в главе Национального руководства по неврологии, посвященной СХУ, клиническая оценка пациентов с ведущей жалобой на хроническую усталость должна включать следующие мероприятия:

Детализация истории болезни, включая применяемые пациентом лекарственные средства, которые могут быть причиной утомляемости и слабости.

Тщательное обследование соматического и неврологического статуса. — Скрининговое исследование когнитивного и психического статуса.

Проведение совокупности скрининговых лабораторных тестов [13].

При тяжелом течении заболевания с целью установления группы инвалидности, определения сте-

пени утраты профессиональной трудоспособности, в зарубежных консенсусных рекомендациях также указано на проведение нейропсихологического тестирования и кардиопульмонального нагрузочного теста как методов исследования, которые позволяют объективно подтвердить когнитивные нарушения и неспособность переносить повторяющуюся физическую активность. Однако эти исследования подразумевают нагрузки, которые могут спровоцировать тяжелый и длительный эпизод постнагрузочного истощения, поэтому их рутинное применение у всех пациентов не рекомендуется [2].

Помимо заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз, выделяются ряд заболеваний и состояний, которые часто коморбидны СХУ (табл. 3). Считается, что их наличие не может служить критерием исключения при диагностике СХУ, хотя их выявление имеет важное значение при подборе терапии, т. к. одним из принципов лечения СХУ является максимальный контроль над коморбидной патологией, т. к. она ассоциирована со значительным снижением качества жизни таких пациентов. В опубликованных в 2021 г. рекомендациях [2, 14] подробно не рассматривается вопрос диагностики коморбидных состояний, однако отдельно выделяются способы объективного подтверждения ортостатической непереносимости (синдром постуральной ортостатической тахикардии и синдром ортостатической гипотензии), — с этой целью рекомендуется проводить 10-минутную ортостатическую пробу или тилт-тест.

Таблица 3

Возможные коморбидные СХУ заболевания и состояния

Table 3

Possible comorbid diseases and conditions of ARS

Ревматологические	Гастроэнтерологические
Фибромиалгия, миофасциальный болевой синдром, синдром Элерса-Данлоса, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	Синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста
Сомнологические	Аллергологические
Синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей	Атопические заболевания, пищевая непереносимость, множественные аллергические реакции, синдром активации тучных клеток, эозинофильный эзофагит
Вегетативные	Прочие неврологические
Синдром постуральной ортостатической тахикардии, ортостатическая гипотензия	Нейропатия малых волокон, мигрень, полинейропатия неясной этиологии
Урологические	Гинекологические
Интерстициальный цистит, гиперактивный мочевого пузыря	Хроническая тазовая боль, эндометриоз, предменструальный синдром, вульводиния
Психиатрические	Метаболические/эндокринологические
Вторичные (нозогенные) тревожность и депрессия	Метаболический синдром, недостаточность витамина Д, ожирение I – II ст., тиреоидит Хашимото (у пациентов в эутиреоидном состоянии)

Критерии диагностики СХУ

Начиная с 1988 г. было предложено несколько наборов диагностических критериев СХУ как для проведения научных исследований, так и для применения в клинической практике. Единственными переведенными на русский язык, и, соответственно, знакомыми русскоязычным клиницистам, являются критерии, разработанные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) в 1994 г., известные как критерии Фукуды (Fukuda criteria) [18, 19]. В то же время, опубликованные

за последние 5 лет в США и Европе консенсусные документы и клинические рекомендации по диагностике и терапии СХУ указывают на ряд недостатков критериев 1994 г. и советуют применять для клинической практики Критерии канадского консенсуса (Canadian Consensus Criteria, CCC, 2003 г.) [20] и Критерии Института медицины/Национальной академии медицины США (Institute of Medicine/National Academy of Medicine, IOM/NAM, 2015 г. [21]) [2, 14, 22]. Последние отличаются наибольшей простотой и рекомендуется для использования врачами первичного звена (табл. 4).

Таблица 4

Диагностические критерии миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ) Института медицины/Национальной академии медицины США 2015 г.[21] с уточнениями согласно Клиническим рекомендациям Великобритании по МЭ/СХУ (NICE, 2021 г.) [22]

Table 4

Diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) Institute of Medicine/US National Academy of Medicine 2015 [21] with refinements, according to the UK Clinical Guidelines for ME/CFS (NICE, 2021) [22]

Обязательные симптомы:
1. Значительное снижение способности заниматься профессиональной, учебной, социальной деятельностью или личными делами на том уровне, который был до болезни, сохраняющееся не менее 6 месяцев* и сопровождающееся усталостью. Усталость часто бывает очень выраженной, имеет определенное начало (не отмечалась на протяжении всей жизни пациента), существенно не облегчается после отдыха и не является результатом постоянных чрезмерных нагрузок.
2. Постнагрузочное истощение (усиление выраженности симптомов, которое может возникнуть в результате минимальной или ранее хорошо переносимой когнитивной, физической, эмоциональной или социальной активности; усиление выраженности симптомов обычно отмечается через 12 – 48 часов после активности и сохраняется в течение нескольких дней или даже недель)**.
3. Неосвежающий сон (даже после полноценного ночного сна пациент не чувствует себя отдохнувшим; он сообщает о пробуждении с ощущением усталости, «как будто вовсе не спал», вне зависимости от продолжительности сна)**.
Также необходимо наличие хотя бы одного из двух проявлений***:
1. Когнитивные нарушения (иногда обозначаются как «мозговой туман»; могут включать проблемы с подбором слов, трудности с речью, замедленную реакцию, проблемы с кратковременной памятью, а также затруднения при концентрации внимания или многозадачности)**.
2. Ортостатическая непереносимость (клиническое состояние, при котором такие симптомы, как головокружение, пре/синкопальные состояния, нарушение концентрации внимания, головная боль, потемнение перед глазами или нечеткость зрения, сердцебиение, дрожь, боль в грудной клетке, возникают или усиливаются при вставании и уменьшаются (хотя и не обязательно проходят) в положении сидя или лежа. Ортостатическая непереносимость может проявляться в форме синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ), при котором происходит увеличение частоты сердечных сокращений на ≥ 30 уд/мин при переходе из положения лежа в положение стоя, и в форме постуральной гипотензии, при которой происходит снижение давления (систолического ≥ 20 мм рт. ст. или диастолического ≥ 10 мм рт. ст.) при переходе из положения лежа в положение стоя. Люди с тяжелой ортостатической непереносимостью из-за возникновения симптомов не могут находиться даже в положении сидя.
Примечания: * Клинические рекомендации Великобритании по МЭ/СХУ предлагают сократить изначально предложенный 6-месячный срок присутствия симптомов до 3 месяцев, т. к. это обеспечит для пациентов более раннее начало лечения и потенциально приведет к повышению его эффективности. ** Необходимо оценить частоту и тяжесть симптомов. Диагноз МЭ/СХУ должен быть поставлен под сомнение, если у пациента указанные симптомы не проявляются на протяжении большей части времени по крайней мере с умеренной степенью выраженности. *** Клинические рекомендации Великобритании по МЭ/СХУ предлагают указать «когнитивные нарушения» как четвертый обязательный критерий, подчеркивая, что данный симптом включен практически со все предложенные когда-либо наборы диагностических критериев СХУ.

Общим для разных консенсусных документов и клинических рекомендаций по СХУ является указание на постнагрузочное истощение как на ключевой симптом заболевания, позволяющий

дифференцировать пациентов с СХУ как от здоровых лиц, так и от пациентов с другими заболеваниями, для которых характерен астенический синдром [23, 24].

Заключение

Представляется важным ознакомление практикующих врачей с подходом к дифференциальной диагностике астенического синдрома. Ограниченные знания клиницистов о СХУ, в том числе среди врачей первичного звена, которые обеспечивают первый контакт населения с системой здравоохранения, приводят к тому, что заболевание часто остается недиагностированным, и пациент не получает медицинской помощи в течение длительного периода времени [14]. В ожидании диагноза больные часто сталкиваются с трудностями при получении социальной помощи, их страдания и потребности не полностью осознаются не только медицинскими работниками, но также членами семьи, работодателями или педагогами (в случае детей и подростков) [2]. С другой стороны, в некоторых случаях пациенты подвергаются избыточному обследованию с применением различных лабораторных и инструментальных методов исследования, что сопряжено с неизбежными рисками и ненужными затратами для отдельных лиц и общества. Диагностика СХУ в связи с отсутствием биомаркеров основана на клинических данных — подробном сборе анамнеза и физикальном осмотре компетентным врачом. Необходимость своевременной диагностики СХУ подтверждают следующие данные: почти у всех больных СХУ развивается социальная дезадаптация. Около трети пациентов не могут работать и еще треть предпочитают частичную профессиональную занятость [13].

В настоящее время для диагностики СХУ на уровне первичного звена рекомендуется [4] применение диагностических критериев Института медицины/Национальной академии медицины США 2015 г. с уточнениями согласно Клиническим рекомендациям Великобритании по МЭ/СХУ (NICE, 2021 г). Указанные критерии одновременно обладают при диагностике СХУ большей специфичностью, чем критерии Фукуда (1994) (позволяя исключить пациентов, не имеющих ключевого симптома СХУ — постнагрузочного истощения) [21, 22] и большей чувствительностью, чем критерии Канадского консенсуса (2003) (выявляя больше пациентов с легкой/умеренной степенью тяжести заболевания) [14, 25]. Критерии 2015 г. проще в применении в условиях клинической практики — они короче предложенных ранее вариантов, а также интуитивно понятны даже специалистам, не имеющим опыта работы с пациентами, страдающими СХУ.

Описанная в данной статье этапность обследования позволит повысить точность диагностики при наличии у пациента жалоб на хроническую усталость.

Благодарности

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, соглашение № 075-15-2022-1110 от 30.06.2022.

Acknowledgments

This research was funded by the grant of the RF Government No. 075-15-2022-1110 dated 30 June 2022.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. Цыган В. Н., Новик А. А., Дулатова Н. Х. и др. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции. СПб : Изд-во ВМА, 2001. 104 с.
2. Bateman L., Basted A. C., Bonilla H. F. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management // Mayo Clin Proc. 2021. Vol. 96, no. 11. P. 2861–2878. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.
3. Komaroff A. L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness // Ann Intern Med. 2015. Vol. 162, no. 12. P. 871–2.
4. Чутко Л. С., Путилина М. В. Синдром хронической усталости. Астенические расстройства. М : МЕДпресс-информ, 2023. С. 62–76.
5. Павлов А. Д. Проблема утомления, стресса и хронической усталости. Стресс и болезни адаптации. М. : Практическая медицина, 2012. С. 213–221.
6. Lim E. J., Ahn Y. C., Jang E. S. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) // J Transl Med. 2020. Vol. 18. P. 100. DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.
7. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L. et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity // Nat Commun. 2022. Vol. 13. P. 5104. DOI: 10.1038/s41467-022-32507-6.
8. AlMuhaissen S., Abu Libdeh A., ElKhatib Y. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and COVID-19: is there a connection? // Curr Med Res Opin. 2023. Vol. 39. P. 1119–26. DOI: 10.1080/03007995.2023.2242244.
9. Jason L. A., Dorri J. A. ME/CFS and Post-Exertional Malaise among Patients with Long COVID // Neurol Int. 2022. Vol. 15. P. 1–11. DOI: 10.3390/neurolint15010001.
10. Ryabkova V. A., Rubinskiy A. V., Marchenko V. N. et al. Similar Patterns of Dysautonomia in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue and Post-COVID-19 Syndromes // Pathophysiology. 2024. Vol. 31, no. 1. P. 1–17. DOI: 10.3390/pathophysiology31010001.
11. Bakken I. J., Tveito K., Gunnes N. et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012 // BMC Med. 2014. Vol. 12. P. 167. DOI: 10.1186/s12916-014-0167-5.
12. Цыган В. Н., Богданов А. Н., Дулатова Н. Х. и др. Синдром хронической усталости: диагностика и лечение / под ред. Ю. В. Лобзина. СПб. : СпецЛИТ, 2005. 80 с.
13. Воробьева О. В. Синдром хронической усталости / интолерантности к нагрузке. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. Т. 1. С. 277–283.
14. Nacul L., Authier F. J., Scheibenbogen C. et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EU-ROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe // Medicina (Kaunas). 2021. Vol. 57, no. 5. P. 510. DOI: 10.3390/medicina57050510.

15. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия // Неврология и психиатрия. 2012. Т. 1. С. 16–22.
16. Fadel M., Li J., Sembajwe G. Long Working Hours and Health Effects // Handbook of Life Course Occupational Health. Handbook Series in Occupational Health Sciences / M. Wahrendorf, T. Chandola, A. Descatha, eds. Springer, Cham, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-30492-7_12. DOI: 10.1007/978-3-031-30492-7_12.
17. Dyrbye L. N., West C. P., Shanafelt T. D. Defining burnout as a dichotomous variable // J Gen Intern Med. 2009. Vol. 24, no. 3. P. 440–441. DOI: 10.1007/s11606-008-0876-6.
18. Fukuda K., Straus S., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // Ann Intern Med. 1994. Vol. 121. P. 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
19. Воробьева Ю. Д., Данилов А. Б. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021. Vol. 121, no. 4. P. 113–120.
20. Carruthers B., Jain A. K., de Meirleir K. L. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. P. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols // J. Chronic Fatigue Syndr. 2003. Vol. 11. P. 7–115. DOI: 10.1300/J092v11n01_02.
21. Institute of Medicine (IOM) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. The National Academies Press; Washington, DC, USA: 2015.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE guideline [NG206]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206> (accessed 12.05.2024).
23. Brown A., Jason L. A. Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls // J Health Psychol. 2020. Vol. 25, no. 13–14. P. 2053–2071. DOI: 10.1177/1359105318784161.
24. Cotler J., Holtzman C., Dudun C., Jason L. A. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise // Diagnostics (Basel). 2018. Vol. 8, no. 3. P. 66. DOI: 10.3390/diagnostics8030066.
25. Jason L. A., Sunnquist M., Brown A. et al. Chronic Fatigue Syndrome versus Systemic Exertion Intolerance Disease // Fatigue. 2015. Vol. 3, no. 3. P. 127–141. DOI: 10.1080/21641846.2015.1051291.
8. AlMuhaissen S., Abu Libdeh A., ElKhatib Y. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and COVID-19: is there a connection? *Curr Med Res Opin.* 2023;39:1119–26. DOI: 10.1080/03007995.2023.2242244.
9. Jason L. A., Dorri J. A. ME/CFS and Post-Exertional Malaise among Patients with Long COVID. *Neurol Int.* 2022;15:1–11. DOI: 10.3390/neurolint15010001.
10. Ryabkova V. A., Rubinskiy A. V., Marchenko V. N. et al. Similar Patterns of Dysautonomia in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue and Post-COVID-19 Syndromes. *Pathophysiology.* 2024;31(1):1–17. DOI: 10.3390/pathophysiology31010001.
11. Bakken I. J., Tveito K., Gunnes N. et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008–2012. *BMC Med.* 2014;12:167. DOI: 10.1186/s12916-014-0167-5.
12. Tsygan V. N., Bogdanov A. N., Dulatova N. H. et al. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment / Y. V. Lobzin, eds. SPb., SpetsLIT, 2005:80. (In Russ.).
13. Vorobyeva O. V. Chronic fatigue syndrome / load intolerance. Neurology. National Manual / E. I. Gusev, A. N. Kononov, V. I. Skvortsova, eds. Moscow, GEOTAR-Media, 2022;1:277–283. (In Russ.).
14. Nacul L., Authier F. J., Scheibenbogen C. et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):510. DOI: 10.3390/medicina57050510.
15. Dyukova G. M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. Effective pharmacotherapy. *Neurology and psychiatry.* 2012;1:16–22.
16. Fadel M., Li J., Sembajwe G. Long Working Hours and Health Effects. Handbook of Life Course Occupational Health. Handbook Series in Occupational Health Sciences / M. Wahrendorf, T. Chandola, A. Descatha, eds. Springer, Cham, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-30492-7_12. DOI: 10.1007/978-3-031-30492-7_12.
17. Dyrbye L. N., West C. P., Shanafelt T. D. Defining burnout as a dichotomous variable. *J Gen Intern Med.* 2009;24(3):440–441. DOI: 10.1007/s11606-008-0876-6.
18. Fukuda K., Straus S., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121:953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
19. Vorobyeva Yu. D., Danilov A. B. Chronic fatigue syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(4):113–120.
20. Carruthers B., Jain A. K., de Meirleir K. L. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11:7–115. DOI: 10.1300/J092v11n01_02.
21. Institute of Medicine (IOM) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. *The National Academies Press*; Washington, DC, USA: 2015.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE guideline [NG206]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206> (accessed 12.05.2024).
23. Brown A., Jason L. A. Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls. *J Health Psychol.* 2020;25(13–14):2053–2071. DOI: 10.1177/1359105318784161.
24. Cotler J., Holtzman C., Dudun C., Jason L. A. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(3):66. DOI: 10.3390/diagnostics8030066.
25. Jason L. A., Sunnquist M., Brown A. et al. Chronic Fatigue Syndrome versus Systemic Exertion Intolerance Disease. *Fatigue.* 2015;3(3):127–141. DOI: 10.1080/21641846.2015.1051291.

References

1. Novik A. A., Tsygan V. N., Dulatova N. Kh. et al. Chronic Fatigue Syndrome and Immune Dysfunction. St. Petersburg, *VMA Publ.*, 2001. 104 p. (In Russ.).
2. Bateman L., Bested A. C., Bonilla H. F. et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(11):2861–2878. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.
3. Komaroff A. L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness. *Ann Intern Med.* 2015;162(12):871–2.
4. Chutko L. S., Putilina M. V. Chronic fatigue syndrome. Asthenic disorders. Moscow: MEDpress-Inform, 2023:62–76. (In Russ.).
5. Pavlov A. D. The problem of fatigue, stress and chronic fatigue. Stress and diseases of adaptation. Moscow, *Practical Medicine*, 2012:213–221. (In Russ.).
6. Lim E. J., Ahn Y. C., Jang E. S. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18:100. DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.
7. Kedor C., Freitag H., Meyer-Armdt L. et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022;13:5104. DOI: 10.1038/s41467-022-32507-6.

Информация об авторах

Рябкова Варвара Александровна, младший научный сотрудник Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), врач-терапевт клиники госпитальной терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), varvara-ryabkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6973-9901>; **Батагов Сергей Ярославович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), sbatagov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3935-2838>; **Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; SPIN-cod: 1711-4150; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

Information about authors

Varvara A. Ryabkova, Cand. of Sci. (Med.), General practitioner of the Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), junior researcher in Medical Institute, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), varvara-ryabkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6973-9901>; **Sergey Ya. Batagov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), e-mail: sbatagov@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3935-2838>; **Valerii N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Republic of North Ossetia-Alania, Professor Department of Hospital Therapy, Pavlov University, University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Vasily I. Trofimov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of M. V. Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Pavlov University, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья

УДК 616.248-06 : 611.013.395-007.17.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-51-56>СТИГМЫ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

В. Н. МИНЕЕВ, Л. И. МАМАДАЕВА

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.03.2024; одобрена после рецензирования 18.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Дисплазия соединительной ткани — это нарушение ее развития в процессе эмбриогенеза и постнатальном периоде вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса. К недифференцированным дисплазиям соединительной ткани (НДСТ) относят набор фенотипических признаков, которые не укладывается ни в один уже известный диспластический синдром или фенотип. Именно эта патология соединительной ткани является широко распространенной и постоянно встречается в практике врачей различных профилей, служа основой формирования различных хронических заболеваний. Что касается бронхиальной астмы (БА), то вполне закономерно появились исследования по выявлению особенностей течения БА с дисплазией соединительной ткани, прежде всего, у детей. Показано, что БА у детей, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани, имеет ряд клинических особенностей: более ранний дебют заболевания, более высокую встречаемость сопутствующих заболеваний, более тяжелое течение. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани у взрослых, практически не изучались. Наши самые первые результаты по исследованию взрослых больных БА показали, что у больных с легким течением заболевания зафиксировано до 3 стигм дизэмбриогенеза, с течением средней тяжести — от 2 до 4, тяжелой степени тяжести — от 1 до 8 стигм. Корреляционный анализ (данные получены на малом материале, поэтому нами не считаются статистически значимыми) дает определенное основание продолжать исследование. Так, выявлены негативные корреляционные связи между наличием стигм (миопия, долихостеномелия, гипермобильность суставов, широкие атрофические рубцы, варикозное расширение вен) и такой важной характеристикой заболевания, как его контролируемость.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, бронхиальная астма, взрослые больные, особенности течения

Для цитирования: Минеев В. Н., Мамадаева Л. И. Стигмы дизэмбриогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):51–56. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-51-56>.

* **Автор для переписки:** Валерий Николаевич Минеев, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: vnmineev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

Review article

STIGMAS OF DYSEMBRYOGENESIS OF
UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE
DYSPLASIA IN BRONCHIAL ASTHMA

VALERY. N. MINEEV, LAURA. I. MAMADAYEVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 27.03.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 03.07.2024.

Summary

Connective tissue dysplasia is a disturbance of its development during embryogenesis and the postnatal period due to genetically altered fibrillogenesis of the extracellular matrix. Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) includes a set of phenotypic characteristics that do not fit into any already known dysplastic syndrome or phenotype. It is this pathology of connective tissue that is widespread and is constantly encountered in the practice of doctors of various profiles, serving as the basis for the formation of various chronic diseases. As for bronchial asthma (BA), it is quite natural that studies have appeared to identify the characteristics of the course of BA with connective tissue dysplasia, primarily in children. It has been shown that asthma in children associated with connective tissue dysplasia has a number of clinical features: an earlier onset of the disease, a higher incidence of concomitant diseases, and a more severe course. The features of the course of bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia in adults have been practically not studied. Our very first results from a study of adult patients with BA showed that in patients with a mild course of the disease, up to 3 stigmas of dysembryogenesis were recorded, in patients with a moderate course - from 2 to 4, and in patients with a severe course - from 1 to 8 stigmas. Correlation analysis (the data was obtained on a small material, therefore we do not consider it statistically significant) provides a distinct basis for continuing the study. Thus, negative correlations have been identified between the presence of stigmas (myopia, dolichostenomelia, joint hypermobility, wide atrophic scars, varicose veins) and such an important characteristic of the disease as its controllability.

Keywords: connective tissue dysplasia, bronchial asthma, adult patients, course features

For citation: Mineev V. N., Mamadayeva L. I. Stigmas of dysembryogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia in bronchial asthma. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):51–56. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-51-56>.

* **Corresponding author:** Valeriy N. Mineev, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: vnmineev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

Dubia plus torquent mala (лат.)

(Неизвестные беды больше тревожат)

Дисплазией соединительной ткани (наследственными нарушениями структуры и функции соединительной ткани), как известно, принято считать нарушение ее развития в процессе эмбриогенеза и постнатальном периоде вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса. В целом, проявления этих нарушений связывают с детским или подростковым периодами, однако в последнее время врачам приходится все чаще сталкиваться с клиническими проявлениями этого заболевания у пациентов средней и даже пожилой возрастных групп.

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани (ННСТ) широко распространены и знание основных принципов их диагностики необходимо врачам самых разных специальностей (терапевтам, кардиологам, пульмонологам, гематологам, хирургам, ортопедом, стоматологам и многим другим). При этом следует учитывать, что диагностика и лечение ННСТ — один из самых сложных и до конца не разработанных разделов медицинской науки.

К наследственным нарушениям соединительной ткани следует относить все моногенные заболевания, обусловленные генетическими дефектами синтеза или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани [16]. Таких ННСТ сегодня известно более 250 [1], однако их распространенность невелика и не превышает долей процента.

Наряду с понятием дисплазия соединительной ткани в России широко используется ее деление на **дифференцированные** и **недифференцированные**.

К **дифференцированным** дисплазиям предложено относить моногенные ННСТ, то есть те ННСТ, которые удастся классифицировать. В этом случае имеется определенный тип наследования, отчетливо очерченная клиническая картина, а в ряде случаев — установленный и достаточно хорошо изученный генный или биохимический дефект (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса и др.).

Термин «**недифференцированная ДСТ**» (НДСТ) предлагалось использовать для обозначения всех немонагенных нарушений. В данном случае набор фенотипических признаков не укладывается ни в один уже известный диспластический синдром или фенотип. Именно эта патология СТ является широко распространенной (достигая в некоторых популяциях в среднем от 10 до 30%), постоянно встречается в практике врачей различных профилей, служит основой формирования различных хронических заболеваний.

Многообразие клинических проявлений НДСТ включает огромный спектр изменений: от изменений психологического профиля личности, вегетативной дисфункции и синдрома хронической усталости

до выраженной миопии, аномалий развития почек, иммунных расстройств и аномалий развития клапанного аппарата сердца, что нами рассмотрено ранее [2].

Можно согласиться с В. И. Маколкиным и соавт. (2004) [3], что диагностика большинства форм синдрома СТД не требует применения трудоемких методов обследования, она основывается на тщательном анализе данных анамнеза, объективного обследования, инструментальных методов, имеющихся в распоряжении современных лечебно-диагностических учреждений.

Среди висцеральных проявлений НДСТ наиболее подробно изучены аномалии сердца, однако характер, распространенность и клиническое значение изменений других органов гораздо менее известны, в частности, при **бронхообструктивной патологии**.

Слабость соединительнотканых структур легочной ткани предрасполагает к развитию разнообразной **патологии органов дыхания**. По данным В. М. Яковлева и др. (1994), частота воспалительных заболеваний дыхательных путей у больных с полиорганными проявлениями НДСТ достигает 51,8%, велика распространенность вентиляционных нарушений [4]. Тесная патогенетическая связь с мезенхимальной дисплазией предполагается при трахеобронхиальной дискинезии, бронхоэктатической болезни, первичной эмфиземе и поликистозе легких, спонтанном пневмотораксе.

Что касается бронхообструктивной патологии и, в частности, бронхиальной астмы, то вполне закономерно появились исследования по выявлению особенностей течения бронхиальной астмы с дисплазией соединительной ткани, прежде всего и преимущественно у детей. Этому посвящен целый ряд диссертационных работ, основные материалы опубликованы в статьях [5, 6, 7, 8, 9 и др.].

В работах отмечается, что у детей бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани, имеет такие клинические особенности, как более ранний дебют заболевания, более высокая встречаемость сопутствующих заболеваний, более тяжелое течение.

Кроме этого, по данным З. В. Нестеренко (2016) [7], у детей с БА выявлена высокая частота проявлений ДСТ с преобладанием неклассифицируемого фенотипа.

Вовлечение в патологический процесс у детей с бронхиальной астмой и ДСТ нескольких органов и систем (костно-суставной, кожно-мышечной, сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной) значительно затрудняет раннюю диагностику заболевания легких [7].

Бронхиальная астма на фоне ДСТ чаще сочетается с другой аллергической патологией и характеризуется наследственной отягощенностью по данным

заболеваниям и более высокими показателями иммуноглобулина Е; в качестве триггера у детей с ДСТ наиболее часто выступают острые респираторные инфекции и физическая нагрузка [8].

Что касается механизмов развития обструктивного синдрома при ДСТ, то, как полагают Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина (2003), врожденная гипоплазия или аплазия структурных элементов бронхов, недоразвитие мышечных волокон приводят к тому, что стенки воздухопроводящих путей становятся мягкими, податливыми, спадаются на выдохе, формируя клапанный механизм, препятствующий нормальной вентиляции и способствующий увеличению объема легочной ткани [10].

Кроме этого, нарушение дренажной функции бронхов усугубляется наличием деформации грудной клетки и позвоночника и создает условия для присоединения вторичной инфекции.

Особенности иммунной системы при ДСТ обуславливают склонность к хронизации процесса. Оксидантная агрессия является непосредственной причиной разрушения коллагена и приводит к дополнительным нарушениям мембранной архитектуры структурных элементов.

Разрушенные в процессе воспаления макрофаги и нейтрофилы являются основным источником протеаз, действие которых приводит к деструкции межальвеолярных перегородок и разрушению эластического каркаса легких, что закономерно приводит к формированию центриацинарной эмфиземы легких – необратимому и прогрессирующему компоненту обструкции бронхов.

К сожалению, отмечают авторы, далеко не всегда признаки поражения соединительной ткани воспринимаются врачами любой специальности в своей ежедневной практической работе как проявления единого патологического процесса [10]. Между тем, проявления порочного формирования соединительной ткани хорошо заметны при простом осмотре, не требуют сложных диагностических манипуляций и являются прямым указанием на то, что у пациента уже имеются определенные заболевания внутренних органов, либо они могут развиваться в ближайшем будущем.

Представляет интерес статья Г. И. Нечаевой, М. В. Вершининой, С. Е. Говоровой «Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция?» (2010) [11]. Как правильно пишут авторы: «... повод, заставивший пациента обратиться к врачу, является лишь верхушкой айсберга», так как невозможно добиться успеха, пытаясь скорректировать лишь одно проявление ДСТ как полисистемной патологии – требуется сложный и длительный лечебный процесс.

Следует подчеркнуть, что диагностика проявлений ДСТ при бронхиальной астме у взрослых больных во много раз труднее, чем у детей.

В доступной литературе нами найдена лишь единственная диссертационная работа И. В. Друк (2004)

по бронхиальной астме, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, в которой описаны особенности течения заболевания у взрослых пациентов, подчеркнем, у пациентов молодого возраста [12].

В работе показано, что течение бронхиальной астмы, ассоциированной с ДСТ, отличается нестабильностью, частыми тяжелыми обострениями, а психологический статус этих пациентов характеризуется высокой тревожностью, депрессивностью. Отмечается у этих больных наличие синдрома вегетососудистой дистонии с доминированием симпатических влияний, выраженность клинических проявлений которого нарастает с увеличением выраженности ДСТ.

Наш интерес, интернистов, пульмонологов, аллергологов, к обсуждаемой теме связан с пониманием того, что у части взрослых больных бронхиальной астмой течение заболевания может также определяться наличием дисплазии соединительной ткани, которая, как известно, развивается в процессе эмбриогенеза и в постнатальном периоде. В этом отношении представляют интерес данные, полученные нами ранее (при опросе матерей больных БА) [13], свидетельствующие об особенностях раннего онтогенеза больных БА. Так, заболевание (БА) начиналось уже на первом году жизни, если больной рождался недоношенным, причем у матерей этих больных в анамнезе отмечали частые выкидыши.

Кроме этого, нельзя не упомянуть в связи с обсуждением возможности выявления стигм дисплазии соединительной ткани у больных БА разрабатываемую нами ранее концепцию онтогенетической недодифференцировки при атопической БА, проявляющейся в дефектах реагирования клеточных сигнальных систем [14].

Нами запланировано исследование по выявлению стигм дисплазии соединительной ткани у больных БА. Выявление стигм дизэмбриогенеза проводилось по составленной анкете, где стигмы были разделены: **костно-скелетные** (долихостеномелия, килевидная деформация грудной клетки, арахнодактилия, арковидное небо, сколиоз и т.д.); кожные (повышенная растяжимость кожи, широкие атрофические рубцы, легко ранимая кожа, грыжи и т.д.); суставные (плоскостопие, варикоз, гипермобильность суставов, артралгия и т.д.); зрительные (синдром «голубых склер», подвывих хрусталика, миопия).

Самые первые результаты по исследованию 8 больных БА показали, что у больных с легким течением заболевания зафиксировано до 3 стигм, с течением средней тяжести — от 2 до 4, тяжелой степени тяжести — от 1 до 8 стигм.

Представляет интерес то, что корреляционный анализ (данные получены на очень малом материале, поэтому нами не считаются статистически значимыми) дает определенное основание продолжать исследование, так выявлены негативные корреляционные связи (коэффициент τ Kendall) между

наличием стигм (1 — да, 2 — нет) и такой важной характеристикой заболевания, как его контролируемость (1 — контролируемая, 2 — частично контролируемая, 3 — неконтролируемая): $\tau_{\text{Миопия}} = -0,600$, $p = 0,112$; $\tau_{\text{Долихостеномеия}} = -0,447$, $p = 0,237$; $\tau_{\text{Гипермобильность суставов}} = -0,488$, $p = 0,197$; $\tau_{\text{Широкие атрофические рубцы}} = -0,488$, $p = 0,197$; $\tau_{\text{Варикозное расширение вен}} = -0,467$, $p = 0,217$.

С другой стороны, весьма любопытно, что аналогичный корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между наличием астенического типа конституции (1 — да, 2 — нет) и контролируемостью заболевания: $\tau_{\text{Астенический тип конституции}} = 0,283$, $p = 0,482$. Невольно вспоминаются идеи академика М. В. Черноруцкого о связи бронхиальной астмы с конституциональным фактором [15].

Каковы возможности лабораторной диагностики и лечения? Известно, что при ДСТ преобладает катаболизм коллагена. Наиболее важными показателями при распаде коллагена в тканях являются гидроксипролины (ГОП) — свободный и пептидосвязанный. Исследуют уровень гидроксипролина в биологических жидкостях: кровь, моча, желудочный сок, слюна и др [16].

Уровень свободного ГОП служит маркером процессов деструкции коллагена, а уровень пептидосвязанного ГОП отражает как процессы распада, так и биосинтеза коллагена.

Снижение концентрации свободного ГОП в крови в 2 раза и более рассматривают как показатель угнетения процесса распада коллагена в соединительной ткани. Увеличение отношения концентрации пептидосвязанного ГОП к свободному свидетельствует о нарушении фибриллогенеза в поврежденных тканях.

Кроме этого, маркерами процессов распада протеогликанов и состояния обмена, как коллагена, так и гликопротеинов при ДСТ, могут служить гликозаминогликаны, а также фракции сиаловых кислот, фукозы, маннозы и, соответственно, их ферментов.

При ДСТ в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость) обнаруживают дефицит магния, что указывает на патогенетическое значение гипомagneмизма. Считается, что наиболее вероятное воздействие дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань — это усиление дегградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуронана. Гипомagneмизм приводит также к изменению механических свойств артерий.

Появились данные об определяющей роли дефицита магния в прогрессировании ДСТ. Установлено, что выраженность клинической симптоматики ДСТ зависит от количества содержащегося в организме магния [17].

Некоторые авторы даже полагают, что магниевая коррекция — значимая составляющая комплексного лечения ДСТ, которая, по сути, представляет этиотропный метод терапии. Предлагаются курсы

терапии, включающие прием препаратов магния (Магнерот, Магне В6-форте, Диаспорал магний 300, Магнелис В6) [17].

Проводится также молекулярно-генетическая диагностика дисплазии соединительной ткани [17], причем приоритетными направлениями являются исследования полиморфизма генов VDR, Col2A1, MMP13. Однако в подавляющем большинстве генный дефект остается неустановленным.

В реализации фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани может быть задействовано большое количество разных генов, поэтому для заболевания характерна гетерогенность проявлений и полиорганность поражений.

В заключение приведем слова сотрудников Омской государственной медицинской академии МЗ РФ Г. И. Нечаевой, М. В. Вершининой, С. Е. Говоровой, которые много лет занимались вопросами диагностики и лечения дисплазий соединительной ткани при респираторной патологии: «... следует отметить, что концепция ДСТ остается живой, динамично развивающейся, и диалог здесь всегда возможен. Вопросы этиопатогенеза, классификации, патоморфологии и лечения респираторных проявлений ДСТ требуют изучения и уточнения, что открывает широкие перспективы для дальнейшего научного поиска» [11].

Вклад авторов

Вклад каждого автора одинаков и заключается в обзоре публикаций по теме статьи и написании текста рукописи.

Authors' contributions

The contribution of each author is the same and consists in reviewing publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding

The study was carried out without additional funding.

Список источников

1. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88, № 5–S. С. 2–5.
2. Минеев В. Н. Синдром соединительно-тканной дисплазии — новый взгляд на старые болезни // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2011. № 1. С. 19–36.
3. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Родионов А. В. и др. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительно-тканной дисплазии // Тер. архив. 2004. № 11. С. 77–80.
4. Яковлев В. М., Глотов А. В., Нечаева Г. И., Коненков В. И. Клико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани // Тер. архив. 1994. № 5. С. 9–13.

5. Кондусова Ю. В., Почивалов А. В., Домбровский С. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т. 8, № 1. С. 230–235.
6. Такушинова Ф. М. Частота встречаемости фенотипических признаков недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой г. Ставрополя // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3773.pdf> (дата обращения: 10.08.20).
7. Нестеренко З. В. Бронхиальная астма у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани: особенности клинического течения, осложнения // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 2.2. С. 280–282. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11055.
8. Булатова Е. М., Нестеренко З. В. Особенности клиники бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани с разной длительностью стероидной терапии // Терапия. 2019. № 7. С. 69–73. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.69-73.
9. Почивалов А. В., Иванникова А. С., Бугримов Д. Ю., Цветикова Л. Н. Влияние дисплазии соединительной ткани на течение респираторной патологии у детей // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 168, № 25. Вып. 24. С. 45–49.
10. Нечаева Г. И., Вершинина М. В. Ранняя диагностика обструктивного синдрома у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003. № 2. С. 44–46.
11. Нечаева Г. И., Вершинина М. В., Говорова С. Е. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? // Пульмонология. 2010. № 3. С. 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-3-5-10.
12. Друк И. В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2004. 24 с.
13. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // Клиническая медицина. 2012. Т. 89, № 4. С. 4–10.
14. Минеев В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 3. С. 68–85.
15. Булатов П. К., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. Издание второе, переработанное и дополненное. Л., Медицина, Ленинградское отделение, 1975.
16. Мартынов А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 1.2. С. 137–209.
17. Кытко О. В., Дыдыкина И. С., Санькова М. В. и др. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 35–43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064.
18. Борзых О. Б., Петрова М. М., Карпова Е. И., Шнайдер Н. А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. Т. 98, № 1. С. 19–32. DOI: 10.25208/vdv1232.
2. Mineev V. N. Connective tissue dysplasia syndrome – a new look at old diseases. *Novy'e Sankt-Peterburgskie vrachebny'e vedomosti*. 2011;(1):19–36. (In Russ).
3. Makolkin V. I., Podzolkov V. I., Rodionov A. V. et al. Polymorphism of clinical symptoms of connective tissue dysplasia syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;(11):77–80. (In Russ).
4. Yakovlev V. M., Glotov A. V., Nechaeva G. I., Kononov V. I. Clinical and immunological analysis of clinical variants of connective tissue dysplasia. *Terapevticheskii arkhiv*. 1994;(5):9–13. (In Russ).
5. Kondusova Y. V., Pochivalov A. V., Dombrovskiy S. V. Bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia in children: clinical anamnesis peculiarities and rehabilitation measures. *System analysis and management in biomedical systems*. 2009;8(1):230–235. (In Russ).
6. Takushinova F. M. The occurrence frequency of fenotipic signs of connecting fabric dysplasia undifferentiated syndrome at children with bronchial asthma living in Stavropol. *Journal of new medical technologies*, e-edition. 2021(1). URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3773.pdf> (дата обращения: 10.08.20). (In Russ).
7. Nesterenko Z. V. Asthma symptoms in children with connective tissue Disorders: clinical features, complications. *Medical news of North Caucasus*. 2016;11(2.2):280–282. (In Russ). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11055.
8. Bulatova E. M., Nesterenko Z. V. Community-acquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Therapy*. 2019;(7):69–73. (In Russ). DOI: 10.18565/therapy.2019.7.69-73.
9. Pochivalov A. V., Ivannikova A. S., Bugrimov D. Yu., Tsvetkova L. N. Effect of connective tissue dysplasia for a respiratory disease in children Belgorod State University Scientific bulletin. *Medicine. Pharmacy*. 2013;168(25,issue 24):45–49. (In Russ).
10. Nechaeva G. I., Vershinina M. V. Early diagnosis of obstructive syndrome in patients with signs of connective tissue dysplasia. *Novy'e Sankt-Peterburgskie vrachebny'e vedomosti*. 2003;(2):44–46. (In Russ).
11. Nechaeva G. I., Vershinina M. V., Govorova S. E. Respiratory pathology and connective tissue dysplasia: is a unified concept possible? *Pulmonology*. 2010;(3):5–10. (In Russ). DOI: 10.18093/0869-0189-2010-3-5-10.
12. Druk I. V. Bronchial asthma associated with connective tissue dysplasia: peculiarities of the course of the disease: abstract. cand. ... med. sci. Omsk, 2004. 24 p.
13. Mineev V. N., Lalaeva T. M., Trofimov V. I. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Clinical medicine (Russian journal)*. 2012;89(4):4–10. (In Russ).
14. Mineev V. N. Conception of asthma as membrane-receptor pathology. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2005;(3):68–85. (In Russ).
15. Bulatov P. K., Fedoseev G. B. Bronchial asthma. The second edition, revised and supplemented. Leningrad, Medicine, *Leningrad Department*, 1975. (In Russ).
16. Guidelines of the russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical news of North Caucasus*. 2018;13(1.2):137–209. (In Russ). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
17. Kytko O. V., Dydykina I. S., Sankova M. V. et al. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Problems of Nutrition*. 2020;89(5):35–43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064. (In Russ).
18. Borzykh O. B., Petrova M. M., Karpova E. I., Shnyder N. A. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(1):19–32. (In Russ). DOI: 10.25208/vdv1232.

References

1. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Contemporary concept of dysplasia of the connective tissue. *Kazan medical journal*. 2007;88(5–S):2–5. (In Russ).

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, (Санкт-Петербург, Россия), vnmineev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>; **Мамадаева Лаура Ильясовна**, студентка V курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, (Санкт-Петербург, Россия), laura.mamadaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2199-397X>.

Information about authors

Valeriy N. Mineev, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University, vnmineev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>; **Laura I. Mamadaeva**, 5th year student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), laura.mamadaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2199-397X>.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

Научная статья
УДК 578.834.1-06 : 616.34
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-57-60>

ФАТАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА
ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИВ. Н. КАТЮХИН¹, К. Л. АВАКЯН², Н. Г. ХАДИКОВА^{1,2}¹ Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия² Николаевская больница, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 22.04.2024; одобрена после рецензирования 28.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В клинике коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) преобладают воспалительные симптомы верхних дыхательных путей и легочной паренхимы, а поражение кишечника и появление пищеварительных симптомов более характерны для длительно текущей патологии. Цель исследования — ретроспективно проанализировать летальные случаи поражений кишечника при новой инфекции COVID-19. Всего выявлено 9 больных со смертельными поражениями кишечника из общего количества 2781 летальных исходов за 3 года работы стационара «Николаевской больницы» Санкт-Петербурга, перепрофилированной для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2). Описанные патологоанатомические проявления в виде тромбозов мезентериальных сосудов и некроза стенки, соответствующие определению «фатальное поражение кишечника», признаны состояниями, несовместимыми с жизнью и непредотвратимыми на этапе квалифицированной и специализированной терапевтической помощи.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), фатальные поражения кишечника, непреодолимые состояния

Для цитирования: Катюхин В. Н., Авакян К. Л., Хадикова Н. Г. Фатальные поражения кишечника при коронавирусной инфекции. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):57–60. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-57-60>.

* **Автор для переписки:** Валерий Николаевич Катюхин, Университет РЕАВИЗ, 199098, Россия, Санкт-Петербург, ул. Калинина, д. 8, корпус 2, лит. А. E-mail: kvnpni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>.

Original Article

FATAL INTESTINAL LESIONS
IN CORONAVIRUS INFECTIONVALERY N. KATYUKHIN¹, KARAPET L. AVAKYAN², NADEZHDA G. KHADIKOVA^{1,2}¹Medical University «Reaviz», Saint Petersburg, Russia²Nikolaev Hospital, Saint Petersburg, Russia

Received 22.04.2024; approved after reviewing 28.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

In the clinic of coronavirus infection (SARS-CoV-2), inflammatory symptoms of the upper respiratory tract and pulmonary parenchyma prevail, and intestinal damage and the appearance of digestive symptoms are more characteristic of long-term pathology. The aim of the study was to retrospective analyze fatal cases of intestinal lesions in a new Covid-19 infection. In total, 9 patients with fatal intestinal lesions were identified out of a total of 2,781 deaths during the three years of operation of the Nikolaevskaya Hospital hospital in St. Petersburg, which was repurposed to provide medical care to patients with the new coronavirus infection Covid-19 (SARS-Cov-2). The described pathoanatomical manifestations in the form of mesenteric vascular thrombosis and wall necrosis, corresponding to the clinical definition of «fatal intestinal lesion», are recognized as conditions incompatible with life and unavoidable at the stage of qualified and specialized therapeutic care.

Keywords: coronavirus infection (SARS-CoV-2); fatal intestinal lesions, unavoidable conditions

For citation: Katyukhin V. N., Avakyan K. L., Khadikova N. G. Fatal intestinal lesions in coronavirus infection. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):57–60. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-57-60>.

* **Corresponding author:** Valery N. Katyukhin, REAVIZ University, 8, Kalinina St., building 2, lit. A., Saint Petersburg, 199098, Russia. E-mail: kvnpni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>.

В клинике острой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) преобладают воспалительные симптомы поражения верхних дыхательных путей и легочной паренхимы [1]. Распространение инфекционного коморбидного процесса на органы желудочно-кишечного тракта и появление пищеварительных симптомов более характерны для длительно текущей патологии, именуемой «лонг-ковидом» [2]. Его патогенез определяет комбинация нескольких факторов: прямое влияние вируса на рецепторы кишечных эпителиоцитов, вирус-ассоциированные изменения кишечной микробиоты с развитием дисбиотических механизмов. Они приводят к повреждению

слизистых оболочек за счет системной и местной гипериммунной реакций, тромботических процессов, влияния антибактериальных и других препаратов, применяющихся в комплексной терапии COVID-19 и видоизменяющих патогенетические механизмы вирусной агрессии [3]. Среди независимых факторов риска развития тяжелых органных поражений при длительно текущей коронавирусной инфекции указывают женский пол, пожилой возраст, ожирение, сопутствующие психические и другие хронические заболевания, тяжелое течение острого периода COVID-19 [4]. Подробный клинический анализ провели вышеуказанные и отечественные авторы,



Рис. 1. Геморрагические (множественные сливающиеся) инфаркты тонкой кишки при коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекции

Fig. 1. Hemorrhagic (multiple confluent) infarcts of the small intestine in coronavirus (SARS-CoV-2) infection

выявив признаки воспалительного процесса в различных отделах желудочно-кишечного тракта при остром периоде вирусной инфекции [5]. Но в собственных наблюдениях и при анализе данных литературы они не приводят сведения о выраженном, несовместимом с жизнью поражении кишечника. Летальные исходы при острой коронавирусной инфекции возможны у больных с мультифокальным атеросклерозом и фоновым ишемическим колитом [6].

Мы поставили задачу ретроспективно проанализировать случаи фатальных поражений кишечника при острой стадии новой инфекции COVID-19.

Многопрофильный стационар «Николаевская больницы» Санкт-Петербурга с октября 2020 г. и до конца 2023 г. был перепрофилирован для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2). За указанный период поступили 12428 пациентов (2020 г. — 2009, 2021 г. — 6381, 2022 г. — 3618, 2023 г. — 420 больных), которым было проведено высокотехнологичное специализированное лечение, основанное на действующих рекомендациях МЗ РФ от первых версий до действующих в настоящее время [7]. Однако, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, у 2781 больного был констатирован летальный исход и смертность в стационаре от этой инфекции составила 22,4%. Все умершие в отделениях были подвергнуты обязательному патологоанатомическому исследованию. Полный банк данных еще предстоит изучить для научного анализа и запросов медицинской практики.

За весь вышеуказанный период зарегистрировали фатальные поражения кишечника у 9 больных (3



Рис. 2. Некроз стенки тонкой кишки (гангрена) с пропитыванием малоизмененной и неизменной крови, обильной нейтрофильной инфильтрацией, красными тромбами в просвете сосудов без признаков организации
Fig. 2. Necrosis of the small intestine wall (gangrene) with impregnation of little changed and unchanged blood, abundant neutrophilic infiltration, red thrombi in the lumen of vessels without signs of organization

мужчин и 6 женщин). Средний возраст (34 и 56 лет) имели 2 больных и старше 60 лет — 7 пациентов. У 8 больных были выраженные признаки ожирения 2—3 степени, один мужчина имел кахексию на фоне хронической обструктивной болезни легких. Из преморбидных заболеваний у всех пациентов определены лабильная артериальная гипертензия, у 5 человек — сахарный диабет 2 типа, обе нозологии компенсированы медикаментозно. Все заболевшие поступили в стационар при явлениях резкого воспалительного заболевания и наличия поражений легких по данным компьютерной томографии в виде «матового стекла» площадью от 22 до 56%. В клинической картине заболевания пациентов была одышка, кровохарканье, температура выше 38 градусов, сниженная сатурация крови. После проведения клиничко-лабораторных исследований уточнены диагнозы SARS-CoV-2 с уровнем СРБ выше 10 (максимально до 70) мг/л, лейкоцитозом (от 18 до $22 \times 10^9 / \text{л}$) и ускоренной (от 23 до 36 мм\час) СОЭ без явлений гиперкоагуляции (АЧТВ менее нижнего референтного предела и Д-димера выше нормальных величин). Всем пациентам проведена адекватная противовирусная терапия риамиловиром по 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней и парентерально антибиотиками с учетом чувствительности микрофлоры мокроты. С профилактической целью, начиная с момента поступления, они получали апиксабан по 2,5 мг 2 раза в день или кардиомагнил 75—100 мг утром 1 раз в день. На протяжении 7—12 дней состояние больных улучшилось до стабильно удовлетворительного, даже были прогнозы перевода на реабилитацию, но вне-

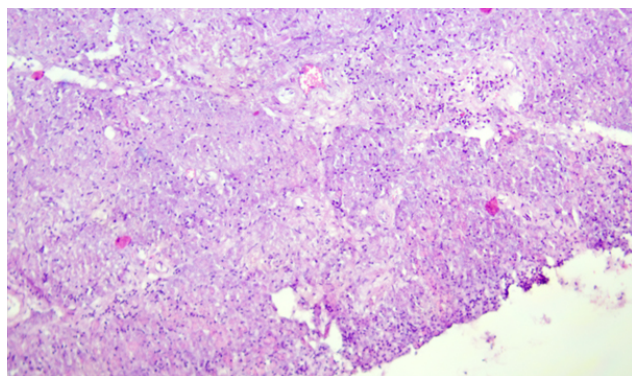


Рис 3. Стенка толстой кишки некротизирована, пропитана гемолизированной кровью, густо инфильтрирована нейтрофильными гранулоцитами и единичными мононуклеарами. В просвете сосудов подслизистого слоя тромбы смешанного и красного строения без признаков организации (окраска: гематоксилин и эозин. x100)

Fig 3. The colon wall is necrotic, soaked with hemolyzed blood, densely infiltrated with neutrophilic granulocytes and single mononuclei. In the lumen of vessels of submucosal layer thrombi of mixed and red structure without signs of organization (staining: hematoxylin and eosin. x100)

запно в ночное время появились и в динамике усилились боли в животе с появлением жидкого стула и примесью крови. При бактериологическом анализе кала патогенной флоры не выявили. У 2 больных манифестировали клинические явления состояния «острый живот» и после КТ-исследования проведены однократные диагностические лапароскопии без последующего операционного вмешательства. Усиlena противовоспалительная и антибактериальная терапия, но в течение 5—7 суток наступил летальный исход. При патологоанатомическом исследовании всех пациентов выявлены практически однотипные изменения.

Поражение ткани легких и сердца соответствовало перенесенному воспалительному процессу без явлений клеточной деструкции. Основные патологические изменения определены при аутопсии желудочно-кишечного тракта. Кишечник был поражен на всем протяжении — от тонкой кишки до всех отделов толстой. Основной патологией верифицированы патологоанатомические проявления в виде тромбозов мезентериальных сосудов. Видимые петли кишки раздуты. Серозная оболочка тусклая, с обильными фибринозно-гнойными наложениями. Стенка тонкой и толстой кишки грязно-серо-черного цвета, стенка толстой кишки тусклая по цвету, местами некротизирована, пропитана гемолизированной кровью, густо инфильтрирована нейтрофильными гранулоцитами и единичными мононуклеарами (рис. 1).

В просвете кишечника геморрагическое жидкое содержимое. Слизистая оболочка в отделах кишки темно-красно-черного цвета, складчатость не определяется. Множественные сливающиеся геморрагические инфаркты тонкой кишки (рис. 2).

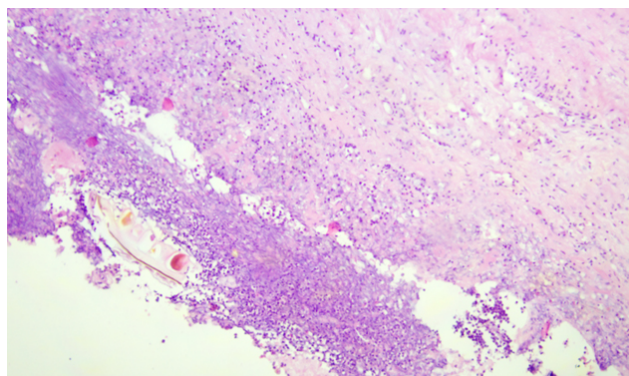


Рис. 4. Густая мононуклеарно-нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, в просвете сосудов подслизистого слоя видны гиалиновые, красные тромбы (окраска: гематоксилин и эозин. x100)

Fig 4. Dense mononuclear-neutrophilic infiltration of the intrinsic lamina of the mucosa, hyaline, red thrombi are seen in the lumen of submucosal vessels (staining: hematoxylin and eosin. x100)

Стенки тонкого и толстого кишечника некротизированы на всем протяжении, густо инфильтрированы преимущественно нейтрофилами с примесью мононуклеаров, фибробластов (рис. 3).

Макроскопически были видны явления некрозов, изъязвления слизистой оболочки. При микроскопии определены густая мононуклеарно-нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, в подслизистом слое в просвете сосудов видны гиалиновые, красные тромбы. Также были очаги некроза стенки тонкой кишки (практически гангрены) с пропитыванием мало измененной и неизмененной крови, обильной нейтрофильной инфильтрацией, красными тромбами в просвете сосудов без признаков организации. В сосудах подслизистого слоя тромбы смешанного и красного строения также без признаков организации (рис. 4).

Все выявленные патологоанатомические проявления в виде тромбозов мезентериальных сосудов и некроза стенки признаны состояниями, несовместимыми с жизнью и непредотвратимыми на этапе квалифицированной и специализированной терапевтической помощи. Соматический статус преморбидного фона у больных коронавирусной инфекцией был отягощен наличием метаболических нарушений (ожирение или кахексия), лабильной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, хотя и медикаментозно компенсированных. Поскольку все эти нозологии не могли иметь самостоятельного значения для поражения кишечника на всем протяжении, то причиной летальных исходов даже при проведении адекватной рекомендованной терапии следует считать особую агрессивность новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекции. Клинического определения «фатальное поражение кишечника» в медицинской литературе не существует. В основе такого словосочетания лежит латинский термин

«fatalis — роковой», представление о неотвратимой предопределенности событий, у стойков «fatum» — сила, управляющая миром. Новейшие исследования [8] свидетельствуют о генетической детерминации состояния протромботической готовности при наличии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией аллельных вариантов в генах PAI-1, протромбина (фактора II) и фибриногена (фактора I). Описанные клинические случаи могут дать старт научным исследованиям по изучению способности вирусной инфекции изменять свою протромботическую активность в процессе болезни. Такое изучение патоморфологии необходимо для разработки эффективного подхода к подавлению особой токсичности вирусной инфекции.

Заключение

Описанные клинические случаи имеют важное значение для практикующих специалистов с точки зрения привлечения внимания к возможным осложнениям острой фазы инфекции COVID-19 в виде распространенного тромбирования мезентериальных сосудов с последующим некрозом стенки кишечника.

Авторы статьи «Фатальные поражения кишечника при ковид-инфекции» подтверждают, что:

- а) данный материал не был опубликован в других изданиях и не был принят к печати другими издательствами;
- б) конфликт интересов отсутствует;
- в) в статье отсутствуют сведения, запрещенные к опубликованию;
- г) права на публикацию статьи авторы передают журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».

Список источников

1. Katyukhin V. N. Consequens of coronavirus infection: Clinical manifestations, diagnosis and treatment tactics // *EC Clinical and Medical Case Reports*. 2023. Vol. 6, no. 11. P. 01–05.
2. Berenguer A., Jacques-Aviñó C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19 // *Eur. J. Intern. Med.* 2021. Vol. 9. P. 34–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.08.022.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, no. 6. P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // *Thorax*. 2021. Vol. 76, no. 4. P. 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.

Информация об авторах

Катюхин Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Университет РЕАВИЗ (Санкт-Петербург, Россия), kvnpni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>; **Авакян Карапет Леонович**, заведующий патологоанатомическим отделением, Николаевская больница, (Санкт-Петербург, Россия), avagyan.k@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6129-8060>; **Хадикова Надежда Георгиевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Университет РЕАВИЗ, (Санкт-Петербург, Россия), заместитель главного врача по терапии, Николаевская больница, (Санкт-Петербург, Россия), khadikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8339-0651>.

Information about authors

Valery N. Katyukhin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine, REAVIZ University (St. Petersburg, Russia), kvnpni@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>; **Karapet L. Avakyan**, Head of Pathology Department, Nikolaev Hospital, (St. Petersburg, Russia), avagyan.k@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-6129-8060>; **Nadezhda G. Khadikova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, REAVIZ University (St. Petersburg, Russia), Deputy Chief Physician for Internal Medicine, Nikolaev Hospital, (St. Petersburg, Russia), khadikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8339-0651>.

5. Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. Б. Особенности поражения кишечника при COVID-19 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. № 12. С. 16–22. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-16-22.
6. Uhlenhopp D. J., Ramachandran R., Then E. et al. COVID-19-associated ischemic colitis: A rare manifestation of COVID-19 infection—case report and review // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022. Vol. 10. P. 23247096211065625. DOI: 10.1177/23247096211065625. PMID: 35343847; PMCID: PMC8966066.
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19) : Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023). МЗ РФ. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 20.08.24).
8. Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Воронцова А. С. Прогнозирование риска развития протромботической готовности при инфекции Covid-19 с использованием генетического тестирования // *Анализ риска здоровью*. 2023. Т. 2. С. 130–139. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.12.

References

1. Katyukhin V. N. Consequens of Coronavirus Infection: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment Tactics. *EC Clinical and Medical Case Reports*. 2023;6(11):01–05.
2. Berenguer A., Jacques-Aviñó C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19. *Eur. J. Intern. Med.* 2021;9:34–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.08.022.
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
5. Sarsenbaeva A. S., Lazebnik L. B. Features of intestinal lesions in COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):16–22. (In Russ). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-16-22.
6. Uhlenhopp D. J., Ramachandran R., Then E. et al. COVID-19-Associated Ischemic Colitis: A Rare Manifestation of COVID-19 Infection—Case Report and Review. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096211065625. DOI: 10.1177/23247096211065625. PMID: 35343847; PMCID: PMC8966066.
7. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (covid-19) : Interim methodological recommendations. Version 18 (26.10.2023). Ministry Of Health Of The Russian Federation. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (accessed: 20.08.24). (In Russ).
8. Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Vorontsova A. S. Predicting the risk of prothrombotic readiness in Covid-19 infection using genetic testing. *Health Risk Analysis*. 2023;2:130–139. (In Russ). DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.12.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

Научная статья
УДК [616.248 : 618.17-008.8] : 612.621.31
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-61-67>

УРОВНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ
ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙА. В. БАРКОВА¹, В. И. ТРОФИМОВ¹, В. Н. КАТЮХИН²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 09.04.2024; одобрена после рецензирования 26.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Согласно клиническим рекомендациям МЗРФ 2021 г., по крайней мере 348 млн пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА). Лечение больных БА имеет объективные трудности вследствие прогрессирования обструкции и недостаточной диагностики патогенетических форм БА. Известно, что у женщин свой вклад в течение и развитие БА вносит гормональный статус, а именно женские половые гормоны, такие как эстрадиол и прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

В данной статье представлено оригинальное клиническое исследование 48 пациенток, страдающих БА легкой и средней степени тяжести с регулярным менструальным циклом, оценена связь нарастания симптомов БА с фазой менструального цикла. По результатам проведенного исследования все больные были разделены на группы с регулярной БА (РА) и предменструальной астмой (ПМА). Получено достоверное увеличение уровня эстрадиола (934,50 (405,00; 1010,25) пмоль/л) у пациенток с ПМА во второй фазе менструального цикла по отношению к группе контроля (494,00 (328,00; 487,00) пмоль/л) и группе больных с РА (694,50 (495,25; 993,00) пмоль/л). Каких-либо достоверных и значимых изменений прогестерона, пролактина, ЛГ, ФСГ выявлено не было. Выявленное снижение показателей функции внешнего дыхания у пациенток с ПМА во второй фазе менструального цикла подчеркивает и, вероятно, объясняет ухудшение симптомов БА в данной группе больных, что при возможной коррекции гормонального фона может привести к стабилизации течения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, предменструальная бронхиальная астма, эстрадиол, прогестерон, IL-1 альфа, IL-4, IL-8

Для цитирования: Баркова А. В., Трофимов В. И., Катюхин В. Н. Уровни женских половых гормонов у больных предменструальной бронхиальной астмой. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-61-67>.

* **Автор для переписки:** Баркова Александра Викторовна, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9943-4964>.

Original Article

LEVELS OF FEMALE SEX HORMONES
IN PATIENTS WITH PREMENSTRUAL
BRONCHIAL ASTHMAALEXANDRA V. BARKOVA¹,
VASILY I. TROFIMOV¹, VALERY N. KATYUKHIN²

¹Medical University «Reaviz», Saint Petersburg, Russia

²Nikolaev Hospital, Saint Petersburg, Russia

Received 09.04.2024; approved after reviewing 26.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

According to the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021, at least 348 million patients worldwide suffer from bronchial asthma (BA). The treatment of patients with BA has objective difficulties due to the progression of obstruction and insufficient diagnosis of pathogenetic forms of BA. It is known that in women, hormonal status, namely female sex hormones such as estradiol and progesterone, contributes to the course and development of BA. This article presents an original clinical study of 48 patients suffering from mild to moderate asthma with a regular menstrual cycle, and the relationship between the increase in symptoms of asthma and the phase of the menstrual cycle is estimated. According to the results of the study, all patients were divided into groups with regular asthma (RA) and premenstrual asthma (PMA). A significant increase in the level of estradiol was obtained (934.50 (405.00; 1010.25) pmol/l) in patients with PMA in the second phase of the menstrual cycle in relation to the control group (494.00 (328.00; 487.00) pmol/l) and the group of patients with RA (694.50 (495.25; 993.00) pmol/l). No significant and significant changes in progesterone, prolactin, LH, or FSH were detected. The revealed decrease in respiratory function in patients with PMA in the second phase of the menstrual cycle emphasizes and probably explains the worsening of symptoms of asthma in this group of patients, which, with possible hormonal correction, can lead to stabilization of the course of asthma.

Keywords: bronchial asthma, premenstrual bronchial asthma, estradiol, progesterone, IL-1 alpha, IL-4, IL-8

For citation: Barkova A. V., Trofimov V. I., Katyukhin V. N. Levels of female sex hormones in patients with premenstrual bronchial asthma. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):61–67. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-61-67>.

* **Corresponding author:** Alexandra V. Barkova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: avmiroshkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9943-4964>.

Введение

Бронхиальная астма (БА) — это одно из самых распространенных заболеваний дыхательной системы человека, имеющее высокую социальную значимость. БА является примером хронического воспаления органов дыхания, которое также имеет гендерные особенности.

До периода полового созревания БА более распространена и тяжелее протекает у мальчиков, но впоследствии все диаметрально меняется, поскольку эстроген и прогестерон напрямую активируют иммунные пути, усиливающие хронический воспалительный процесс, а тестостерон, наоборот, его подавляет [1–5]. Согласно данным литературы, БА у женщин характеризуется более высокими показателями заболеваемости и смертности [1]. У женщин отмечается повышенный риск госпитализации по поводу обострений заболевания [2].

В ряде случаев у женщин с БА симптомы ухудшаются в определенные фазы менструального цикла [2]. Циклическое обострение БА во время лютеиновой фазы можно объяснить повышением уровня женских половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в крови. Взаимодействия циклических изменений в уровнях стероидов эстрогена и прогестерона вызывают изменения в нейротрансмиттерах мозга и приводят к эпизодам бронхоспазма [6]. Но первоначальным патогенетическим фактором изменений в функции легких считают нарушения гормонального фона [7]. По статистике, данная особенность отмечается у 11–45% женщин с БА [1].

Поэтому для обозначения данных явлений предложены такие термины как предменструальная, менструальная, перименструальная БА [8–11]. Для базисной терапии таких форм заболевания необходимы уточнения по применению различных групп препаратов в зависимости от фаз менархе. Одним из возможных вариантов лечения может быть усиление противовоспалительной терапии именно в такие особые физиологические периоды жизни женщин, больных БА [8]. Это позволит мониторировать уровень контроля, а также реализовать персонализированный подход в назначении индивидуальной терапии каждому конкретному пациенту.

Однако точно не определены приоритеты гормональных влияний и их взаимоотношения с другими факторами (в том числе провоспалительными), которые определяют основные физиологические функции женского организма.

Материалы и методы

С целью уточнения взаимоотношений гормонального фона и состояния легких обследованы 48 женщин в возрасте от 17 до 50 лет с регулярным менструальным циклом (РМЦ), страдающих БА. Все пациентки соответствовали следующим критериям включения: 1) верифицированный

диагноз БА легкой или средней степени тяжести вне обострения (в группе пациенток с легкой степенью тяжести базисной терапии не было, из ингаляторов пациентки использовали беродуал в режиме «по требованию», в группе женщин с БА средней степени тяжести базисная терапия была представлена будесонидом в дозе 320 мкг/сутки); 2) наличие регулярного менструального цикла на протяжении последних 6 месяцев; 3) у всех обследованных исключены: а) диагноз ХОБЛ; б) острые респираторные заболевания и/или обострение БА в течение последнего месяца; в) прием оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии в течение последнего года; г) беременность или кормление ребенка. Контрольную группу составили 21 здоровых женщин также с РМЦ.

В условиях стационара проводили общеклиническое обследование, определение гормонального уровня (эстрадиол, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, кортизол), уровня IgE, С-реактивного протеина и ряда провоспалительных цитокинов (IL-1α, IL-4 и IL-8,) методом ИФА, цитологическое исследование спонтанной мокроты, контроль оксида азота (FENO) в ppb прибором nobreaph (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания), а также параметры функции внешнего дыхания (ФВД) до и после ингаляции бронхолитика вентолина. Цельную кровь забирали два раза (в первую фолликулиновую фазу на 3–5 дни менструального цикла и во вторую лютеиновую фазу на 20–22 дни менструального цикла) рано утром, натощак при условиях основного обмена.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 (IBM). Уровень значимости p принимали равным 0,05. Значения p в пределах 0,051–0,099 расценивались как статистическая значимость на уровне тенденции. Все количественные (метрические) данные были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, учитывая размеры групп; а также на однородность дисперсии с использованием критерия Левина. Использовался дисперсионный анализ. Для сравнения групп по показателям, не соответствующим критериям нормального распределения и однородности дисперсии, использовали непараметрические критерии: критерий Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вилкоксона. Кроме этого, в данной работе широко использовали корреляционный анализ.

Результаты исследования

В зависимости от течения БА на протяжении менструального цикла нами были выделены две группы пациенток. 20 женщин с ухудшением или появлением симптомов БА, таких как затруднение дыхания вплоть до удушья, усиления или появления кашля, вязкой мокроты и одышки в

предменструальный период, отнесли в группу предменструальной астмы (ПМА). 28 пациенток, которые не отмечали изменения симптомов БА на протяжении всего менструального цикла, составили группу больных с регулярной астмой (РА). Средний возраст больных был достоверно меньше в группе ПМА (26,00 (20,00; 35,00) лет) по отношению к РА (34,00 (28,00; 42,75 лет, $p < 0,05$), в контрольной группе составил 28,00 (23,50; 36,50) лет. Дебют заболевания БА в группе с ПМА был значимо ниже и составил 12,50 (4,00; 18,25) лет, тогда как в группе с РА был 24,50 (17,25; 34,25) лет ($p < 0,05$). При оценке фенотипа БА у 86,6 % пациенток был выявлен аллергический фенотип БА.

При оценке показателей воспаления, таких как лейкоциты крови, СОЭ, фибриноген, СРБ, эозинофилов крови и мокроты, оксида азота, достоверных различий выявлено не было. Все обследуемые имели нормальные значения лейкоцитов крови, СОЭ, фибриногена и СРБ. У всех пациенток был установлен эозинофильный характер воспаления мокроты (22,00% эозинофилов (17,00; 26,00)). Уровень иммуноглобулина Е был выше нормы у 1/3 больных как с РА, так и с ПМА и составил 124,50 (62,73; 361,25) и 87,35 (32,33; 185,50) МЕ/мл соответственно. При изучении IL 1 в группе с ПМА было выявлено значимое его повышение, которое составило 425,69 (180,53; 763,87) pg/ml по сравнению с группой с РА, где данный показатель был 169,16 (66,76; 449,75) pg/ml и группой контроля, где IL 1 составил 128,35 (110,48; 153,69) pg/ml ($p < 0,01$). При оценке IL 8 также выявлено его достоверное повышение как в группе с ПМА, которое было 363,85 (194,35; 726,81) pg/ml, так и в группе с РА, где оно составило 246,96 (132,37; 552,38) pg/ml по сравнению с контрольной группой, где IL 8 находился в нормальных пределах и составил 28,95 (25,79; 33,32) pg/ml ($p < 0,01$). При проведении корреляционного анализа в группе с ПМА в фолликулиновую фазу МЦ были выявлены положительные корреляционные связи между IL 1 и IL 8 ($r = 0,726$ ($p = 0,000$), а также между IL 8 и обратимостью ОФВ1 ($r = 0,453$, $p = 0,045$). В группе с РА в фолликулиновую фазу МЦ были также выявлены положительные корреляционные связи между IL 1 и IL 8 ($r = 0,928$ ($p = 0,000$), а также отрицательные связи между IL 1 и пролактином ($r = -0,413$ ($p = 0,29$) и между IL 8 и пролактином ($r = -0,431$, $p = 0,22$).

Анализируя гормональный статус пациенток изучаемых групп и здоровых женщин, мы выявили, что у пациенток обеих групп уровень эстрадиола в 1 фазе МЦ не выходил за рамки физиологических норм и составил 240,00 (149,25; 375,50) пмоль/л в группе ПМА и 219,50 (159,25; 301,50) пмоль/л у больных РА. Во 2 фазе МЦ уровень эстрадиола в группе с ПМА составил 934,50 (405,00; 1010,25) пмоль/л, что соответствовало верхней границе нормы и достоверно ($p < 0,001$)

был выше по сравнению с контрольной группой (494,00 (328,00; 487,00) пмоль/л. У женщин группы РА определен также достоверно повышенный уровень эстрадиола по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), однако его уровень был меньше по отношению к группе с ПМА и составил 694,50 (495,25; 993,00) пмоль/л (рис. 1).

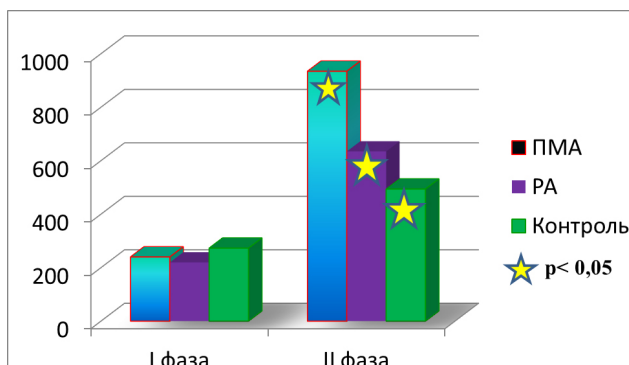


Рис. 1. Уровень эстрадиола у больных ПМА, РА и в контрольной группе

Fig. 1. Estradiol levels in PMA patients, RA patients and controls

При проведении корреляционного анализа в группе с ПМА в фолликулиновую фазу МЦ были выявлены положительные корреляционные связи между эстрадиолом и ЛГ ($r = 0,662$ ($p = 0,001$), а также между эстрадиолом и ЛГ/ФСГ ($r = 0,592$ ($p = 0,006$).

Уровни прогестерона в первой фазе МЦ в обеих изучаемых группах находились в пределах физиологических норм и практически были сравнимы. В группе ПМА его показатели составили 1,90 (1,23; 3,27) нмоль/л, в группе РА он был равен 2,00 (1,33; 3,07) нмоль/л (рис. 2), тогда как в контрольной группе составил 3,00 (2,05; 3,70) нмоль/л ($p < 0,05$).

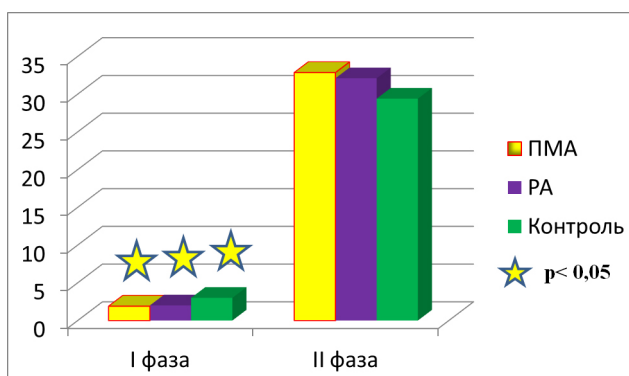


Рис. 2. Уровень прогестерона у больных ПМА, РА и в контрольной группе

Fig. 2. Progesterone levels in PMA patients, RA patients and controls

Во второй фазе МЦ достоверных различий между группами обнаружено не было: у пациенток с ПМА уровень прогестерона был равен 32,85 (11,75; 47,63) нмоль/л, у больных с РА составил 32,10 (18,25; 49,53) нмоль/л и в контрольной группе — 29,40 (20,35; 40,95) нмоль/л. При проведении корреляционного анализа в группе с ПМА в лютеиновую фазу МЦ были получены положительные связи между прогестероном и индексом Тиффно ($r = 0,447$ ($p = 0,48$), а в группе с РА отрицательные связи между прогестероном и ЛГ ($r = -0,519$ ($p = 0,005$)).

При оценке уровня пролактина достоверной разницы между изучаемыми группами и контрольной группой также получено не было. В первую фазу МЦ в группе с ПМА уровень пролактина равен 262,05 (231,00; 459,57) мМЕ/л, в группе с РА составил 241,90 (168,37; 321,83) мМЕ/л, в контрольной группе был 287,00 (218,05; 439,75) мМЕ/л. Во вторую фазу МЦ в группе с ПМА уровень пролактина был 289,15 (200,90; 394,03) мМЕ/л, в группе с РА составил 361,70 (215,45; 479,50) мМЕ/л, в контрольной группе был 359,10 (274,40; 445,85) мМЕ/л.

При анализе уровня ФСГ (рис. 3) между изучаемыми группами достоверных различий обнаружено не было как в первой, так и во второй фазах МЦ.

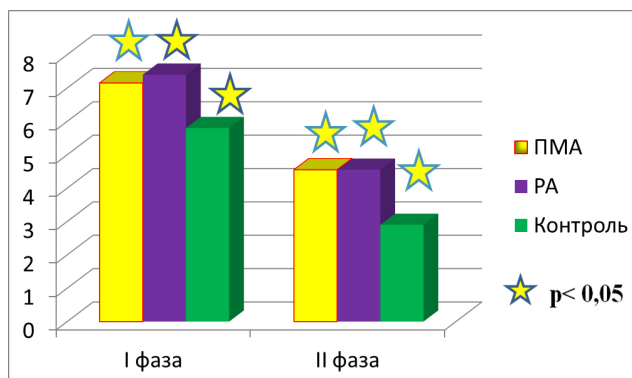


Рис. 3. Уровень ФСГ у больных ПМА, РА и в контрольной группе
Fig. 3. FSH levels in PMA patients, RA patients and controls

При сравнении показателей с группой контроля выявлены следующие достоверные различия: в первой фазе МЦ у пациенток группы ПМА уровень ФСГ составил 7,15 (5,90; 8,95) мМЕ/л, в группе с РА был 7,40 (5,93; 10,57) мМЕ/л, что достоверно было выше по отношению к контрольной группе, где уровень ФСГ составил 5,80 (4,65; 7,45) мМЕ/л ($p < 0,05$). Во второй фазе МЦ уровень ФСГ в группе с ПМА был 4,55 (3,40; 5,60) мМЕ/л, в группе с РА составил 4,55 (2,83; 6,77) мМЕ/л, что также было достоверное выше по отношению к группе контроля, где уровень ФСГ был 2,90 (2,30; 3,65) мМЕ/л ($p < 0,05$).

При изучении уровня ЛГ (рис. 4) в первой фазе МЦ между изучаемыми группами и группой контроля достоверных различий получено не было.

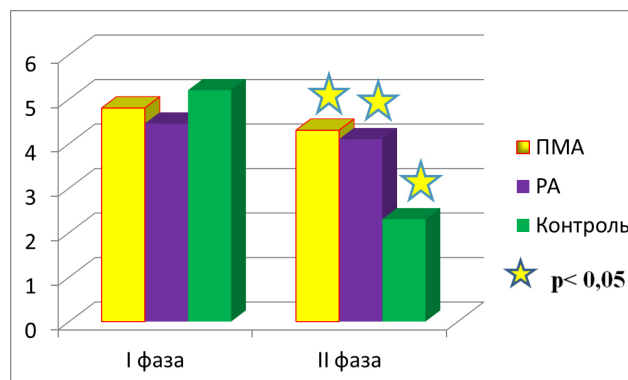


Рис. 4. Уровень ЛГ у больных ПМА, РА и в контрольной группе
Fig. 4. LH levels in PMA patients, RA patients and controls

В группе больных с ПМА уровень ЛГ составил 4,80 (3,15; 6,25) МЕ/л, в группе с РА был 4,45 (4,00; 6,80) МЕ/л, в контрольной группе был 5,20 (3,80; 6,70) МЕ/л. Тогда как во вторую фазу МЦ уровень ЛГ в группе с ПМА был 4,30 (2,05; 5,53) МЕ/л, в группе с РА составил 4,10 (1,87; 6,50) МЕ/л, что было достоверно в два раза выше по отношению к контрольной группе, где уровень ЛГ был 2,30 (1,85; 2,75) МЕ/л ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа были получены положительные связи между ЛГ и МОС 75 ($r = 0,391$), ($p = 0,044$).

При анализе отношения ЛГ/ФСГ (рис. 5) в первой фазе МЦ были получены следующие результаты: в группе пациенток с ПМА оно составило 0,54 (0,44; 0,90), в группе с РА было 0,56 (0,39; 0,81), что было достоверно меньше, чем в группе контроля, где это отношение составило 0,89 (0,85; 0,91) ($p < 0,05$).

Во второй фазе МЦ между изучаемыми группами и группой контроля достоверных различий получено не было. В группе больных с ПМА отношение ЛГ/ФСГ составило 0,83 (0,59; 1,44), в группе с РА было 0,89 (0,62; 1,23), в контрольной группе было 0,78 (0,73; 0,84).

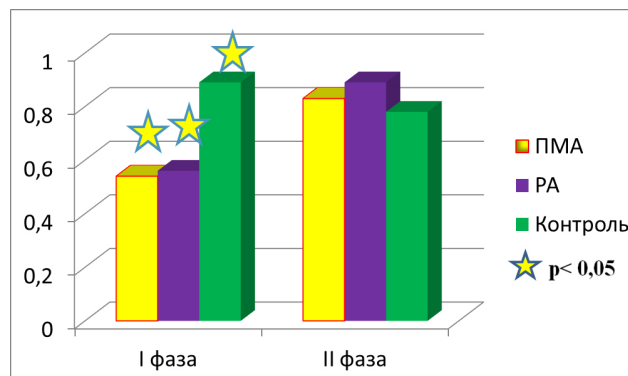


Рис. 5. Уровень ЛГ/ФСГ у больных ПМА, РА и в контрольной группе
Fig. 5. LH/FSH levels in PMA, RA patients and in the control group

При оценке уровня кортизола, который определялся в первую фазу МЦ, в обеих изучаемых группах и группе контроля отличий от пределов физиологических норм и достоверных различий между группами получено не было. У женщин группы ПМА уровень кортизола составил 301,85 (277,83; 371,93) нмоль/л, в группе с РА был 302,25 (236,55; 447,50) нмоль/л, в группе контроля составил 375,80 (260,00; 490,05) нмоль/л.

При оценке показателей ФВД (рис. 6, 7, 8, 9) в первой и второй фазах МЦ обеих исследуемых групп практически все показатели ФВД (ОФВ1, индекс Тиффно, МОС50) в первой фазе МЦ соответствовали физиологической норме, за исключением МОС75, который был умеренно снижен. В группе контроля все показатели ФВД были в пределах нормальных значений.

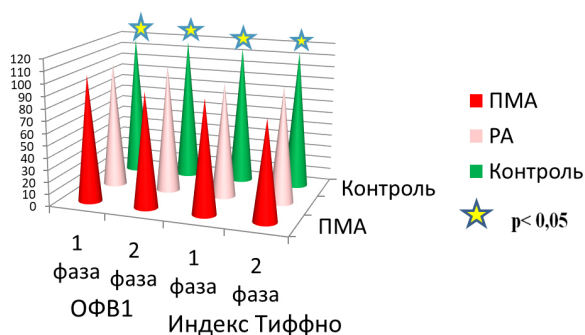


Рис. 6. Уровень ОФВ1 и индекса Тиффно у больных ПМА, РА и в контрольной группе

Fig. 6. Level of SPF1 and Tiffno index in PMA, RA patients and in the control group

Как видно из рис. 6, в группе женщин с ПМА во второй фазе МЦ ОФВ1, который в первой фазе был 104,30 (90,83; 116,43), достоверно стал ниже и составил 94,60 (84,33; 109,9) ($p < 0,05$), но оставался в пределах нормы. Тогда как в группе с РА достоверных различий этого показателя между первой и второй фазами МЦ получено не было, в первой фазе ОФВ1 составил 104,55 (98,13; 110,17), а во второй был 106,40 (99,30; 110,30).

В группе контроля ОФВ1 был достоверно выше по сравнению с группой с ПМА и РА ($p < 0,05$).

Индекс Тиффно, так же, как и ОФВ1, имел достоверную разницу в группе с ПМА между первой и второй фазами МЦ. В первой фазе МЦ он составил 93,15 (87,55; 101,33) и достоверно был снижен во второй фазе МЦ, где он стал 81,80 (78,60; 90,37) ($p < 0,05$). В группе с РА достоверной разницы между обеими фазами МЦ получено не было. В первой фазе индекс Тиффно был 95,25 (91,93; 98,63), во второй составил 96,10 (90,20; 98,20).

В контрольной группе, так же, как и показатель ОФВ1, индекс Тиффно был достоверно выше по сравнению с исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Анализируя прирост ОФВ1 через 15 мин. после ингаляции бронхолитика в группе с ПМА между пер-

вой и второй фазами МЦ, мы получили достоверное доказательство наличия бронхоспазма в предменструальный период (рис. 7).

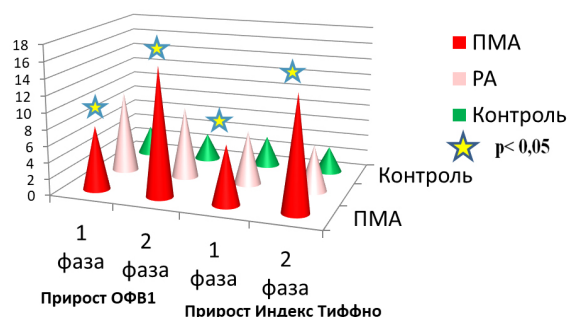


Рис. 7. Уровень обратимости ОФВ1 и индекса Тиффно у больных ПМА, РА и в контрольной группе

Fig. 7. Level of reversibility of PEF1 and Tiffno index in PMA, RA patients and in the control group

В первой фазе МЦ данный показатель был 7,80 (4,67; 14,67), тогда как во второй достоверно возрос и составил 15,65 (9,45; 22,70) ($p < 0,05$). В группе с РА прирост ОФВ1 был несколько больше в первой фазе МЦ, где он составил 10,01 (4,97; 15,25), тогда как во второй фазе МЦ был 8,78 (4,65; 12,43). По отношению к контрольной группе также получены достоверно более высокие показатели как в группе с ПМА, так и с РА ($p < 0,05$).

Прирост индекса Тиффно через 15 мин после ингаляции бронхолитика, как и прирост ОФВ1 в группе с ПМА между первой и второй фазами МЦ, достоверно увеличивался в предменструальный период. В первой фазе МЦ он составил 7,18 (2,03; 14,05) и достоверно вырос во второй фазе МЦ, где он стал 13,86 (6,27; 24,82) ($p < 0,05$). В группе с РА прирост индекса Тиффно был также несколько выше в первой фазе МЦ, где он составил 6,54 (3,29; 13,08), тогда как во второй фазе МЦ был 5,62 (3,11; 10,32). По отношению к контрольной группе данный показатель был достоверно выше как в группе с ПМА, так и с РА ($p < 0,05$).

Похожие результаты мы получили и при оценке МОС50 и МОС75 (рис. 8).

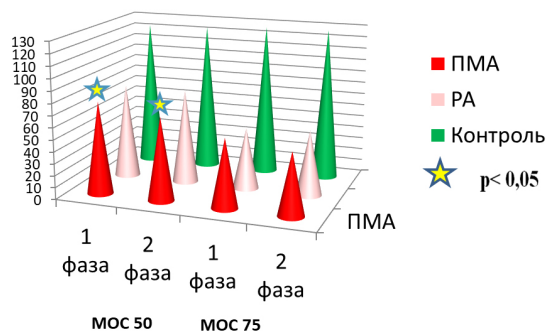


Рис. 8. Уровень МОС50 и МОС75 у больных ПМА, РА и в контрольной группе

Fig. 8. MOS50 and MOS75 levels in PMA, RA patients and controls

В группе больных ПМА в первой фазе МЦ МОС50 составил 77,70 (64,70; 92,70) и достоверно снизился во вторую фазу МЦ, где он стал 70,15 (56,77; 80,57) ($p < 0,05$). У пациенток с РА достоверной разницы между фазами МЦ получено не было, в первой фазе МОС50 составил 79,30 (66,37; 94,92) и практически такие же значения остались во второй фазе МЦ и были 79,30 (67,40; 96,50). У женщин контрольной группы МОС50 был достоверно выше по сравнению как с группой с ПМА, так и с РА ($p < 0,05$).

При оценке МОС75 достоверной разницы между фазами МЦ в обеих исследуемых группах получено не было. У пациенток ПМА МОС75 в первой фазе МЦ был 57,90 (39,23; 87,10), а во второй стал несколько меньше и составил 51,75 (30,23; 87,65). У больных РА МОС75 в первой фазе был 52,65 (40,75; 78,45), во второй составил 54,80 (42,30; 79,00). В контрольной группе данный показатель был достоверно выше по сравнению как с группой с ПМА, так и с РА ($p < 0,05$).

При изучении прироста МОС50 через 15 мин. после ингаляции бронхолитика в группе с ПМА между первой и второй фазами МЦ достоверной разницы между показателями получено не было (рис. 9).

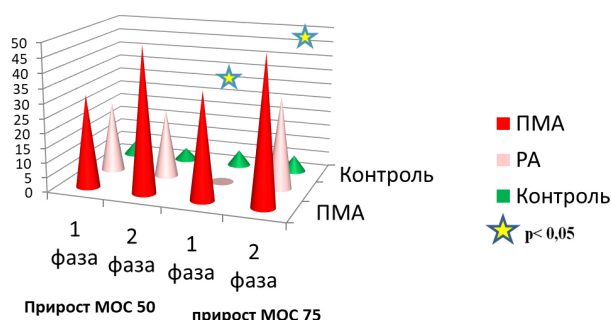


Рис. 9. Уровень обратимости МОС50 и МОС75 у больных ПМА, РА и в контрольной группе
Fig. 9. Level of reversibility of MOS50 and MOS75 in PMA, RA patients and in the control group

В первой фазе МЦ данный показатель был 31,65 (14,07; 49,60) и несколько стал выше во второй фазе МЦ, где он составил 49,48 (29,58; 65,23). В группе с РА прирост МОС50 был практически одинаков в обе фазы МЦ, в первой фазе он составил 24,28 (14,18; 60,88), во второй стал 23,39 (13,43; 55,33). Нами получены достоверно более высокие показатели как в группе с ПМА, так и с РА по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Прирост МОС75 через 15 мин. после ингаляции бронхолитика у пациенток с ПМА в первой фазе МЦ был достоверно ниже и составил 36,36 (19,62; 67,22) по сравнению со второй фазой ци-

кла, где он вырос до 49,79 (30,59; 83,11) ($p < 0,05$). У больных РА прирост МОС75 в первую фазу МЦ был 34,52 (14,04; 57,82), а во второй составил 31,46 (14,87; 59,87). У женщин контрольной группы данный показатель был достоверно ниже по сравнению как с пациентками ПМА, так и с больными РА ($p < 0,05$).

Обсуждение

Данное исследование позволило подтвердить значимость женских половых гормонов для патогенеза и клиники БА, а также оценить показатели воспаления и их возможную связь с гормональным статусом обследованных пациенток.

Практически у всех исследуемых мы обнаружили нормальные значения таких показателей системного воспаления, как лейкоциты и эозинофилы крови, СРБ и фибриноген, что соответствует фазе ремиссии на этапе обследования, однако это не соответствовало выраженной картине местного воспаления в трахеобронхиальном дереве.

Выявленное увеличение IgE практически в 3 раза в обеих группах женщин с БА свидетельствует о возможной роли аллергии в патогенезе БА у этих пациенток.

Высокие показатели провоспалительных цитокинов, таких как IL-1-альфа и IL-8, которые в 4 и в 14 раз соответственно у женщин с РМЦ, что, вероятно, свидетельствует о наличии активного хронического воспаления у пациенток с высоким (86, 6%) аллергическим фенотипом БА и практически 100%-м эозинофильным вариантом мокроты, а также связаны с гормональным фоном женщин. Так достоверное повышение IL-1-альфа и IL-8 выявлено у пациенток с вариантом предменструальной БА по сравнению с вариантом регулярной БА и группой контроля, выявлены корреляционные связи между ними и между IL-8 и обратимостью ОФВ1 в группе пациенток с предменструальным вариантом БА. Диссонанс в виде нормального уровня IL-4 на фоне высоких уровней провоспалительных цитокинов возможно объяснить отбором больных в исследование вне обострения заболевания.

Выводы

Эффективность терапии данных пациенток необходимо оценивать с учетом фаз менструального цикла. Врачам-пульмонологам или ВОП, наблюдающим таких больных, в первую очередь важно правильно собирать в том числе и гинекологический анамнез, досконально расспрашивать о приеме гормональных препаратов в течение как минимум последнего года, проводить ФВД по фазам менструального цикла и при необходимости назначения медикаментозной терапии оральными контрацептивами вести их совместно с гинекологами-эндокринологами.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Авторы статьи «Уровни женских половых гормонов у больных предменструальной бронхиальной астмой» заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.

Funding

Авторы статьи «Уровни женских половых гормонов у больных предменструальной бронхиальной астмой» заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.

Вклад авторов

Баркова А. В. — сбор и анализ материала; написание исходного текста статьи, Трофимов В. И. — научное руководство; редактирование текста, Катюхин В. Н. — редактирование текста.

Authors' contributions

Barkova A. V. — collection and analysis of the material; writing the source text of the article, Trofimov V. I. — scientific guidance; text editing, Katyukhin V. N. — text editing.

Соответствие нормам этики

Все пациенты и здоровые добровольцы, участвовавшие в данном исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Compliance with ethical principles

All patients and healthy volunteers who participated in this study gave written voluntary informed consent to this. The study was performed in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (as amended in 2013)..

Список источников

1. Белоусов А. С., Фесенко О. В., Леонова Е. А. и др. Гендерные различия механизмов воспаления и современные возможности их коррекции // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, № 20. С. 6–11. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11.
2. Jenkins C. R., Boulet L. P., Lavoie K. L. et al. Personalized treatment of asthma. P. the importance of sex and gender differences // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022. Vol. 10, no. 4. P. 963–971. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.002.
3. Carey M. A., Card J. W., Bradbury J. A. et al. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor-alpha-deficient mice // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 175. P. 126–135. DOI: 10.1164/rccm.200509-1493OC.
4. Jensen-Jarolim E., Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 610–615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x.
5. Melgert B. N., Ray A., Hylkema M. N. et al. Are there reasons why adult asthma is more common in females? // Curr. Allergy Asthma Rep. 2007. Vol. 7. P. 143–150. DOI: 10.1007/s11882-007-0012-4.
6. Eliasson O., Scherzer H. H. Recurrent respiratory failure in premenstrual asthma // Conn. Med. 1984. Vol. 48. P. 777–778. DOI: 10.1080/02770900802072729.
7. Carey M. A., Card J. W., Voltz J. W. et al. It's all about sex: Gender, lung development and lung disease // Trends Endocrinol. Metab. 2007. № 18. P. 308–313. DOI: 10.1016/j.tem.2007.08.003.
8. Chandler M. H. H., Schuldheisz S., Phillips B. A., Muse K. N. Premenstrual asthma. P. the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and β_2 -receptors // Pharmacotherapy. 1997. Vol. 17. P. 224–234. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61794-2.
9. Agrawal A. K., Shah A. Menstrual-linked asthma // J Asthma. 1997. Vol. 34. P. 539–545. DOI: 10.3109/02770909709055398.
10. Кагарлицкая В. А. Особенности течения и терапии бронхиальной астмы при нарушениях гормональной функции яичников: автореф. дис. канд. мед. наук. JL, 1991. 15 с.
11. Pauli B. D., Reid R. L., Munt P. W. et al. Influence of menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects // Am Rev Respir Dis. 1989. Vol. 140. P. 358–362. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.358.
12. Микаелян С. Т. Половые гормоны и бронхиальная астма у женщин // Успехи современного естествознания. 2007. № 6. С. 76–78..

References

1. Belousov A. S., Fesenko O. V., Leonova E. A. et al. Gender differences in the mechanisms of inflammation and modern possibilities of their correction. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(20):6–11. (In Russ). DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-20-6-11.
2. Jenkins C. R., Boulet L. P., Lavoie K. L. et al. Personalized treatment of asthma: the importance of sex and gender differences. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022;10(4):963–971. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.002.
3. Carey M. A., Card J. W., Bradbury J. A. et al. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor-alpha-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:126–135. DOI: 10.1164/rccm.200509-1493OC.
4. Jensen-Jarolim E., Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*. 2008;63:610–615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01645.x.
5. Melgert B. N., Ray A., Hylkema M. N. et al. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 143–150. DOI: 10.1007/s11882-007-0012-4.
6. Eliasson O., Scherzer H. H. Recurrent respiratory failure in premenstrual asthma. *Conn. Med.* 1984. Vol. 48. P. 777–778. DOI: 10.1080/02770900802072729.
7. Carey M. A., Card J. W., Voltz J. W. et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2007;(18):308–313. DOI: 10.1016/j.tem.2007.08.003.
8. Chandler M. H. H., Schuldheisz S., Phillips B. A., Muse K. N. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and β_2 -receptors. *Pharmacotherapy*. 1997;17:224–234. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61794-2.
9. Agrawal A. K., Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma*. 1997;34:539–545. DOI: 10.3109/02770909709055398.
10. Kagarlitskaya V. A. Features of the course and therapy of bronchial asthma in disorders of hormonal function of the ovaries: abstract of the dissertation of the Candidate of medical Sciences, L., 1991. 15 p. (In Russ).
11. Pauli B. D., Reid R. L., Munt P. W. et al. Influence of menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:358–362. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.358.
12. Mikaelyan S. T. Sex hormones and bronchial asthma in women. *Successes Of Modern Natural Science*. 2007;(6):76–78. (In Russ).

Информация об авторах

Баркова Александра Викторовна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, avmiroshkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9943-4964>; Трофимов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>; Катюхин Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней университета РЕАВИЗ, kvnspiuvek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>.

Information about authors

Alexandra V. Barkova, pulmonologist of the Pulmonology Department No. 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), avmiroshkina@yandex.ru; Vasily I. Trofimov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>; Valery N. Katyukhin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine at REAVIZ University, kvnspiuvek@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9972-0304>.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

Клинические случаи
УДК [616.928.8 : 575.174.2] : 616-009.863-07
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ С1 ИНГИБИТОРА У ПАЦИЕНТКИ С ПАТОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ MEFV, АССОЦИИРОВАННОЙ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

О. С. АНДРЕЕВА, П. Л. ЯППАРОВА,
Т. Е. ЕЛИЗАРОВА, Е. Е. БОБРОВА,
О. В. ДАНИЛЬЧЕНКО, Ж. А. МИРОНОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.03.2024; одобрена после рецензирования 18.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Наследственный ангиоотек (НАО) относится к орфанным заболеваниям, вызывающим потенциально жизнеугрожающие отеки различных локализаций, и остается серьезной проблемой как в педиатрии, так и во взрослой клинической практике, часто скрываясь под масками других заболеваний. Особую сложность представляет диагностика НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора. Целью данной публикации является демонстрация уникального клинического случая сочетания НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора у пациентки молодого возраста с наличием патогенной мутации в гене MEFV, ассоциированной с семейной средиземноморской лихорадкой. Тяжелые абдоминальные атаки длительное время рассматривались в рамках терапевтической патологии (гастроэнтерит, гастрит, семейная средиземноморская лихорадка), острых хирургических и гинекологических заболеваний, что привело к поздней верификации диагноза НАО. НАО требует своевременной диагностики, устранения факторов, провоцирующих обострения заболевания и безотлагательного назначения терапии, что значительно улучшает качество жизни пациентов и позволяет избежать летальные исходы.

Ключевые слова: диагностика, абдоминальный болевой синдром, наследственный ангиоотек, нормальный уровень С-1 ингибитора, икатибант, семейная средиземноморская лихорадка

Для цитирования: Андреева О. С., Яппарова П. Л., Елизарова Т. Е., Боброва Е. Е., Данильченко О. В., Миронова Ж. А. Трудности диагностики наследственного ангиотека с нормальным уровнем С1 ингибитора у пациентки с патогенной мутацией в гене MEFV, ассоциированной с семейной средиземноморской лихорадкой. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(2):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>.

* **Автор для переписки:** Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o_s_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>.

Clinical Cases

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) WITH NORMAL C1 INHIBITOR LEVELS IN A PATIENT WITH A PATHOGENIC MUTATION IN THE MEFV GENE ASSOCIATED WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

OLGA S. ANDREEVA, POLINA L. YAPPAROVA,
TAT'YANA E. ELIZAROVA, OLGA V. DANILCHENKO,
ELENA E. BOBROVA, ZHANNA A. MIRONOVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 27.03.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

Hereditary angioedema (HAE) is an orphan disease that causes potentially life-threatening edema in various locations and remains serious problem in both pediatrics and adult clinical practice often disguised as various diseases. The HAE diagnosis with normal C1 inhibitor activity is particularly difficult. The purpose of this publication is to demonstrate unique clinical case of HAE with normal C1 inhibitor activity in young patient with a pathogenic mutation in the MEFV gene, which is associated with familial Mediterranean fever. Severe abdominal attacks in this patient have been regarded for a long time as a part of therapeutic pathology (gastroenteritis, gastritis, Familial Mediterranean fever), acute surgical and gynecological diseases, which led to late diagnosis verification. The HAE requires timely diagnosis, elimination of factors that provoke exacerbations and an immediate therapy administration, that significantly improves life quality of patients and helps prevent death.

Keywords: diagnosis, abdominal pain syndrome, normal C1 inhibitor activity, hereditary angioedema, icatibant, familial mediterranean fever

For citation: Andreeva O. S., Yapparova P. L., Elizarova T. E., Danil'chenko O. V., Bobrova E. E., Mironova Zh. A. Difficulties in diagnosing Hereditary angioedema (HAE). *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):68–76. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-68-76>.

* **Corresponding author:** Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: o_s_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>.

Введение

Наследственный ангиоотек (НАО) является орфанным жизнеугрожающим заболеванием. Эта патология относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений. НАО разделяется на НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО 1 и 2 типов, НАО-1/2) и НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора (НАО-нС1-ИНГ). Встречаемость НАО составляет 1:10000 – 1:50000. Распространенность НАО с нормальным уровнем С1 ингибитора точно не известна [1], этот вариант встречается не чаще 10–20% от всех НАО [2]. Для НАО-1/2 характерна мутация гена *SERPINC1*, кодирующего белок С1-ингибитор, при этом возникает либо количественный дефицит С1-ингибитора (НАО-1), либо функциональная неполноценность С1-ингибитора (НАО-2) [3]. Наследование НАО-1/2 в большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу [4]. Для НАО-нС1-ИНГ также характерен аутосомно-доминантный тип наследования, описаны различные мутации в генах: фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 и другие [5]. У ряда пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора мутаций генов не выявляют [1]. В механизме развития ангиоотеков ведущая роль отводится активации свертывающей системы (контактной активации посредством фактора XII) и каллекреин-кининовой системы через повышение сосудистой проницаемости вследствие образования брадикинина [4]. При малоизученном НАО-нС1-ИНГ также предполагается роль усиленной продукции брадикинина. Описаны эстроген-зависимые ангиоотеки при НАО-нС1-ИНГ. Повышенные уровни эстрогенов (беременность, прием контрацептивов) при НАО-нС1-ИНГ увеличивают уровень активированного фактора XII, способствующего образованию брадикинина [6].

Клинически НАО проявляется рецидивирующими ангиотеками различной локализации, в том числе ларингеальными и абдоминальными атаками без крапивницы [3]. Среди пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора преобладают женщины, у которых чаще наблюдаются отеки лица, отмечаются также ларингеальные (отек гортани) и абдоминальные атаки [7]. Острые приступы НАО возникают спонтанно или под воздействием триггеров: стресс, травма (около 50% случаев), различные хирургические вмешательства, вирусные инфекции, воздействие холода, прием некоторых препаратов (эстрогенсодержащие оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, ингибиторы АПФ) [3, 6]. Отеки медленно нарастают, их средняя продолжительность до 2–4 суток. Большинство острых случаев НАО разрешаются в течение 1–2 дней [6]. В лечении брадикининовых ангиоотеков малозффективны глюкокортикостероиды (ГКС) и антигистаминные препараты.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является аутовоспалительным заболеванием и представляет собой наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [8]. В мире зарегистрировано более 100 тыс. пациентов с ССЛ. Наиболее часто ССЛ встречается среди четырех этносов средиземноморского бассейна: еврей-сефарды, арабы, турки, армяне [8]. Однако из-за массового перемещения населения из эндемичных районов в настоящее время отмечается рост численности пациентов в Европе, Северной Америке, Японии [9,10]. Считается, что этиологическим фактором ССЛ выступает мутация гена *MEFV*, локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом. Ген *MEFV* кодирует белок пирин [10]. Пирин принимает участие в регуляции экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1, обеспечивает снижение воспалительного ответа. Мутации гена *MEFV* приводят к синтезу дефектных молекул пирина. Клинические проявления включают преимущественно спонтанные эпизоды нейтрофильного воспаления в брюшной полости и других местах [8, 9].

ССЛ характеризуется рецидивирующими стереотипными кратковременными воспалительными атаками, которые проходят спонтанно в течение 1–4 дней и не оставляют каких-либо последствий. Начиная с детства, у пациентов наблюдаются самостоятельно разрешающиеся приступы лихорадки, сильные боли в животе, груди или суставах с системной воспалительной реакцией, повышение острофазовых показателей (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, СОЭ, СРБ) [8]. Периодичность не является строгой, у нелеченых пациентов эпизоды лихорадки могут возникать от одного раза в неделю до одного раза в три-четыре месяца и более [11]. Идентифицировано несколько триггеров: стрессовые события, воздействие холода, менструальный цикл в пубертатном и постпубертатном возрасте [12,13]. В клинической картине воспалительной атаки лихорадка и перитонит являются наиболее распространенными проявлениями. Лихорадка обычно начинается внезапно, резко возрастает в течение нескольких часов и спонтанно проходит в тот же день. Перитонеальные симптомы начинаются локально и быстро распространяются по всему животу. Несмотря на выраженность симптоматики, все признаки перитонита полностью проходят без последствий в течение 24–72 часов, хотя иногда наблюдается развитие спаечной болезни [8]. Суставной синдром проявляется как внезапно возникающая болезненность, припухлость суставов, затрагивающая один или два крупных сустава нижних конечностей [11].

Клинический случай

Сочетания двух редких заболеваний НАО-нС1-ИНГ и ССЛ не встречалось в нашей клинической практике, да и в доступной нам литературе подоб-

ных описаний мы не нашли. В то же время у пациентов с НАО могут быть сопутствующие нозологии, которые «отвлекают» практикующих врачей от постановки основного заболевания.

Пациентка П., 18 лет, студентка колледжа, русская, жительница Санкт-Петербурге, находилась на стационарном обследовании и лечении в клинике НИИ ревматологии и аллергологии (НИИ РпА) ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Из перенесенных заболеваний: детские инфекции (ветряная оспа, скарлатина), частые ОРВИ, ангины, гаймориты, циститы. Эпидемиологический и аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена, со стороны отца — по сахарному диабету 2 типа, раку желудка; со стороны матери — по ревматологической патологии (СКВ, ревматоидный артрит). У бабушки по материнской линии отмечались ангиоотеки неясной этиологии с дебютом в 40-летнем возрасте. Пациентка курит вейпы в течение 2 лет. Гинекологический анамнез: менструации с 11 лет, установились сразу, регулярные, безболезненные, по 5–6 дней, цикл 29 дней. Беременностей 0. Гинекологические заболевания: перенесла апоплексию яичника. Новую коронавирусную инфекцию не переносила, не прививалась. При поступлении предъявляла жалобы на спонтанные отеки языка, губ, глотки, без зуда, не купирующиеся приемом цетиризина, а также на рецидивирующие приступы диффузных схваткообразных болей в животе высокой интенсивности, сопровождающихся рвотой, приносящей незначительное облегчение. Подобные эпизоды болей в животе длительностью более суток, возникали и купировались спонтанно, развивались в последние месяцы перед госпитализацией с частотой 1 раз в 14 дней; иногда сопровождались снижением АД, обмороками.

Впервые абдоминальный болевой синдром развивался в 15-летнем возрасте, послужил поводом для госпитализации. Боли сопровождались лихорадкой в течение двух дней, изменений в гемограмме не отмечалось. При диагностической лапароскопии выявлена апоплексия правого яичника.

В последующем у пациентки рецидивировали абдоминальные атаки. Частота атак нарастала с периодичностью от 1 раза в 6 месяцев до 2 недель. Пациентка многократно госпитализирована в различные стационары города с диагнозом: «острый живот», предполагались различные диагнозы: острая хирургическая и гинекологическая патологии, острый гастроэнтерит.

Выполнялись повторные инструментальные исследования (ФГДС, УЗИ ОБП, КТ ОБП), лапароскопические вмешательства. При обследовании выявлены очаги инфекции (хронический тонзиллит, получала бициллинопрофилактику, выявлены антитела к вирусам герпеса (ВЭБ, герпес 6 типа), патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, НР не ассоциированный).

Проводились курсы симптоматической терапии, включая антибиотики. Абдоминальные атаки сопровождались тошнотой, многократной рвотой, иногда повышением температуры тела до фебрильного цифра (37,7 °C), острофазовыми изменениями в гемограмме (повышение уровня лейкоцитов до $22,4 \times 10^9/\text{л}$, СРБ до 3 норм). По данным УЗИ ОБП и КТ ОБП, малого таза выявлялись выпоты в брюшную полость и малый таз (объемом 500 — 1000 мл). Однократно на высоте атаки по данным КТ ОБП наряду с асцитом было описано утолщение стенки тонкой кишки.

В связи с гинекологической патологией (апоплексия яичника в анамнезе) пациентка все это время наблюдалась у гинеколога по месту жительства и принимала постоянную терапию эстрогенсодержащим препаратом «Джес плюс» более 2 лет. Следует отметить, что после назначения данного препарата приступы абдоминальных болей участились и стали носить регулярный характер.

За год до поступления в нашу клинику у пациентки дебютировали периферические ангиоотеки без крапивницы, по поводу которых назначались высокие дозы антигистаминных препаратов, системные ГКС (дексаметазон) без значимого клинического эффекта. Консультирована ревматологом. Выполнено иммунологическое обследование: антитела к дсДНК, С4, СН50 в норме, небольшое повышение С3. Была выявлена мутация в гене MEFV pK695R. Установлен диагноз «Семейная средиземноморская лихорадка». В связи с предполагаемым диагнозом семейной средиземноморской лихорадки у данной пациентки была инициирована терапия колхицином. На фоне колхицина частота приступов и их продолжительность увеличилась, но интенсивность несколько снизилась. Болевой абдоминальный синдром рецидивировал без лихорадки и увеличения острофазовых показателей. В связи с появившейся диареей доза колхицина была снижена. В один из приступов вводилась Анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина-1 β) №3 в течение трех дней, на фоне чего было отмечено некоторое снижение продолжительности приступов до суток без изменения их частоты. В связи с нетипичным течением, неэффективностью колхицина было высказано сомнение о роли ССЛ в развитии абдоминального синдрома, колхицин был отменен. На амбулаторном этапе однократно на высоте атаки проводилось обследование на количество и активность С1 ингибитора, отклонений от нормы не выявлено.

Таким образом, абдоминальный болевой синдром с многократной рвотой в последние месяцы перед госпитализацией в нашу клинику наблюдался регулярно уже с периодичностью 1 раз в 2 недели. Также за 2023 г. суммарно у пациентки развилось около 8 эпизодов ангиоотечков области лица.

При поступлении по данным объективного осмотра (вне приступа абдоминальных болей):

состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, температура тела в пределах норм. По органам и системам без отклонений. Гемодинамически стабильна.

При лабораторном обследовании: данные клинического и биохимического анализов крови в пределах референсных значений. В общем анализе мочи: белок — 0,047 г/л. Анализ мочи на суточную протеинурию, легкие капша и лямбда цепи иммуноглобулинов — в пределах нормы. Копрограмма — без патологии. Уровень фибриногена — 3,39 г/л (норма). Иммуноглобулины: IgE — 216,0 МЕ/мл (0,0 — 165,0). Уровни IgA, IgM, IgG, ЦИК, CH50, C3, C4, количественная и функциональная оценка C1-ингибитора, РФ, АНЦА в пределах референсных значений. Уровень АНФ — 320, иммуноблот антинуклеарных антител — без патологии. Онкомаркеры: NSE — 6,3 мкг/л (0,0 — 18,3), СА-15-3 — 4,1 Е/мл (0,0 — 31,3), СА-19-9 — 15,3 Е/мл (0,0 — 35,0), АФП — 1,50 нг/мл (0,00 — 9,00), РЭА — 0,4 нг/мл (0,0 — 10,0). Обращало на себя внимание повышение уровня СА-125 — 63,7 Е/мл (0,0 — 35,0). Выявлены антитела к лямблиям 1:100, антитела к другим гельминтам и простейшим — отрицательные. Умеренный рост *Staphylococcus aureus* при посеве отделяемого из носа, умеренный рост *Streptococcus mitis*/*Streptococcus oralis* при посеве отделяемого из зева. Титр антистрептолизина «О» составил 314 IU/mL. Обнаружены токсины А и В *Clostridium difficile* в кале.

Учитывая нормальные показатели системы комплемента, в том числе C1-ингибитора, наличие отягощенной наследственности по ангиоотекам, было сделано предположение о наличии у пациентки НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора. Консультирована аллергологом. Отменен препарат «Джес плюс» в связи с вероятностью развития ангиоотеков из-за приема эстрогенсодержащих препаратов.

По причине повышения уровня СА-125 до 63,7 Е/мл (норма 0,0 до 35,0 Е/мл) пациентка была консультирована гинекологом. Выполнено УЗИ малого таза — без патологии. Также был лабораторно оценен уровень онкомаркера HE 4, рассчитан индекс Roma — без отклонений от нормы. Был определен уровень СА-125 через неделю от первого забора, который составил 21,3 Е/мл (норма). Таким образом, повышение СА-125 расценено как (неспецифическое на фоне патологии ЖКТ).

В качестве лечения клостридиальной инфекции была инициирована терапия Метронидазолом по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

В клинике пациентка наблюдалась также психотерапевтом, проводились беседы о важности здорового образа жизни, в том числе прекращения курения, использования вейпов.

В первый день терапии Метронидазолом (время совпало с предполагаемой очередной атакой НАО) к вечеру пациентка стала отмечать тошноту с после-

дующим присоединением диффузных интенсивных болей в животе, трехкратной рвоты. Внутримышечное введение дротаверина — без эффекта. Консультирована хирургом, гинекологом — острой патологии не выявлено. Экстренно выполнено УЗИ ОБП, УЗИ органов малого таза: выявлено минимальное количество свободной жидкости. Лабораторные данные — в пределах референсных значений (лейкоциты, СРБ, СОЭ). На фоне введения спазмолитиков болевой синдром частично был купирован. Через 12 часов пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде усиления абдоминального болевого синдрома, сопровождающегося многократной рвотой. Экстренно выполнено контрольное УЗИ брюшной полости с осмотром кишечника: в эпигастриальной области стенки тонкой кишки были утолщены до 0,7–0,8 см (норма до 0,2 см) за счет слизисто-подслизистого слоя, мышечный слой не утолщен. Петли тонкой кишки расширены, без признаков маятникообразной перистальтики, наружный диаметр тонкой кишки 2,2 см. Ободочная кишка: восходящий отдел — стенки 0,2 см, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Просвет кишки расширен. Наружный диаметр 3,8 см. Нисходящий отдел — стенки не утолщены (0,17–0,18 см), слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Свободная жидкость: под правой долей печени до 1,0 см; у угла правой доли печени 3,0 см; над мочевым пузырем до 10 см; межпетельно — тонкие полоски; по левому фланку толщиной до 2,0 см; по правому фланку толщиной до 2,0 см. Паракишечные изменения не выявлены. Признаков стенотических изменений не выявлено (рис. 1, 2).

В связи с предполагаемым генезом абдоминального болевого синдрома в рамках НАО по жизненным показаниям был введен препарат Икатибант (селективный конкурентный антагонист рецепторов брадикинина типа 2) 30 мг подкожно с положительным эффектом в виде полного купирования болевого синдрома, а также диспептического синдрома через 20 мин. после инъекции. Также в рамках лечения НАО выполнено переливание свежзамороженной плазмы крови.

На следующие сутки пациентка в удовлетворительном состоянии. При пальпации живота отмечалась остаточная невыраженная болезненность в околопупочной области. При УЗИ кишечника в динамике: петли тонкой кишки до 0,13–0,2 см, просвет в пределах нормы, без признаков маятникообразной перистальтики. Ободочная кишка: восходящий отдел — стенки 0,2 см, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Просвет не расширен. Нисходящий отдел — стенки не утолщены, слоистость сохранена, экзогенность средняя, гаустрация выражена. Свободная жидкость: над мочевым пузырем до 6 см. Паракишечные изменения не выявлены. Отмечалась положительная динамика (рис. 3, 4).

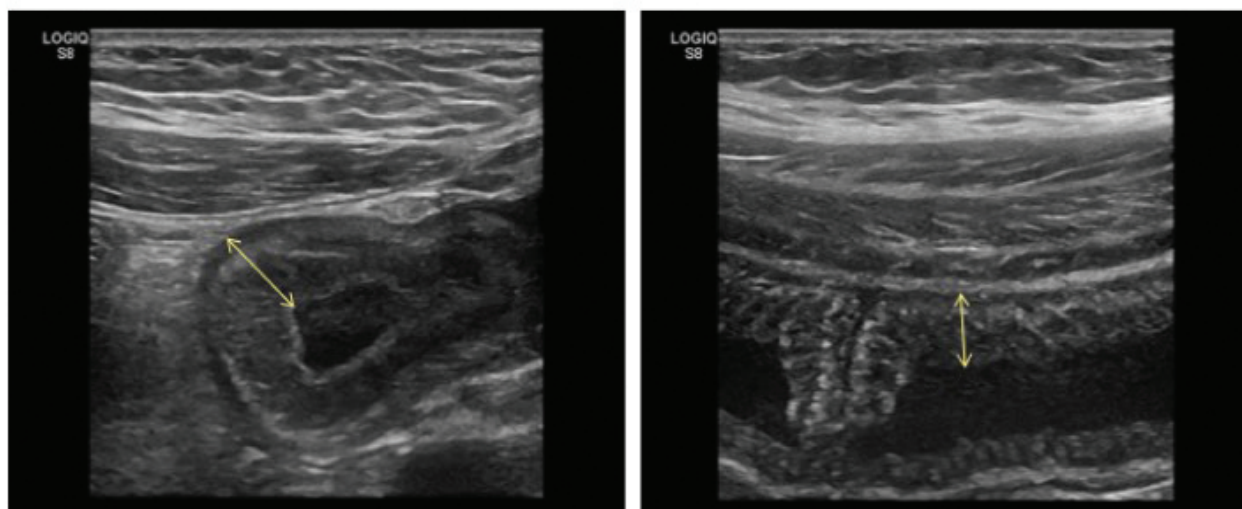


Рис. 1, рис. 2. УЗИ-картина тонкой кишки на фоне атаки
Fig.1, fig. 2. USI picture of the small intestine against the background of the attack

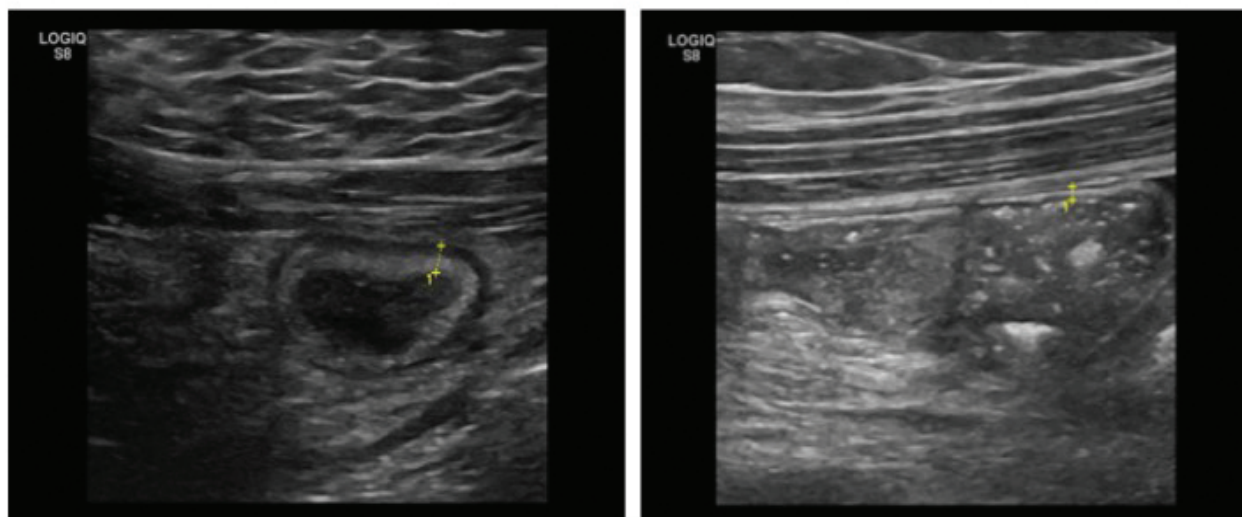


Рис. 3, рис. 4. УЗИ-картина тонкой кишки через сутки после введения Икатибанта
Fig.3, fig. 4. USI picture of the small intestine one day after Icatibant administration

При контроле УЗИ кишечника на 5-е сутки после приступа: стенки кишечника не изменены, не утолщены во всех осмотренных отделах. Вариант нормы.

При молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена SERPING1 не обнаружено. Исследование патогенных мутаций других генов не проводилось в связи с отсутствием возможности определения в период обследования по бесплатным программам.

Таким образом, основным заключительным диагнозом являлся: НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора (клинически и инструментально), по данным опросника — AE-QoL — 48,5, с абдоминальными атаками и периферическими АО. Абдоминальная атака от 27.02.2024 г. (купирована икатибантом).

Сопутствующий диагноз: патогенная мутация в гене MEFV pK695R. Хронический гастродуоденит, вне обострения. Клостридиальная инфекция C1. Difficile (токсины A + B обнаружены в кале от

22.02.24 г.), легкое течение. Хронический тонзиллит, вне обострения. Персистирующая герпетическая инфекция (IgG к ВЭБ, герпес 6 типа), вне обострения.

Нашей пациентке при выписке для долгосрочной профилактики был назначен препарат Даназол. На фоне терапии Даназолом более 3 месяцев после выписки из стационара абдоминальных атак и периферических ангиоотечков не отмечалось.

Пациентка была внесена в региональный регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ, ей выдан паспорт пациента с НАО, поставлена на диспансерный учет аллерголога-иммунолога, запланировано регулярное получение средств для купирования приступов и средств профилактики.

Обсуждение

Учитывая рецидивирующие тяжелые абдоминальные атаки, появление периферических и внутренних отеков,отягощенную наследственность по ангиоотекам, усугубление симптоматики на

фоне приема эстрогенсодержащих КОК, нормальные уровни С4 и С1-ингибитора, отсутствие мутаций гена SERPING1, анамнестически доказанное отсутствие эффекта от терапии системными ГКС и антигистаминными препаратами, полный регресс клинических и инструментальных проявлений абдоминальной атаки на фоне терапии Икатибантом у пациентки был диагностирован НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.

Наличие характерной для ССЛ патогенной мутации гена MEFV pK695R, несомненно, затрудняло своевременную диагностику НАО. Полученные доказательства роли НАО в генезе абдоминальных атак, отсутствие корреляции приступа с воспалительными изменениями крови (повторно на высоте атаки — СРБ, СОЭ в норме), нормальный показатель интерлейкина 18 (семейство ИЛ-1) и незначимое повышение сывороточного кальпротектина (S100 A8/A9) до 3,37 мкг/мл (<2,90) на высоте приступа делало диагноз аутовоспалительного заболевания семейной средиземноморской лихорадки маловероятным. Кроме этого, у пациентки не выявлены АТ к дсДНК (NcX) класса IgG и анти-нуклеарные антитела (иммуноблот).

Наличие эпизодов лихорадки, не всегда сопровождающих абдоминальные атаки, также затрудняло диагностику. У пациентки выявлены очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, герпетическая инфекция), а также инфекция ЖКТ

(клостридиальная инфекция). В нашем клиническом случае у пациентки преобладали абдоминальные атаки, периферические ангиоотеки не совпадали с болевым синдромом в животе. Триггерами НАО выступали: оральные эстрогенсодержащие контрацептивы, инфекции: стрептококковая, герпетическая. Пациентка молодого возраста несколько месяцев на догоспитальном этапе расценивалась как страдающая ССЛ в связи с выявлением генетического маркера MEFVpK695R и наличием клинических симптомов, а именно выпотов в брюшную полость, малый таз, эпизодов лихорадки, характерной длительностью приступов.

Данный клинический случай показал сложности диагностики НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора. Лишь возможность фиксации АО инструментальными методами (УЗИ кишечника) в сопоставлении с типичной клинической картиной и анамнестическими данными позволили установить правильный диагноз. Метод УЗИ доступен в поликлинической практике. Исследование редких генетических мутаций НАО-нС1-ИНГ (генов: плазминогена, XII фактора свертывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6) в настоящее время по ОМС не доступно. Поэтому диагноз поставлен с учетом диагностических критериев без генетического подтверждения, указанных в табл. 1.

Рекомендации для практического применения

В настоящее время существуют следующие диагностические критерии НАО:

Таблица 1
Диагностические критерии НАО [14]
Table 1
Diagnostic criteria for HAE [14]

Критерии диагностики	НАО с дефицитом С1-ингибитора	НАО с нормальным уровнем С1-Ингибитора
Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	≥1 критерия: • Рецидивирующие периферические АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей Дополнительный критерий: семейный анамнез и диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности и ≥ 1 критерия: • диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности при повторном исследовании • выявление патогенной мутации в гене SERPING1	≥1 критерия: • Рецидивирующие периферические АО • Рецидивирующие абдоминальные атаки • АО верхних дыхательных путей Дополнительный критерий: семейный анамнез и уровень С1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо. и ≥ 1 критерия: • наличие семейного анамнеза заболевания (симптомы более чем у 2-х членов семьи) • выявление патогенной мутации в одном из генов: плазминогена, XII фактора свертывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена-1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6

Большую роль в патогенезе НАО играют очаги инфекции, прием эстрогенсодержащих препаратов, вредные привычки (курение), психоэмоциональные факторы, патология ЖКТ. Выявление всех триггеров и их возможное устранение играет важную роль в профилактике и лечении НАО. Пациенту с НАО необходимо четко знать обо всех триггерах своего заболевания с целью максимального ограничения их воздействия для профилактики приступов. Также не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов в связи с риском возникновения жизнеугрожающих отеков. У 80% пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приема эстрогенов (включая комбинированные препараты). В нашем клиническом случае пациентка получала на амбулаторном этапе препараты, содержащие эстрогены, более 1 года, и они были отменены при госпитализации. Пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций. Особо важна вакцинация от гепатита В для снижения риска заражения в результате трансмиссии с препаратами крови (в особенности свежемороженой плазмы) [14].

Стресс может являться триггером атак НАО, в то же время НАО провоцирует тревожное состояние пациентки. НАО, как потенциально инвалидизирующее заболевание, может существенно влиять на различные аспекты качества жизни пациента, в частности, эмоциональное состояние, карьеру и получение образования, а также на его решение относительно рождения детей. Своевременная осведомленность пациента о своем заболевании, обеспечение препаратами для купирования приступов НАО и профилактики атак, несомненно, улучшит психоэмоциональное состояние пациентки. Рекомендуем консультацию психотерапевта данной категории пациентов. Необходимы беседы с пациентами о важности здорового образа жизни.

Пациентам с НАО требуется предоставление как препаратов долгосрочной, краткосрочной профилактики, так и препаратов для купирования НАО. У всех пациентов с тяжелыми симптомами НАО на каждом визите, но не реже одного раза в год, следует рассматривать целесообразность проведения индивидуально подобранной длительной профилактической терапии. При этом необходимо принимать во внимание такие факторы, как активность заболевания, частота приступов, качество жизни пациента, доступность медицинской помощи, невозможность достижения контроля заболевания при лечении «по требованию» и предпочтения пациента. Следует регулярно проводить оценку эффективности и безопасности долгосрочной профилактической терапии. Дозы и/или интервал между введениями препаратов должны подбираться в зависимости от клинического ответа [14].

В случае urgentных приступов необходимо иметь в наличии средства для терапии «по требованию». Для купирования приступов НАО применяют: икатибант; ингибитор С1-эстеразы человека; свежемороженную плазму (при отсутствии других средств).

Для долгосрочной профилактики прорывных атак используют по показаниям один из следующих препаратов: ланаделумаб (генно-инженерный биологический препарат, ингибирующий протеолитическую активность активированного калликрейна в плазме); ингибитор С1-эстеразы человека; Даназол (синтетический андроген); транексамовая кислота (Ингибитор фибринолиза); прогестагены (дезогестрел, линэстренол).

Необходимо помнить о проведении краткосрочной профилактики (например, при планировании оперативных вмешательств, стоматологических манипуляций и др.) пациентам с НАО. Краткосрочная профилактика включает применение ингибитора С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2-х лет); Даназола; свежемороженой плазмы (при отсутствии других средств).

Нашей пациентке при выписке для долгосрочной профилактики был назначен препарат Даназол. На фоне терапии Даназолом в течение более 3-х месяцев абдоминальных атак и периферических ангиоотечков не отмечалось.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента») пациенты (включая пациентов без клинических проявлений) должны быть обеспечены препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента на руках всегда должны быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека. При использовании препаратов пациент должен быть им вновь обеспечен.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай показал сложности диагностики редкого варианта наследственного ангиоотека с нормальным уровнем С1-ингибитора. Большое значение имеет раннее выявление этих пациентов в связи с возможностью развития потенциально жизнеугрожающих отеков. Тяжелые абдоминальные атаки

у таких пациентов длительное время могут расцениваться в рамках других патологий, в том числе острых хирургических, гинекологических заболеваний. При отсутствии возможности проведения генетического исследования возможна постановка диагноза критерияльно. Правильная трактовка генеза симптомов и выявление сочетанной патологии крайне важны для определения последующей тактики лечения и обеспечения пациентов необходимым объемом медицинской помощи.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

- Maurer M., Magerl M., Betschel S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2022. Vol. 15, no. 3. P. 100627. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100627
- Zuraw B. L., Bork K., Binkley K. E. et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33, Suppl. 1. P. S145–56. DOI: 10.2500/app.2012.33.3627.
- Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A. B. et al. The genetics of hereditary angioedema: A review // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, no. 9. P. 2023. DOI: 10.3390/jcm10092023.
- Levi M., Cohn D. M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res Pract Thromb Haemost.* 2018. Vol. 3, no. 1. P. 38–43. DOI: 10.1002/rth2.12175.
- Drouet C., López-Lera A., Ghannam A. et al. SERPING1 variants and C1-INH biological function: A close relationship with C1-INH-HAE // *Front Allergy.* 2022. Vol. 3. P. 835503. DOI: 10.3389/falgy.2022.835503
- Sinnathamby E. S., Issa P. P., Roberts L. et al. Kaye hereditary angioedema: Diagnosis, clinical implications, and pathophysiology // *AdvTher.* 2023. Vol. 40, no. 3. P. 814–82. DOI: 10.1007/s12325-022-02401-0.
- Емельянов А. В., Лешенкова Е. В., Каменева Г. А. Диагностика и лечение наследственного ангиотека с нормальным уровнем С1-ингибитора // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92, № 12. P. 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению Семейной средиземноморской лихорадки. 2021 / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Ассоциация детских ревматологов, Ассоциация медицинских генетиков. URL: https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B_2021.pdf (дата обращения: 20.08.24).
- Tufan A., Lachmann H. J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review // *Turk J Med Sci.* 2020. Vol. 50, no. 7. P. 1591–1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11
- Mansueto P., Seidita A., Chiavetta M. et al. Familial Mediterranean fever and diet: A Narrative Review of the Scientific Literature. *Nutrients.* 2022;14(15):3216. DOI: 10.3390/nu14153216.
- Kucuk A., Gezer I. A., Ucar R., Karahan A. Y. Familial mediterranean fever // *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014. Vol. 57, no. 3. P. 97–104. DOI: 10.14712/18059694.2014.47.
- Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S. et al. An update on familial mediterranean fever // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, no. 11. P. 9584. DOI: 10.3390/ijms24119584.
- Parlar K., Ates M. B., Onal M. E. et al. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? // *Intern Emerg Med.* 2024. Vol. 19, no. 4. P. 1007–1013. DOI: 10.1007/s11739-024-03576-w.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению Наследственного ангиотека. 2022 / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская Ассоциация аллергологов и Клинических иммунологов, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов, Союз Педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf (дата обращения: 20.08.24).
- Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В. А. Бадокина. М.: Литтерра, 2014. 592 с.

References

- Maurer M., Magerl M., Betschel S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100627. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100627.
- Zuraw B. L., Bork K., Binkley K. E. et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl. 1):S145–56. DOI: 10.2500/app.2012.33.3627.
- Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A. B. et al. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med.* 2021;10(9):2023. DOI: 10.3390/jcm10092023.
- Levi M., Cohn D. M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):38–43. DOI: 10.1002/rth2.12175.
- Drouet C., López-Lera A., Ghannam A. et al. SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE. *Front Allergy.* 2022;3:835503. DOI: 10.3389/falgy.2022.835503.
- Sinnathamby E. S., Issa P. P., Roberts L. et al. Kaye Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *AdvTher.* 2023;40(3):814–82. DOI: 10.1007/s12325-022-02401-0.
- Emelyanov A. B., Leshenkova E. V., Kameneva G. A. Diagnostics and treatment of hereditary angioedema with normal levels of C1-inhibitor. *Therapeutic archive.* 2020;92(12):86–90. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447.
- Clinical guidelines for the diagnosis and Treatment of Familial Mediterranean fever. 2021 / Ministry of Health of the Russian Federation, Association of pediatric rheumatologists, Association of medical geneticists. Medical Geneticists. URL: https://aspirre-russia.ru/upload/medialibrary/52d/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A1%D0%A1%D0%9B_2021.pdf (дата обращения: 20.08.24). (In Russ.).
- Tufan A., Lachmann H. J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020;50(7):1591–1610. DOI: 10.3906/sag-2008-11.
- Mansueto P., Seidita A., Chiavetta M. et al. Familial Mediterranean Fever and Diet: A Narrative Review of the Scientific Literature. *Nutrients.* 2022;14(15):3216. DOI: 10.3390/nu14153216.
- Kucuk A., Gezer I. A., Ucar R., Karahan A. Y. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(3):97–104. DOI: 10.14712/18059694.2014.47.
- Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S. et al. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9584. DOI: 10.3390/ijms24119584.
- Parlar K., Ates M. B., Onal M. E. et al. Factors triggering familial mediterranean fever attacks, do they really exist? *Intern Emerg Med.* 2024;19(4):1007–1013. DOI: 10.1007/s11739-024-03576-w.
- Clinical Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema. 2022 / Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, National Association of Experts in the Field of Primary Immunodeficiencies, Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf (accessed: 20.08.24).
- Badokin V. A., eds. Rheumatology. Clinical Lectures. Moscow, Litterra, 2014. 592 p.

Информация об авторах

Андреева Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-терапевт высшей категории клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), o_s_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>; **Яппарова Полина Линаровна**, старший лаборант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, ординатор 1-го года обучения по специальности «Терапия», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), yapparovapl@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0414-8189>; **Елизарова Татьяна Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, заведующая 2 терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), tatiana.elizarova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7515-239X>; **Боброва Елена Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, заведующая аллергологическим отделением клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), allergolog57@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1531-3618>; **Данильченко Ольга Васильевна**, врач ультразвуковой диагностики высшей категории клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), odanil1@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3184-6169>; **Миронова Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), zhanmir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>.

Information about authors

Olga S. Andreeva, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, therapist of the highest category of the clinic of the Research Institute of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), o_s_andreeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0424-7307>; **Polina L. Yapparova**, senior laboratory assistant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, resident of the 1st year of training in the specialty "Therapy", Pavlov University (St. Petersburg, Russia), yapparovapl@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0414-8189>; **Tatiana E. Elizarova**, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Head of the 2nd therapeutic department of the clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), tatiana.elizarova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7515-239X>; **Elena E. Bobrova**, Cand. Of Sci. (Med.), Head of the allergology department of the clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), allergolog57@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1531-3618>; **Olga V. Danilchenko**, doctor of ultrasound diagnostics of the highest category of clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), odanil1@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3184-6169>; **Zhanna A. Mironova**, Dr. Of Sci. (Med.), Associate professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), zhanmir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8152-7618>.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

Клинические случаи
УДК [616-002.77 : 616.98-036.12]-08 : 615.371
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>

ПРОБЛЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМУ ПАЦИЕНТУ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М. Д. ТИШКИНА¹, Д. А. ДАВЫДОВ²,
Е. А. БРУЧКУС², И. И. НЕСТЕРОВИЧ²

¹Клиническая ревматологическая больница
№ 25, Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила в редакцию 19.03.2024; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В ревматологической практике часто встречается перекрестный синдром («overlap-syndrome»), который проявляется наличием диагностических признаков более одного из шести классических системных аутоиммунных заболеваний. Наличие хронических вирусных инфекций значительно затрудняет лекарственную терапию. В статье приведена история течения заболевания пациентки 46 лет, у которой диагностирован перекрестный синдром в виде сочетания идиопатического полимиозита с антисинтетазным синдромом и ревматоидного артрита. Сложность лечения больной определялась выявлением активного хронического вирусного гепатита С. Описан мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с соблюдением принципов рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: перекрестный синдром, overlap, ревматоидный артрит, полимиозит, вирусный гепатит, иммуносупрессивная терапия, глюкокортикоиды, цитостатики

Для цитирования: Тишкина М. Д., Давыдов Д. А., Бручкус Е. А., Нестерович И. И. Проблемы назначения иммуносупрессивной терапии ревматологическому пациенту с хронической вирусной инфекцией. Презентация клинического случая *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>.

* **Автор для переписки:** Мария Дмитриевна Тишкина, Клиническая ревматологическая больница № 25, 190068, Россия, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., д. 30. E-mail: tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>

Clinical Cases

PROBLEMS OF PRESCRIBING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY TO A RHEUMATOLOGICAL PATIENT WITH CHRONIC VIRAL INFECTION. CLINICAL CASE PRESENTATION

MARIA. D. TISHKINA¹, DENIS. A. DAVYDOV²,
E. A. BRUCHKUS², IRINA. I. NESTEROVICH²

¹Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 19.03.2024; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

In rheumatological practice, overlap syndrome ("overlap-syndrome") is often encountered, which is manifested by the presence of diagnostic signs of more than one of the six classic systemic autoimmune diseases. The presence of chronic viral infections significantly complicates drug therapy. The article presents the history of the disease of a 46-year-old patient who was diagnosed with an overlap syndrome in the form of a combination of idiopathic polymyositis with antisynthetase syndrome and rheumatoid arthritis. The complexity of treating the patient was determined by the identification of active chronic viral hepatitis C. A multidisciplinary approach to the management of the patient in compliance with the principles of rational pharmacotherapy is described.

Keywords: cross syndrome, overlap, rheumatoid arthritis, polymyositis, viral hepatitis, immunosuppressive therapy, glucocorticoids, cytostatics

For citation: Tishkina M. D., Davydov D. A., Bruchkus E. A., Nesterovich I. I. Problems of prescribing immunosuppressive therapy to a rheumatological patient with chronic viral infection. Clinical case presentation. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>.

* **Corresponding author:** Maria D. Tishkina, Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya st., 30, 190068, Russia. E-mail: tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>.

ВВЕДЕНИЕ

Процент выявления вирусных инфекций в хронической стадии в современной России остается достаточно высоким, к примеру, в 2022 г. было зафиксировано более 43,3 тыс. новых случаев хронических вирусных гепатитов [1]. Зачастую момент инфицирования остается незаметным, течение заболевания бессимптомным и пациент узнает о наличии у него хронического инфекционного заболевания уже постфактум. Для врача-ревматолога наличие у пациента активной хронической вирусной инфекции может стать лимитирующим фактором в вопросе лечения аутоиммунного заболевания, что диктует важность скрининга на хронические инфекции, определения активности вирусного заболевания при его наличии, решения вопроса необходимости проведения противовирусной терапии, исключения противопоказаний к иммуносупрессивной терапии.

Перекрестный синдром или overlap в ревматологии — это сочетание двух и более классических системных аутоиммунных заболеваний у одного пациента, каждое из которых удовлетворяет соответствующим диагностическим критериям: системной красной волчанки, ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии, полимиозита или дерматомиозита и синдрома Шегрена. Наиболее часто встречаются сочетания РА и синдрома Шегрена, системной красной волчанки и РА, системной склеродермии и полимиозита, однако описаны комбинации всех перечисленных заболеваний [2, 3, 4]. Потому в клинической практике можно столкнуться и с более редкими ассоциациями, что может затруднить установление диагноза и выбор терапевтической тактики.

Далее представлено описание клинического случая сочетания ревматоидного артрита с полимиозитом и антисинтетазным синдромом, интересного также наличием отягощенной патологией в виде впервые выявленного хронического вирусного гепатита С, что сыграло большую роль в определении тактики ведения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 46 лет, проживающая в Республике Казахстан, поступила в клинику НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в январе 2023 г. с жалобами на прогрессирующую слабость и боли в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей с визуальным уменьшением мышечной массы мышц тазового пояса, с ограничением передвижения на расстояние более 100 м, в связи с болевым синдромом, и затруднением самообслуживания, боли и припухания мелких и крупных суставов, утреннюю скованность продолжительностью более 2 часов, одышку при незначительной физической нагрузке, немотивированную потерю массы тела до 3 кг за последний месяц.

В апреле 2022 г. после перенесенной ангины у пациентки появились боли в крупных и мелких суставах (плечевые, локтевые, коленные, голеностопные, суставы кистей), в области шеи и плечевого пояса. Болевой синдром был высокоинтенсивным и носил смешанный характер — усиливался при нагрузке и сохранялся в покое. Периодически беспокоили припухания в суставах, отмечалась утренняя скованность продолжительностью до полудня. В июне 2022 г. находилась на стационарном лечении, исключены инфекционные заболевания, в том числе вирусные гепатиты, лабораторно отмечалось повышение острофазовых и иммунологических маркеров: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 36 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 31 мг/л, ревматоидного фактора (РФ) до 48 МЕ/мл и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) 16 МЕ/мл (норма лаборатории неизвестна, результат интерпретирован как положительный), антинуклеарного фактора (АНФ) в титре 1:640 (смешанный цитоплазматический тип свечения), антител к SS-A/Ro52, Sp100 (качественный тест, лабораторией интерпретирован как положительный). В ходе госпитализации верифицирован серопозитивный, АЦЦП-позитивный ревматоидный артрит. Проведено лечение системными глюкокортикоидами (ГК) в виде внутривенных инфузий, инициирована базисная терапия метотрексатом 15 мг в неделю с хорошей переносимостью с bridж-терапией ГК в варианте метилпреднизолона 8 мг в сутки. В результате лечения суставной синдром разрешился, пациентка продолжала принимать метотрексат и ГК в прежней дозе.

В августе 2022 г. при плановом лабораторном контроле впервые выявлено повышение трансаминаз до 2 верхних границ норм (ВГН), затем появились жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье, тошноту, что было расценено как проявления лекарственно-индуцированного гепатита вследствие приема метотрексата, препарат отменен. К ноябрю 2022 г. после постепенного снижения по схеме отменила метилпреднизолон, что привело к рецидиву суставного синдрома. В то же время впервые появились боли в мышцах плечевого и тазового пояса, слабость при ходьбе, затруднение смены положения тела, ограничение бытовой активности. Пациентка госпитализирована в областную больницу города Шымкент. При компьютерной томографии легких выявлены полосовидные фиброзные изменения в нижних легочных полях с двух сторон, усиление и деформация легочного рисунка. Выявлено повышение трансаминаз до 4 ВГН, гамма-глутамилтранспептидазы — до 5 ВГН (при нормальном уровне щелочной фосфатазы), общей креатинкиназы — до 20 ВГН (2811 Ед/л), лактатдегидрогеназы — до 5 ВГН. Был установлен «диагноз идиопатический полимиозит с поражением мышц, суставов и легких», инициирована терапия метилпреднизолоном 48 мг в сутки (что

составляет 1 мг/кг/сут при пересчете). После начала терапии ГК уменьшилась мышечная слабость, купированы боли и припухания в суставах.

В январе 2023 г. самостоятельно выполнила лабораторное исследование на вирусные гепатиты: выявлена циркуляция иммуноглобулинов класса М и G к вирусу гепатита С, вирусная нагрузка при ПЦР на РНК вируса гепатита С (HCV) — $9,7 \cdot 10^6$ /л.

В том же месяце пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. При физикальном обследовании выявлено жесткое дыхание в нижних отделах легких, умеренная болезненность в эпигастральной области и в правом подреберье, увеличение размеров печени — выступание на 1 см от края реберной дуги. Болезненных и припухших суставов, сыпи на коже, язв и сухости видимых участков слизистых при осмотре не обнаружено. Пальпация мышц была безболезненна, а мануальное мышечное тестирование позволило выявить симметричное снижение силы дельтовидной мышцы (7 из 10 баллов), большой ягодичной мышцы (до 6 баллов), средней ягодичной мышцы (до 5 баллов) при нормальной силе в других группах. Суммарный счет по 8 группам мышц составил 68 баллов.

иммунных комплексов в крови не обнаружено. В иммуноблоте миозит-специфических антител получен сильноположительный 3+ результат на антитела к гистидил-тРНКсинтетазе (Jo-1). При повторной оценке выполненных ранее томограмм органов грудной клетки выявлены признаки интерстициального заболевания легких без элевации куполов диафрагмы (рис. 1), а комплексное исследование функции внешнего дыхания продемонстрировало выраженное нарушение диффузионной способности легких (снижение DLCO до 49,5% от должных величин) при относительно сохранных скоростных и объемных показателях. На рис. 1 представлены изменения в легких.

Симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, повышение маркеров миозита, наличие миозит-специфического аутоантитела (Jo-1), согласно критериям идиопатических воспалительных миопатий Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) 2017 г., достоверно классифицируется как полимиозит. Критерии Bohan & Peter 1975 г. также свидетельствуют о возможном диагнозе «полимиозит». Данный диагноз в сочетании с интер-

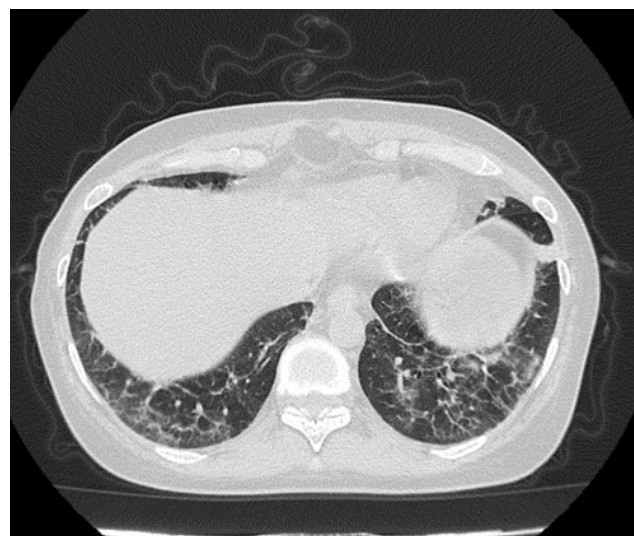
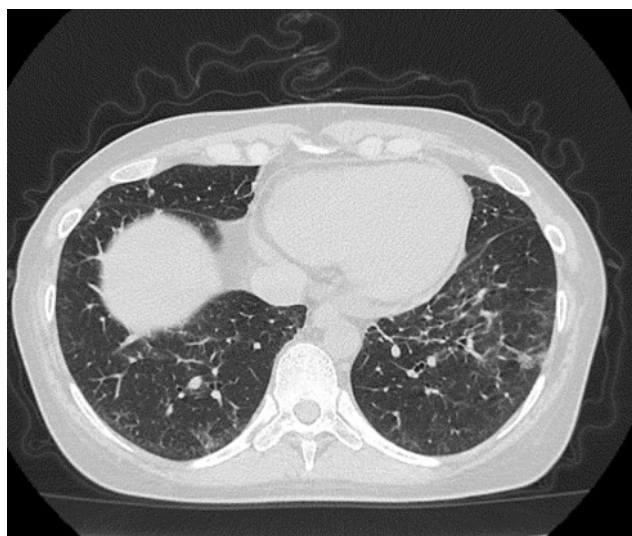


Рис. 1. КТ-картина «матового стекла» с явлениями интерстициального фиброза, ретикулярными изменениями в субплевральных отделах нижних долей с обеих сторон с прослеживающимся кранио-каудальным градиентом, с формированием бронхо- и бронхиолоэктазов

Fig. 1. CT picture of "frosted glass" with interstitial fibrosis, reticular changes in the subpleural parts of the lower lobes on both sides with a traceable cranio-caudal gradient, with the formation of broncho- and bronchioloectasis

При лабораторном обследовании выявлена положительная динамика показателей: СОЭ — 26 мм/ч, СРБ — 43 мг/л, общая креатинкиназа повышена до 7 ВГН (1014 Ед/л), ЛДГ — до 3 ВГН. В то же время обнаружено повышение уровней аланинаминотрансферазы до 10 ВГН и аспартатаминотрансферазы до 5 ВГН. С3- и С4-компоненты компонента не снижены, АНФ и циркулирующих

стициальной болезнью легких и специфичными аутоантителами, согласно критериям Solomon 2011 г., укладывается в рамки антисинтетазного синдрома [5, 6, 7, 8, 10]. Ввиду достоверно установленного диагноза в данном случае выполнение электрофизиологического и морфологического исследований мышц было признано нецелесообразным [5]. Проведен ряд исследований в рамках

онкопоиска, по результатам которых был исключен паранеопластический миозит. Также ранее на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. был установлен серопозитивный, АЦЦП-позитивный ревматоидный артрит. Наличие положительных иммунологических маркеров РФ, АЦЦП в сочетании с отсутствием признаков идиопатических воспалительных миопатий в дебюте заболевания позволило установить следующий диагноз:

Перекрестный синдром. Первичный идиопатический полимиозит (антисинтетазный синдром), подострое течение, умеренная активность (класс В по MITAX), с поражением мышц (проксимальные группы верхних и нижних конечностей), внутренних органов (интерстициальное заболевание легких), с иммунологическим феноменом (серопозитивность по АНФ, антителам к Jo-1, SS-A/Ro-52). Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, развернутая клиническая стадия, незрозивный, I рентгенологическая стадия, низкая активность (DAS28-CRP – 2,74). ФК 2.

Разнонаправленная динамика лабораторных показателей свидетельствовала об уменьшении активности миозита в виде снижения креатинкиназы, наиболее специфичного маркера миолиза, в результате адекватной стероидной терапии, но в то же время прогрессирующего в печени цитолитического синдрома вследствие активного хронического вирусного гепатита С. Дополнительное обследование позволило уточнить генотип 3a HCV и степень фиброза в печени от низкой до умеренной (F1/2 по шкале METAVIR).

Сохраняющаяся активность полимиозита диктовала необходимость продолжения высокодозной стероидной терапии [5]. Также проводимое лечение позволило достигнуть низкой активности ревматоидного артрита. В динамике наблюдалось снижение креатинкиназы до 536 Е/л (3 ВГН), нормализация СОЭ и СРБ. Тем не менее, антисинтетазный синдром с прогрессирующим поражением легких служит показанием для проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии с подключением цитостатика, в качестве препарата выбора – микофенолата мофетил [7, 8]. Пациентка консультирована инфекционистом, было рекомендовано проведение комбинированной противовирусной терапии софосбувиром и велпатсвиром под контролем вирусной нагрузки. Терапия микофенолата мофетилом была временно отложена до достижения авиремии и снижения цитолиза [9]. Курс противовирусной терапии предварительно рассчитан на 12 недель, лабораторный контроль виремии был рекомендован каждые 14 дней с последующей незамедлительной консультацией ревматолога при получении отрицательного результата. Известно, что па-

циентка начала прием микофенолата мофетила амбулаторно спустя 10 недель после начала противовирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что диагноз перекрестного синдрома не означает необходимость подключения цитостатической терапии, однако сочетание нескольких ревматологических заболеваний определяет более высокий риск вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов [7, 8, 11]. Помимо редкого сочетания ревматоидного артрита и полимиозита с антисинтетазным синдромом, данный клинический пример отражает ограниченные возможности назначения адекватной иммуносупрессивной терапии при наличии активных вирусных инфекций. При выявлении у пациента, получающего цитостатическую терапию, нового нелеченного вирусного заболевания или реактивации хронической инфекции, требуется незамедлительно отменить цитостатик на время проведения этиотропной терапии. В случае возникновения подобной ситуации у первичного ревматологического пациента, не принимающего иммуносупрессивную терапию, инициацию цитостатика необходимо отложить. Базисную противовоспалительную терапию необходимо начинать безотлагательно при достоверном подтверждении отсутствия активности хронической вирусной инфекции. Такие случаи требуют межпрофильного взаимодействия ревматолога с инфекционистом для совместного и своевременного определения тактики ведения пациента, оценки соотношения риска и пользы, определения и исключения противопоказаний к терапии [9].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия РФ в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
2. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В. И. Мазурова. М.: Е-нот, 2021. 696 с.
3. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al. Overlap connective tissue disease syndromes // *Autoimmun Rev.* 2013. Vol. 12, no. 3. P. 363–73. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
4. Sterling W. G. *Rheumatology secrets*. Elsevier, 2019. 765 p. ISBN 10: 0323641865 ISBN 13: 9780323641869
5. Oldroyd A. G. S., Lilleker J. B. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy // *Rheumatology* (Oxford). 2022. Vol. 61, no. 5. P. 1760–1768. DOI: 10.1093/rheumatology/keac115.

6. Bottai M., Tjärnlund A., Santoni G. et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report // *RMD Open*. 2017. Vol. 3, no. 2. P. e000507. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000507.
7. Marco J. L., Collins B. F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020. Vol. 34, no. 4. P. 101503. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101503.
8. Schulte J. J., Husain A. N. Connective tissue disease related interstitial lung disease // *Surg Pathol Clin*. 2020. Vol. 13, no. 1. P. 165–188. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.005.
9. Ginting A. R., Tandiono V. Polymyositis concomitant with hepatitis B virus infection: Treatment challenges // *Narra J*. 2023. Vol. 3, no. 3. P. e514. DOI: 10.52225/narra.v3i3.514.
10. Xu S., Hu X., Wang J. et al. Polymyositis and dermatomyositis biomarkers // *Clin Chim Acta*. 2023. Vol. 547. P. 117443. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117443.
11. Maundrell A., Proudman S., Limaye V. Prevalence of other connective tissue diseases in idiopathic inflammatory myopathies // *Rheumatol Int*. 2019. Vol. 39, no. 10. P. 1777–1781. DOI: 10.1007/s00296-019-04411-8.
3. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
4. Sterling W. G. *Rheumatology Secrets*. Elsevier, 2019:765. ISBN 10: 0323641865 ISBN 13: 9780323641869
5. Oldroyd A. G. S., Lilleker J. B. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1760–1768. DOI: 10.1093/rheumatology/keac115.
6. Bottai M., Tjärnlund A., Santoni G. et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017;3(2):e000507. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000507.
7. Marco J. L., Collins B. F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101503. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101503.
8. Schulte J. J., Husain A. N. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(1):165–188. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.005.
9. Ginting A. R., Tandiono V. Polymyositis concomitant with hepatitis B virus infection: Treatment challenges. *Narra J*. 2023;3(3):e514. DOI: 10.52225/narra.v3i3.514.
10. Xu S., Hu X., Wang J. et al. Polymyositis and dermatomyositis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2023;547:117443. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117443.
11. Maundrell A., Proudman S., Limaye V. Prevalence of other connective tissue diseases in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int*. 2019;39(10):1777–1781. DOI: 10.1007/s00296-019-04411-8.

References

Информация об авторах

Тишкина Мария Дмитриевна, врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница № 25 (Санкт-Петербург, Россия), tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-5043-7122>; **Давыдов Денис Андреевич**, врач-ревматолог кардиологического отделения № 2 Клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), denchydavydoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Бручкус Елена Анатольевна**, врач-ревматолог, заведующая кардиологическим отделением № 2 Клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), bruklen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Нестерович Ирина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nester788@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>

Information about authors

Maria D. Tishkina, rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (St. Petersburg, Russia), tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Denis A. Davydov**, rheumatologist of cardiology department No. 2, Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), denchydavydoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Elena A. Bruchkus**, rheumatologist, Head of Cardiology Department No. 2, Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), bruklen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Irina I. Nesterovich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), nester788@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>.

ЮБИЛЕИ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ / ANNIVERSARIES AND MEMORABLE DATES

Персоналии

УДК 616-085 (092) Чернорутский

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-82-86>К 140-ЛЕТИЮ МИХАИЛА
ВАСИЛЬЕВИЧА ЧЕРНОРУЦКОГО
(1884–1957)

В. Н. МАРЧЕНКО

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.02.2024; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Статья посвящена 140-летию выдающегося отечественного клинициста, представителя терапевтической школы С. П. Боткина академика М. В. Чернорутского. В ней прослеживается жизненный путь Михаила Владимировича от первых шагов до становления как выдающегося ученого, педагога и клинициста, годы жизни которого пришлось на период трудных для страны испытаний, охватывающих революционные события, Первую и Вторую мировые войны. Детально обрисована общественная и профессиональная деятельность М. В. Чернорутского в период блокады Ленинграда, лишения которой он разделил с жителями города. Подробно рассмотрены научные достижения Михаила Владимировича: учение о конституциональных типах, исследование алиментарной дистрофии и путей ее коррекции в блокадном Ленинграде, создание ленинградской ревматологической школы. Огромный вклад М. В. Чернорутский внес в развитие Ленинградского общества терапевтов, а возглавляемая им более 30 лет кафедра госпитальной терапии воспитала выдающихся и ярких отечественных клиницистов, таких как профессор П. К. Булатов и член-корр. РАН Г. Б. Федосеев.

Ключевые слова: академик М. В. Чернорутский, выдающийся отечественный терапевт, ревматология, медицина блокадного Ленинграда, Научное общество терапевтов, Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Для цитирования: Марченко В. Н. К 140-летию Михаила Васильевича Чернорутского (1884 – 1957). *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):82 – 86. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-82-86>.

* **Автор для переписки:** Валерий Николаевич Марченко, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8. E-mail: marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

Personalities

TO THE 140TH ANNIVERSARY OF
MIKHAIL VASILEVICH CHERNORUTSKY
(1884–1957)

VALERY N. MARCHENKO

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 27.02.2024; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

The article is dedicated to the 140th anniversary of the outstanding native clinician, member of the therapeutic school of S. P. Botkin, Academician M. V. Chernorutsky. It traces the life way of Mikhail Vladimirovich from his first steps to formation as an outstanding scientist, teacher and clinician, which years of life fell on a period of difficult trials for the country, covering revolutionary events, the First and Second World Wars. The social and professional activities of M. V. Chernorutsky during the siege of Leningrad, the deprivations of which he shared with the residents of the city, are outlined in detail. The scientific achievements of Mikhail Vladimirovich are examined in detail: the doctrine of constitutional types, the study of nutritional dystrophy and ways of its correction in besieged Leningrad, the creation of the Leningrad rheumatological school. The enormous contribution of M.V. Chernorutsky contributed to the development of the Leningrad society of therapists, and the department of hospital therapy, which he headed for more than 30 years, trained outstanding and bright native clinicians, such as Professor P.K. Bulatov and corresponding member RAS G.B. Fedoseev.

Keywords: Academician M. V. Chernorutsky, outstanding native therapist, rheumatology, medicine of besieged Leningrad, Scientific Society of Therapists, First Leningrad Medical Institute named by acad. I. P. Pavlov

For citation: Marchenko V. N. To the 140th anniversary of Mikhail Vasilevich Chernorutskii (1884 – 1957). *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):82 – 86. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-82-86>.

* **Corresponding author:** Valerii N. Marchenko, Pavlov University, 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

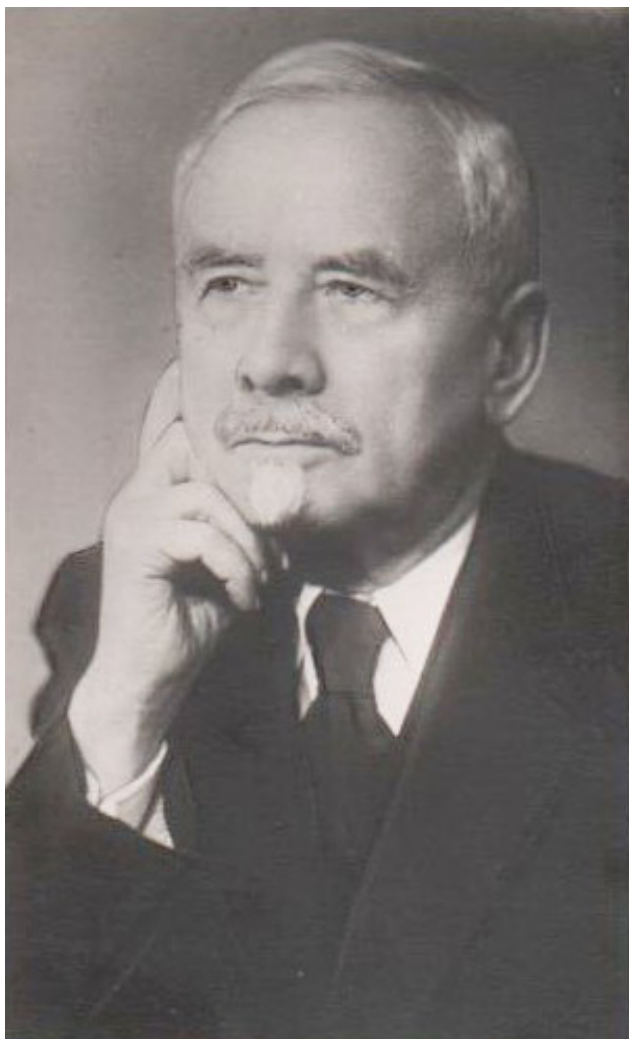
«Это был милейший, я бы сказал, обаятельный человек: сдержанный, спокойный, благожелательный, душевный. В его клинике все его, конечно, любили, но никто не боялся»

А. Л. Мясников

У каждого из нас есть дни рождения, юбилеи. Мы их помним и ждем их. А мне хочется сегодня вспомнить человека, которому 26 февраля 2024 г. исполнилось 140 лет со дня рождения – **Михаила Васильевича Черноруцкого** — российского и советского терапевта, академика Академии медицинских наук СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, Председателя правления Ленинградского терапевтического общества имени С. П. Боткина и Ревматологического общества, члена президиума Всесоюзного комитета по изучению ревматизма, члена Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения РСФСР, заведующего кафедрой госпитальной терапии 1 Ленинградского медицинского института имени акад. И. П. Павлова — человека неординарного, талантливого, блестящего ума, доброго, честного, с необычной и интереснейшей судьбой.

Родился Михаил Васильевич 26 февраля 1884 г. в селе Мелеуз Стерлитамакского уезда Уфимской губернии первенцем в семье управляющего имением Шотта Василия Михайловича Черноруцкого и дочери сельского фельдшера Евгении Григорьевны Запрометовой. Василий Михайлович окончил сельскую школу и постоянно занимался самообразованием. Стремление к знаниям передалось Михаилу Васильевичу, которого отдали сначала в сельскую школу, а затем отправили в Оренбург для обучения в гимназии, выбор которой был обусловлен проживанием в этом городе брата матери Александра Григорьевича, у которого и остановился гимназист Черноруцкий. В 11-летнем возрасте Михаил Васильевич переживает неожиданную смерть отца, а в 1896 г. вместе с семьей Александра Григорьевича переезжает в Ташкент. Все дальнейшие заботы об образовании Михаила Васильевича взяла на себя семья Запрометовых. Неизменная поддержка, постоянная забота и внимание к другим стали в будущем неотъемлемой чертой и самого Михаила Васильевича. Ташкентская гимназия была первым средним учебным заведением в Средней Азии. Во всех классах гимназии М. В. Черноруцкий получал награды первой степени и в 1902 г. окончил восемь классов с золотой медалью.

В гимназические годы М. В. Черноруцкий готов был избрать любой путь, кроме врачебного и священнослужения, однако бурное развитие естествознания в этот период, а также влияние друга по гимназии И. Гайдамовича, отец которого был военным врачом, определили его выбор — Воен-



М. В. Черноруцкий
M. V. Chernorutsky

но-медицинскую академию в Санкт-Петербурге. Определенное значение имела и материальная обеспеченность слушателей Академии, так как на руках у матери Михаила Васильевича оставалось еще три дочери. Годы учебы в Академии совпали с очень тревожными событиями в политической жизни страны, массовыми студенческими выступлениями, революцией 1905-1907 гг. В 1908 г. М. В. Черноруцкий заканчивает обучение со званием лекаря первым с премией Буша, а его имя занесено на доску отличившихся выпускников академии.

После окончания учебы Михаил Васильевич, не колеблясь, выбирает в качестве специализации внутреннюю медицину, как основу всей врачебной деятельности. В «Очерках физиологии умственного труда» он пишет: «Внутренняя медицина — прямая наследница прежней и неделимой медицины и хранительница ее великого опыта и мудрости. Через нее проходит красная нить исторической преемственности из глубины веков до наших дней. Все остальные врачебные специальности — это побеги основного ствола, еще совсем недавнего происхождения. Поэтому по сути дела для его вящей пользы необходимо, чтобы в стенах вуза от-

ношение к внутренней медицине и ее положение и субъективно, со стороны студентов и преподавателей, и объективно, в смысле программ, учебных планов и всей организации преподавания, было бы соответствующим, т. е. было бы отношением как к основной и важнейшей дисциплине медицинского курса, освоение которой обязательно — *conditio sine qua non*, для того чтобы стать врачом». Он остается работать на кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии.

Специализацию Михаил Васильевич начинает в клинике ученика С. П. Боткина В. Н. Сиротинина, здесь же он выполняет свою первую научную работу, посвященную серологической реакции Мандельбаума при брюшном тифе. Набираясь практического опыта в клиниках и лабораториях, он знакомится с известными учеными И. Павловым, Н. Зибер-Шумовой и со своей будущей супругой Е. Л. Глинка. Одновременно он работает в лаборатории Н. О. Зибер-Шумовой в Институте экспериментальной медицины, где, будучи практикантом биохимической лаборатории, выполняет ряд работ, за которые был удостоен премии М. В. Ненцкого. Наиболее значимая из этих работ была посвящена ферментным системам лейкоцитов. 1 декабря 1911 г. М. В. Черноруцкий защитил диссертацию на тему «К вопросу о влиянии нуклеиновой кислоты на животный организм. Экспериментальное исследование» и получил ученую степень доктора медицины.

Уже в этой работе, проведенной очень тщательно с большим количеством контролей и статистической обработкой материалов, М. В. Черноруцкий доказывает влияние нуклеиновой кислоты на целостный организм.

После защиты диссертации М. В. Черноруцкий по конкурсу был направлен вграничную командировку, где вместе с женой Еленой Леонидовной Глинкой-Черноруцкой в течение двух лет посещает лучшие клиники Европы и работает в их лабораториях. Во время командировки он проявляет глубокий интерес к последним достижениям бактериологии, патологической анатомии, электрокардиографии и радиотерапии. При изучении влияния радиоактивного тория на течение экспериментальной фенилгидразиновой анемии приходит к мысли о стимулирующем влиянии на кроветворение малых доз радиации.

Из командировки М. В. Черноруцкий вернулся с обширными творческими планами, однако начало Первой мировой войны заставило его в числе многих сотрудников клиники перейти на службу в действующую армию. С 1914 по 1918 гг. он является главным врачом 304-го полевого госпиталя. В это время Михаил Васильевич уделяет большое внимание особенностям течения массовых заболеваний у солдат в военное время (цинга, тифы, холера). Все тяготы военной жизни делит с ним

неизменный его спутник Елена Леонидовна Глинка-Черноруцкая.

Летом 1919 г. М. В. Черноруцкий возвращается в Петроград и приступает к работе на кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии и одновременно трудится в комиссии по выдаче листков нетрудоспособности Петроградского района. В 1920 г. М. В. Черноруцкий получает звание приват-доцента Академии. С 1921 г. он становится заместителем председателя Всесоюзного научного общества терапевтов. В 1922 г. избирается по конкурсу профессором на кафедру факультетской терапии Государственного Донского университета в г. Ростов-на-Дону, однако в связи со сложившимися обстоятельствами не уезжает из Петрограда.

В октябре 1922 г. Михаил Васильевич становится профессором на кафедре диагностической терапевтической клиники, годом позже его назначают заведующим кафедрой госпитальной терапии 1-го Петроградского медицинского института, с которой он не расстанется до конца своей жизни. В 1924 г. им были введены так называемые «коридорные» или сидячие обходы, продиктованные сознательным стремлением беречь психику больного при обсуждении его медицинских проблем, и знаменовавшие собой важную веху в развитии медицинской этики. М. В. Черноруцкий является одним из редакторов Малой энциклопедии практической медицины, вышедшей в свет в 1928 г. В связи с введением в учебный план фиксированных часов для курирования больных с 9-00 до 12-00 он предлагает заменить курирование субординированием, что позволило расширить самостоятельность и активность студентов. Три года работы деканом (1934 – 1937) позволили Михаилу Васильевичу еще ближе познакомиться и сдружиться со всем профессорско-преподавательским составом института. Деятельность М. В. Черноруцкого не ограничивалась стенами Института. С 1924 по 1931 г. он работал консультантом на курортах Северного Кавказа. С 1934 по 1938 г. был председателем Бюро и заведующим терапевтической клиникой Ленинградского филиала Всесоюзного института экспериментальной медицины по изучению гомеотерапии и деканом лечебного факультета.

Великая Отечественная война стала для Михаила Васильевича периодом подлинных испытаний, которые он с честью прошел. Вместе с верной супругой Еленой Леонидовной перенес все тяготы Ленинградской блокады, работая в военном госпитале и продолжая активную научную деятельность. С первых дней войны работа клиники перестраивается на военный лад. Уходят на фронт многие сотрудники. М. В. Черноруцкий остается на посту заведующего кафедрой госпитальной терапии 1-го Ленинградского медицинского института, где интенсивно включается в организационную и лечебную работу, не прекращая при этом занятия

научными исследованиями. В течение всей войны он в буквальном смысле живет в клинике, консультирует в четырех госпиталях, проводит заседания общества терапевтов (заменив на посту председателя Общества терапевтов им. С. П. Боткина Г. Ф. Ланга, эвакуированного из Ленинграда), пишет научные труды по гипертонии, алиментарной дистрофии.

В 1945 г. Михаила Васильевича избрали действительным членом Академии медицинских наук СССР и удостоили почетного звания «Заслуженный деятель науки РСФСР». Он был одним из организаторов ревматологической секции Ленинградского общества терапевтов и длительное время возглавлял ее работу. В 1946 г. был создан комитет по изучению ревматизма и болезней органов движения при Министерстве здравоохранения СССР под руководством А. И. Нестерова, членом которого стал Михаил Васильевич. С декабря 1948 г. он работал по совместительству заведующим клинико-физиологическим отделом Института физиологии центральной нервной системы Академии медицинских наук СССР, редактором медицинских журналов и сборников научных работ, членом редакционного совета Медгиза и др.

М. В. Черноруцкий увлеченно читает лекции студентам в институте, рабочим в Обществе по распространению знаний, много ездит по стране с докладами на сессиях Академии медицинских наук, при этом активно занимается клинической консультативной работой и руководит научными исследованиями своих многочисленных учеников.

Научно-исследовательская деятельность М. В. Черноруцкого в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И. П. Павлова условно может быть разделена на несколько этапов:

1924 – 1938 — изучение конституциональных типов человека в трех аспектах: морфологическом, функциональном и клиническом;

1938 – 1941 и далее — исследование ревматизма и аллергии как основного патогенетического механизма его развития;

1941 – 1948 — патология военного времени и, в частности - алиментарная дистрофия;

1950 – 1957 — исследование роли нервной системы в развитии и течении заболеваний внутренних органов (идеи реактивности и нервизма).

С декабря 1954 г. у М. В. Черноруцкого появляются явные приступы стенокардии, однако он продолжает активно работать с перерывами на лечение. Отстранение от привычной деятельности переносит очень тяжело, работает с сотрудниками дома, продолжает разрабатывать планы книг, руководств. М. В. Черноруцкий ушел из жизни 10 июля 1957 г., полный замыслов и планов, не успев закончить научную монографию.

Он награжден двумя орденами Ленина, медалями «За оборону Ленинграда», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», знаком «Отлич-

ник здравоохранения СССР». Заслуженный деятель науки РСФСР, Лауреат премии им. профессора М. В. Ненцкого. М. В. Черноруцкий — автор более 90 научных работ, посвященных проблемам конституции, реактивности организма, вопросам преподавания терапии. Предложил номенклатуру конституциональных типов, разрабатывал проблемы ревматизма, аллергии в патогенезе некоторых заболеваний и алиментарной дистрофии. Автор учебника для студентов медицинских вузов «Диагностика внутренних болезней», который был переиздан 4 раза. Издал брошюру «Учение И. П. Павлова и клиническая медицина», был ответственным редактором сборников статей «Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны» и сборника трудов госпитальной терапевтической клиники Ленинградского медицинского института «Вопросы реактивности организма при внутренних заболеваниях». Под его руководством завершили медицинское образование 15 тыс. студентов, защищено 6 докторских и 22 кандидатских диссертаций.

В учебной работе М. В. Черноруцкий стремился к совершенствованию преподавания внутренних болезней студентам и врачам, он пропагандировал идею целостности реакций организма и создал удивительную школу единомышленников, которые успешно развивают его идеи и в настоящее время.

Современники отмечали чрезвычайную принципиальность и порядочность М. В. Черноруцкого, о которых можно судить по сохранившимся в архиве замечаниям к тем диссертациям, по которым он отказался быть оппонентом. Обычно в очень вежливом отказе со ссылкой на дефицит времени прилагались замечания к работе, иногда занимавшие до 20 страниц текста с перечислением недостатков и явных ошибок. Такая же принципиальность и честность была в отношении студентов при приеме экзаменов, проведении разборов, где всегда подчеркивалась необходимость гражданской позиции врача, особенно ценилось внимание его к больному и умение вести беседу.

Как ученого, врача и человека Михаила Васильевича отличали, во-первых, удивительно напряженная жизнь, на каждом отрезке которой успех достигался упорным трудом; во-вторых, удивительная разносторонность профессиональных интересов в течение всей творческой деятельности; в-третьих, философия взглядов, объединявших все направления, во главе которых стояли цельное восприятие больного и стройная система передачи знаний последующим поколениям, в-четвертых, честность отношений и доброжелательность к больным и коллегам.

М. В. Черноруцкий похоронен на Серафимовском кладбище в Ленинграде. Ему была возведена мраморная мемориальная доска на здании клиники ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, где он

проработал много лет, а в 2001 г. кафедре терапии госпитальной, которую он возглавлял 34 года, было присвоено его имя. В городе Мелеузе, где помнят и чтят известных земляков, одна из улиц города названа в честь академика Академии медицинских наук СССР, профессора Михаила Васильевича Черноруцкого, а по ул. Ленина до сих пор стоит дом, где он родился и вырос.

Для нас Михаил Васильевич навсегда останется образцом врача, ученого и учителя, а память о нем и его несомненный авторитет будут служить делу воспитания многих поколений Российских врачей.

*При подготовке статьи использованы воспоминания Юрия Ивановича Мусийчука, профессора, д. м. н. (клинического ординатора М. В. Черноруцкого) и заведующей городской библиотеки № 3 г. Мелеуз Тамары Алексеевны Веревкиной.

Информация об авторах

Марченко Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Северная Осетия-Алания, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; SPIN-cod: 1711-4150.

Information about authors

Valery N. Marchenko, Dr. of Sci. (Med)., Honored Doctor of the Republic of North Ossetia-Alania, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University, University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. Мусийчук Ю. И. Михаил Васильевич Черноруцкий (врач, ученый, педагог). Л. : Медицина, Ленинградское отделение. 1965. 196 с.

References

1. Musiychuk Y. I. Mikhail Vasilievich Chernorutsky (doctor, scientist, teacher). Leningrad, Medicine, Leningrad department. 1965. 196 p. (In Russ).

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе **XXIII Конгресса терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «ТЕРапевтическое МАстерство-2024 (ТЕРМА-2024)»**, который состоится **13-14 декабря 2024 г.**

Формат проведения Конгресса: гибридный (очно с онлайн-трансляцией).

Место проведения Конгресса: Санкт-Петербург, Московский пр. 97А, отель «Московские ворота».

Открытие Конгресса: 13 декабря 2024 г. в 09.00.

Начало очной регистрации делегатов Конгресса: 13 декабря 2024 г. с 08.00.

Научно-организационный комитет Конгресса:

Президент Конгресса:

Трофимов В. И. — заслуженный деятель науки, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, председатель Правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С. П. Боткина.

Сопредседатели Конгресса:

Багненко С. Ф. — академик РАН, ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Минздрава России;

Драпкина О. М. — член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России

Кобалава Ж. Д. член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева медицинского института, заведующая кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета непрерывного медицинского образования Российского государственного университета Дружбы народов, Заслуженный деятель науки Российской Федерации;

Мазуров В. И. — академик РАН, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа;

Ройтберг Г. Е. — академик РАН, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ;

Чучалин А. Г. — академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова, директор ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России.

Основные темы Конгресса:

- Полиморбизм и коморбидность в практике врача-терапевта;
- Решенные и нерешенные вопросы:
 - кардиологии;
 - ревматологии;
 - пульмонологии;
 - гастроэнтерологии;
 - гематологии
 - нефрологии;
 - урологии;
 - эндокринология;
 - аллергологии;
- Вопросы дерматологии, неврологии в работе врача-терапевта;

- Ранняя диагностика рака, онкологический скрининг;
- Флебология;
- Офтальмология;
- Оториноларингология;
- Организационные вопросы в практике врача-терапевта;
- Юридические вопросы в практике врача-терапевта;
- Этические вопросы в практике врача-терапевта;
- Цифровизация и телемедицина;
- Искусственный интеллект в медицине;
- Разбор клинических случаев в практике врача-терапевта;
- Ошибки и осложнения в лечении пациентов;
- Неочевидное, но неотложное в практике врача-терапевта;
- Дополнительные методы обследования пациентов;
- Конференция и конкурс работ молодых ученых в рамках конгресса.

Регистрация на Конгресс доступна на сайте www.medum.org.