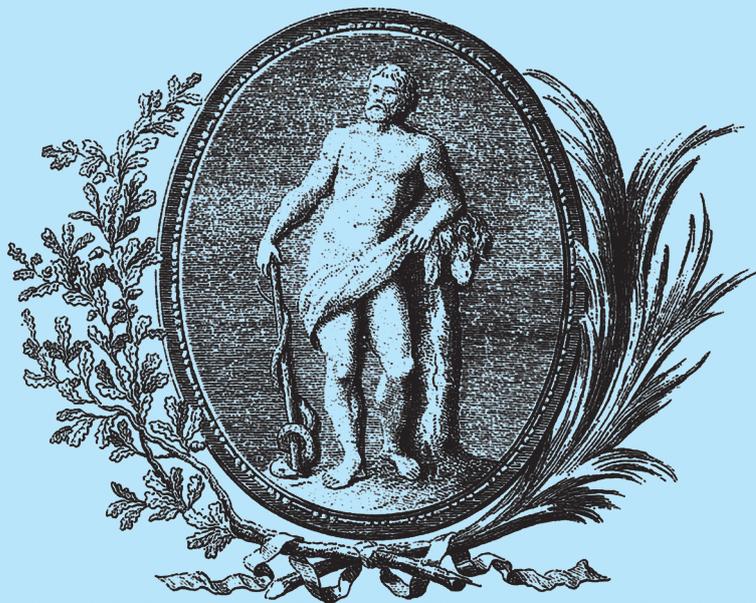


НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

New St. Petersburg Medical Records



Темы номера

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

АКСИАЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

ЦИКЛОФОСФАН-АССОЦИИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

основан в 1992 г.



№ 3 | 103 | 2024

Санкт-Петербург



NEW ST. PETERSBURG MEDICAL RECORDS

Novye Sankt-Peterburgskie vračebnye vedomosti

ALL-RUSSIAN JOURNAL OF
GENERAL PRACTITIONERS

since 1992



№ 3 | 103 | 2024

St. Petersburg



НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ

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

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»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Куликов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора:

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Марченко Валерий Николаевич — 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 им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Шапорова Наталия Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой врачей общей практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баранова Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии ФПО, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Баркова Александра Викторовна (секретарь) — врач-пульмонолог отделения пульмонологии № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бобров Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Анна Ральфовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Гайдукова Инна Зурабиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Гомон Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Емельянов Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Звартау Эдвин Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Катюхин Валерий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кравчук Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Лапотников Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и пропедевтики, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Минеев Валерий Николаевич — 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 им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Немцов Виктор Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Нестерович Ирина Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела кардиоревматологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Нифонтов Евгений Михайлович — профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Новикова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, заместитель директора Института сердца и сосудов по клинической работе, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Онищенко Евгений Федорович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Павлович Игорь Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Парцерняк Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры (клиники) госпитальной терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Сорокина Лада Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, руководитель отдела аллергологии и иммунологии Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Храброва Мария Сергеевна (ученый секретарь) — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Щукина Оксана Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Яблонская Вера Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабанов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Баншиков Геннадий Трофимович — доктор медицинских наук, врач-кардиолог, Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич — академик РАН, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Санкт-Петербург, Россия

Болдуева Светлана Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Вебер Виктор Робертович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Гриневич Владимир Борисович — профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлови — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультетом последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Кондурцев Валерий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Самарского научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самара, Россия

Кулаков Юрий Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Леванович Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Мазуров Вадим Иванович — академик РАН, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Обрезан Андрей Григорьевич — профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Павлищук Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующий кафедрой терапии, профессор кафедры терапии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Пальцев Александр Иванович — академик РАЕН, профессор, заместитель директора, руководитель лаборатории, Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия

Парцерняк Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Введенская городская клиническая больница, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Провоторов Вячеслав Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Рубанова Марина Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии, Новгородский государственный университет, Великий Новгород, Россия

Салухов Владимир Владимирович — профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Синицын Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Спасский Андрей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ткаченко Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тыренко Вадим Витальевич — профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Ханин Аркадий Лейбович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Шабров Александр Владимирович — академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович — академик РАН, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яицкий Николай Антонович — академик РАН, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Новые Санкт-Петербургские
врачебные ведомости
№ 3 (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
издании, допускается только с
письменного 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. Павлова,
кафедра терапии госпитальной с
курсом аллергологии и иммунологии
имени ак. М. В. Черноруцкого
с клиникой

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

www.spbmedicalrecords.elpub.ru

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, L'va Tolstogo Str., 6-8

**Отпечатано с готового оригинал-
макета.**
Подписано в печать 26.12.24 г.
Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 12,5. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Заказ № 262/24
Printed from the original layout.
Signed for printing on 26.12.24.
Print run 150 copies.
Conventional printed sheets 12,5. Offset
printing. Offset paper. Order No. 262/24

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства 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 L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022.

New St. Petersburg
medical records
№ 3 (103) 2024

ISSN 1609-2201

Publication 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
for the content of
advertising materials

The price is free of control

Editorial office address:
197022, St. Petersburg,
6-8 L'va Tolstogo 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

Кучер А. Г.

Лечебное питание при хронической болезни почек: смещение приоритетов в сторону растительной диеты11

Румянцев А. Ш., Лаврищева Ю. В., Яковенко А. А., Кучер А. Г.

Эпидемиология саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом25

Храброва М. С.

Экстраренальные формы болезни отложения моноклонального иммуноглобулина: механизмы, клиническая презентация, диагностика, лечение.....31

Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А.

Роль желчнокаменной болезни и холецистэктомии в прогнозе неалкогольной жировой болезни печени: рекомендации по ведению пациентов.....41

Приходько В. А., Карелина Е. А., Оковитый С. В.

Обетихоловая кислота в лечении заболеваний гепатобилиарной системы.....50

Чурко А. А., Халилова Л. А., Никонова А. Н., Панина И. Ю., Куликов А. Н.

Проблемы диагностики гипертензии малого круга кровообращения.....56

Рубинштейн А. А., Гапонов Д. А., Давыдов Д. А., Дюньдик В. В., Марченко В. Н., Кудрявцев И. В.

Ось IL-23/IL-17 в патогенезе и терапии аксиального спондилоартрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника.....65

Барышева О. Ю., Голубева А. М.

Тромбоэмболические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника.....75

Шишкин А. Н.

Роль эндотелиальной дисфункции и кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома.....81

Клинические случаи

Шуракова В. А., Куликов А. Н., Кучер А. Г., Панина И. Ю., Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р.

Клинический случай циклофосфамид-ассоциированной кардиомиопатии как осложнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....90

Юбилеи и памятные даты

Лукичев Б. Г., Панина И. Ю., Чурко А. А., Шуракова В. А., Куликов А. Н.

Академик Михаил Дмитриевич Тушинский — взгляд потомков99



CONTENTS

Literature reviews

Kucher A. G.

Therapeutic nutrition in chronic kidney disease: prioritizing a plant-based diet..... 11

Rumyantsev A. Sh., Lavrishcheva Ju. V., Jakovenko A. A., Kucher A. G.

Epidemiology of sarcopenia in patients receiving programmed hemodialysis treatment25

Khrabrova M. S.

Extrarenal monoclonal immunoglobulin deposition disease: Mechanisms, clinical presentation, diagnostics and treatment approaches (review).....31

Mehtiev S. N., Mehtieva O. A.

The role of cholelithiasis and cholecystectomy in the prognosis of non-alcoholic fatty liver disease: Recommendations for patient management.....41

Prikhodko V. A., Karelina E. A., Okovityi S. V.

Obeticholic acid for the treatment of hepatobiliary disorders50

Churko A. A., Nikonova A. I., Halilova L. A., Panina I. Yu., Kulikov A. N.

Issues in diagnosis of pulmonary hypertension.....56

Rubinstein A. A., Gaponov N. D., Davydov D. A., Dun'dick V. V., Marchenko V. N., Kudryavtsev I. V.

IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis and therapy of axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases.....65

Barysheva O. Yu., Golubeva A. M.

Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease.....75

Shishkin A. N.

Role of endothelial dysfunction and intestinal microbiota in the development metabolic syndrome81

Clinical cases

Shurakova V. A., Kulikov A. N., Kucher A. G., Panina I. Yu., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A.

Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy as a complication of autological hemapoietic stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis.....90

Anniversaries and memorable dates

Lukichev B. G., Panina I. Yu., Churko A. A., Shurakova V. A., Kulikov A. N.

Academician Mikhail Dmitrievich Tushinsky — The view of descendants.....99

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Публикации в очередном выпуске журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» посвящены вопросам нефрологии, которым в предыдущие годы уделялось незаслуженно мало внимания. Уменьшая этот пробел, публикуем обзоры литературы о современном состоянии дел, касающихся лечебного питания при хронической болезни почек в додиализном периоде с акцентом на усиление роли растительных продуктов питания, а также эпидемиологии саркопении у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом. Крайне важным направлением последних десятилетий является тема поражения различных органов и систем организма (печень, легкие, нервная система и т.д.) моноклональными иммуноглобулинами, среди которых почечные повреждения являются доминирующими.

Интересными являются «непочечные публикации» о роли желчнокаменной болезни и ее хирургическом лечении в прогнозе неалкогольной жировой болезни печени, использовании обетихоловой кислоты в лечении заболеваний гепатобилиарной системы, проблемах диагностики легочной гипертензии, тромбоэмболических осложнениях при воспалительных заболеваниях кишечника и роли интерлейкинов в патогенезе аксиального спондилоартрита при воспалительных заболеваниях кишечника, а также состояния микробиоты кишечника при метаболическом синдроме.

Описание клинического случая циклофосфан-ассоциированной кардиомиопатии при трансплантации стволовых гемопоэтических клеток заставит врачей еще более внимательно относиться к назначению иммуносупрессивной терапии при различных заболеваниях.

Очень познавательным представляется материал о корифее нашей медицины — академике М. Д. Тушинском.

Дорогие коллеги, надеюсь, что публикации этого номера вызовут у Вас неподдельный профессиональный интерес к материалам нашего журнала и привлекут многих врачей к сотрудничеству.

*С уважением, заместитель главного редактора
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры пропедевтики внутренних болезней с
клиникой им. акад. М. Д. Тушинского Первого Санкт-
Петербургского государственного медицинского
университета им. акад. И. П. Павлова А. Г. Кучер*



Обзорная статья
УДК [616.61-036.12 08 : 615.874.2.019.941] : 612.017.1.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-11-24>

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СМЕЩЕНИЕ ПРИОРИТЕТОВ В СТОРОНУ РАСТИТЕЛЬНОЙ ДИЕТЫ

А. Г. КУЧЕР

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

Поступила в редакцию 22.07.2024; одобрена после рецензирования 06.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

В последние годы появляется все больше данных о пользе растительной диеты для профилактики и лечения большинства соматических заболеваний, в том числе и хронической болезни почек (ХБП). Улучшение питательных свойств употребляемых пациентами продуктов за счет увеличения доли растительных ингредиентов при одновременном снижении общего количества потребляемых белков животного происхождения может снизить потребность в нефропротекторных препаратах, уменьшить осложнения при почечных заболеваниях и, возможно, благоприятно повлиять на прогрессирование заболевания и выживаемость пациентов. В этой статье мы анализируем имеющиеся в мировой литературе данные о диете с преобладанием растительных продуктов, которая положительно влияет на предупреждение почечной патологии, частоту возникновения и прогрессирования ХБП, метаболический ацидоз, гиперфосфатемию, артериальную гипертензию, уремическую токсичность, потребность в заместительной почечной терапии и качество жизни. Также уделено внимание проблемам гиперкалиемии и дефицита витамина В12, которые часто связаны с растительным питанием, но при правильной организации процесса с участием врача-диетолога эти риски могут быть значительно минимизированы. Поэтому при учете соотношения риска и пользы парадигма лечебного питания при ХБП уверенно смещается в сторону более широкого применения растительных продуктов.

Ключевые слова: профилактика ХБП, растительная диета, животный протеин, хроническая болезнь почек (ХБП), малобелковая диета, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, витамин В12

Для цитирования: Кучер А. Г. Лечебное питание при хронической болезни почек: смещение приоритетов в сторону растительной диеты. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):11–24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-11-24>.

* **Автор для переписки:** Анатолий Григорьевич Кучер, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.

Review article

THERAPEUTIC NUTRITION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: PRIORITIZING A PLANT-BASED DIET

ANATOLY G. KUCHER

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 22.07.2024; approved after reviewing 06.09.2024; accepted for publication 25.09.2024.

Summary

In recent years, there has been increasing evidence of the benefits of a plant-based diet for the prevention and treatment of most somatic diseases, including chronic kidney disease (CKD). Improving the nutritional properties of foods by increasing the proportion of plant ingredients while reducing the total amount of animal proteins can reduce the need for nephroprotective drugs, complications of renal diseases and may favorably affect disease progression and patient survival. In this article, we analyze the data available in the world literature on a diet with a predominance of plant products, which has a positive effect on the prevention of renal pathology, the incidence and CKD progression, metabolic acidosis, hyperphosphatemia, arterial hypertension, uremic toxicity, the need for renal replacement therapy and quality of life. Attention is also paid to hyperkalemia and vitamin B12 deficiency, which are often associated with plant-based nutrition, but with the participation of a nutritionist, these risks can be significantly minimized. Therefore, taking into account the risk-benefit ratio, the approach to therapeutic nutrition for CKD is confidently shifting to the plant-based diet.

Keywords: CKD prevention, plant-based diets, animal protein, chronic kidney disease (CKD), low-protein diet, hyperkalemia, hyperphosphatemia, vitamin B12

For citation: Kucher A. G. Therapeutic nutrition in chronic kidney disease: prioritizing a plant-based diet. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;103(3):11–24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-11-24>.

* **Corresponding author:** Anatoly G. Kucher, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной проблемой общественного здравоохранения как во всем мире [1], так и в России [2]. Около 13% жителей планеты Земля страдают от ХБП, которая является одной из ведущих причин смертности. ХБП — это непрерывно прогрессирующее заболевание, которое в конечном итоге заканчивается развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ) с помощью гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки [3].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение представляют наиболее важные факторы риска развития ХБП с дальнейшей трансформацией в ТПН [4, 5, 6].

Для простоты ХБП определяется по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение как минимум 3 месяцев [3]. Прогрессирование ХБП также коррелирует с началом анемии, метаболическим ацидозом, который ускоряет развитие гиперкалиемии, задержкой уремических токсинов,

фосфатов, развитием вторичного гиперпаратиреоза, который способствует развитию остеопороза и повышенному риску перелома костей, кальцификации крупных и мелких артериальных сосудов с последующими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт и т. д.) [3], а также с развитием белково-энергетического истощения (БЭИ) [3].

Считается, что лечебное питание (ЛП) является одним из ведущих модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП [7]. Рациональные диетические мероприятия представляют собой недорогие и мощные факторы, замедляющие прогрессирование ХБП и отдаленные сроки начала ЗПТ [8]. Диета оказывает свое действие на прогрессирование ХБП как непосредственно, так и путем воздействия на гипергликемию, артериальное давление, ожирение, метаболический ацидоз, воспаление, оксидативный стресс и т. д. [9].

Одним из главных диетических воздействий при ХБП является использование ограничения белка в рационе, поскольку высокое потребление протеина (>1,2 г/кг/сут) способствует повышению к индуцированию повышенного внутриклубочкового давления и клубочковой гиперfiltrации, повышенной уремии токсичности, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, метаболического ацидоза и ухудшения состояния кишечной микробиоты [10]. Использование в ЛП малобелковой диеты (МБД), наоборот, замедляет прогрессирование ХБП, улучшает электролитные нарушения, снижает уремиическую токсичность и вызывает положительные изменения кишечной микробиоты, не влияя отрицательно на развитие БЭИ [11].

По данным, опубликованным Национальным почечным фондом (NKF) США в 2020 г., низкое потребление белка (0,55–0,60 г/кг/сут при отсутствии сахарного диабета) и (0,6–0,8 г/кг/сут при диабете) у пациентов с ХБП 3–5 стадий задерживает прогрессирование почечной

недостаточности и снижает выраженность симптомов уремии [12]. В последние 5 лет ЛП с преобладанием растительных ингредиентов привлекает все большее внимание исследователей, поскольку оно ассоциируется с более благоприятным воздействием на здоровье не только почек, но и организма в целом, как за счет первичной (гипертония, ожирение, метаболический синдром), так и вторичной профилактики (замедление прогрессирования ХБП, уменьшение проявлений уремии) [13].

Термин «растительная диета» в настоящее время часто встречается в отечественной и зарубежной литературе, но единого мнения и понимания относительно ее названия не существует [14]. Большинство исследователей описывают растительную диету как рационы, которые в основном состоят из растений, но также включают небольшое количество продуктов животного происхождения. Строгие вегетарианские (веганские) – диеты со 100% растительными ингредиентами – исключают полностью все продукты животного происхождения, а лакто-ово-вегетарианский вариант содержит небольшое количество яиц и/или молочных продуктов [14]. Еще одним вариантом веганской диеты является растительный рацион с использованием цельных (необработанных или минимально обработанных) продуктов с исключением рафинированных и переработанных продуктов, таких как растительное масло, сахар, отбеленная мука, шлифованный рис и т. д. [15]. Кроме того, существуют и другие диеты, которые также можно отнести к растительным: средиземноморская диета [16] и диета DASH (диетические подходы для борьбы с гипертонией) [17], а также диета «голубых зон», которой придерживаются люди, живущие в районах мира, с высокой продолжительностью жизни (около или больше 100 лет) [18]. Наиболее часто встречаемые виды растительных диет представлены в табл. 1.

Таблица 1

Определение растительных и вегетарианских диет и их различных подкатегорий, адаптировано из [14]

Table 1

Composition of plant-based and vegetarian diets, adopted from [14]

Диета	Определение
Растительная	Режим питания с полным или почти полным исключением продуктов животного происхождения
Флекситарианская	Разрешено мясо в небольших количествах
Полувегетарианская	Исключаются определенные (но не все) виды мяса
Песковегетарианская	Разрешены рыба и морепродукты
Полловегетарианская	Исключается «красное» мясо
Вегетарианская	Исключается натуральное и переработанное мясо и другие продукты животного происхождения
Оволактовегетарианская	Исключается мясо, но разрешены яйца и молочные продукты
Лактовегетарианская	Исключаются все виды мяса и яйца, но разрешены молочные продукты
Ововегетарианская	Исключаются все виды мяса и молочных продуктов, но разрешены яйца
Веганская (строгая вегетарианская)	Исключаются все продукты животного происхождения
Вегетарианская из цельных продуктов	Диета, состоящая из цельных растительных продуктов (свежие фрукты, овощи, орехи, семена, злаки), с ограниченным количеством обработанных пищевых продуктов или продуктов животного происхождения или вообще без них

Кроме того, понятие «растительная диета» должно также учитывать потребление «здоровой» и «нездоровой» растительной пищи [19]. Примерами «нездоровой» растительной пищи с высокой степенью промышленной переработки являются рафинированные злаки, фруктовые соки, десерты, картофельные чипсы и т. д., содержащие в больших количествах различные пищевые добавки, что неблагоприятно отражается не только на функциональном состоянии почек, но одновременно и на других системах организма [19, 20].

Различные варианты растительных диет могут использоваться для первичной профилактики ХБП, так как снижают риск развития артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, ожирения [14]. Также известно, что высокая приверженность растительной диете коррелирует со снижением частоты хронических заболеваний почек (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, гломерулонефрит и др.) и скоростью снижения СКФ [20]. Схожие результаты наблюдались при использовании DASH [21] и средиземноморской диеты [22].

Влияние диетических факторов и особенностей питания на функцию почек и прогрессирование ХБП

Бесспорно, главным из таких факторов является количество и источник потребляемого протеина. Давно известно, что потребление высокобелковой диеты, особенно на основе животного белка, приводит к хронической клубочковой гипертензии, ускорению процессов склерозирования в клубочке и интерстициальной ткани и более быстрому снижению расчетной СКФ [13]. Огромное значение в лечебном питании имеет тип белка: животные протеины, белки из рыбы, птицы, субпродуктов и обработанного мяса (колбасы, фарши, сосиски) коррелировали с более высоким уровнем креатинина в сыворотке крови и, следовательно, более низкой СКФ [13]. Диета с высоким общим белком животного происхождения чаще вызывает различные сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [13]. Различная возможность растительных и животных протеинов может вызывать кардиометаболические последствия для здоровья человека и может быть отчасти объяснена тем, что эти протеины поступают в желудочно-кишечный тракт вместе с другими «вредными» ингредиентами (соль, насыщенные жиры, холестерин), которые вызывают повышенную кислотную нагрузку, способствуют образованию кишечных токсинов, ухудшая кишечную микробиоту, вызывая запоры [13].

Диетическая кислотная нагрузка

Высокая диетическая кислотная нагрузка увеличивает риск развития ХБП за счет потребления

животных протеинов, которые характеризуются повышенным содержанием серосодержащих аминокислот (метионина и цистеина) и образованием в процессе переваривания серной кислоты и ионов водорода [23]. Диеты с высокой кислотной нагрузкой способствуют развитию неуклонно нарастающего метаболического ацидоза с развитием в дальнейшем инсулинорезистентности, гипертонии, заболевания костей, снижения мышечной массы, гиперурикемии, почечных конкрементов и т. д. [24]. Диеты на растительной основе и вегетарианские диеты способствуют снижению кислотной нагрузки за счет преобладания в рационе яблочной и уксусной кислот [25].

Фосфаты

Избыточное потребление фосфатов с пищей и гиперфосфатемия являются факторами риска прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности населения в целом [10]. Диеты на основе растительных продуктов, даже с высоким содержанием фосфатов (орехи, семена и бобовые), хуже перевариваются в кишечнике ввиду их низкой биодоступности (от 10 до 30%) из-за отсутствия у человека фермента фитазы, расщепляющей соли фосфорной кислоты. Напротив, фосфаты в продуктах животного происхождения (мясо, рыба, молочные продукты, яйца) обычно имеют биодоступность от 60 до 80%, а с наличием фосфатсодержащих пищевых добавок для вкуса или консервации могут достигать и 100%. Исследования как на животных, так и на людях показывают снижение уровня фосфатов в сыворотке крови при потреблении растительных продуктов по сравнению с животными диетами, несмотря на равное количество фосфатов в рационах [10].

Клетчатка

Западная диета, содержащая большое количество жиров и низкое содержание клетчатки, коррелирует с ухудшением здоровья кишечника, включая нарушение его барьерной функции, что вызывает нарушение пассажа кишечного содержимого, индуцируя запоры и системное хроническое воспаление; это может вызвать и/или усугубить различные системные заболевания, включая дисфункцию почек. Напротив, пищевые волокна, содержащиеся в больших количествах в растительной пище, укрепляют барьерную функцию кишечника и способствуют поддержанию здорового микробиома [26]. И другие эпидемиологические исследования показывают, что потребление свежих фруктов, цельного зерна, нежирных молочных продуктов и растительных белков, таких как бобовые, соя и масличные семена, являются защитными факторами от развития заболеваний почек [27]. Эффект от пищевых волокон в основном обусловлен применением самой клетчатки и

уменьшением в рационе животного белка. Показано, что применение пищевых волокон снижает уровень мочевины, креатинина и других токсинов (п-крезилсульфат, индоксилсульфат) за счет уменьшения их всасывания из-за ускоренной моторики кишечника и увеличения экскреции фекалий; улучшает целостность плотных соединений в эпителии толстой кишки за счет нарастания производства короткоцепочных жирных кислот (ацетат, пропионат, бутират), что снижает проницаемость токсинов, содействует улучшению кишечного микробиома с преобладанием сахаролитических (вместо протеолитических) бактерий. Увеличение потребления животного белка (особенно красного мяса), который не содержит пищевых волокон вообще, усиливает выработку уремических токсинов, таких как триметилами-

ноксид (ТМАО), п-крезилсульфат и индоксилсульфат, способствуя росту протеолитических бактерий в микробиоме кишечника [27].

Влияние рациона питания на прогрессирование ХБП и риск смертности

Несколько обсервационных исследований показали, что у пациентов с ХБП приверженность различным моделям здорового питания, богатым растительной пищей и клетчаткой, связана с задержкой прогрессирования ХБП и улучшением выживаемости [28, 29]. В недавнем обзоре четырех РКИ (рандомизированных клинических исследований) проанализировано и отмечено положительное влияние различных растительных диет на функцию почек у пациентов с ХБП [30] (табл. 2).

Таблица 2

Обсервационные исследования растительных рационов питания и их связи с частотой и/или распространенностью ХБП

Table 2

Observational studies on plant-based diets and incidence of CKD

Тип исследования	Опросник	Время наблюдения	Количество наблюдений	Оценочные параметры	Результаты
Обсервационное [20]	Опросник частоты приема пищи	24 года	14686 взрослых	Наступление ХБП	Более низкий риск ХБП при растительной диете
Обсервационное перекрестное [31]	Опросник частоты приема пищи	11 лет	55113 общая популяция	рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² и наличие протеинурии	Частота ХБП реже в группе веганов, чем у всеядных
Обсервационное ретроспективное [32]	Опросник частоты приема пищи	11 лет	3618 больных с гиперурикемией	Наступление протеинурии и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Снижение риска ХБП на 31% у б-ных с гиперурикемией
Обсервационное проспективное [33]	Опросник частоты приема пищи	6 лет	1630 людей без ХБП	рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Соблюдение DASH-диеты снижало частоту ХБП
Обсервационное проспективное когортное [21]	Данные о потреблении различных продуктов питания (DASH-диета)	23 года	14882 общая популяция	рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Большой риск ХБП при потреблении красного (переработанного) мяса и меньший риск при потреблении орехов, бобовых и молочных продуктов с низким содержанием жира
Обсервационное когортное [34]	Опросник частоты употребления пищи	15 лет	900 общая популяция	рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Средиземноморская диета приводила к снижению частоты ХБП
Ретроспективное обсервационное [35]	Опросник пищевых привычек (сгруппированный по веганам, лакто-ово-вегетарианцам и всеядным)	11 лет	2797 больных с сахарным диабетом	рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , протеинурия	У вегетарианцев и лакто-ово-вегетарианцев частота ХБП была ниже, чем у всеядных

Обсервационное перекрестное [36]	Опросник частоты употребления пищи	Кросс-секционное исследование	5889 без диабета, гипертонии или ХБП	Уровень креатинина сыворотки крови (Scr) и pСКФ	Употребление животного белка вызывало повышение Scr и снижение СКФ
Обсервационное проспективное [37]	Опросник частоты употребления продуктов питания	6 лет	4881 общая популяция без ХБП	Появление ХБП	Повышенный риск ХБП при потреблении красного и переработанного мяса
Проспективное когортное [38]	Опросник частоты употребления пищевых продуктов	23 года	11952 людей без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний	pСКФ <60 мл/мин/1.73 м ²	Повышенный риск ХБП при потреблении красного (переработанного) мяса; орехи, нежирные молочные продукты и бобовые обладали нефропротективным действием
Обсервационное перекрестное [39]	Перекрестный опросник частоты употребления пищи	Кросс-секционное исследование	420 больных с СД2 типа	Распространенная ХБП	Потребление растительного белка связано с меньшей распространенностью ХБП при СД2 типа
Обсервационное перекрестное [27]	Опросник частоты употребления пищи	Кросс-секционное исследование	20733 больных с распространенной ХБП	Распространенная ХБП	При более высоких квартилях потребления бобовых более низкая распространенность ХБП
Наблюдательное проспективное [40]	Опросник частоты употребления пищи	Исходно, 5 и 10 лет	1374 пожилых женщин	Снижение pСКФ	Потребление растительного белка связано с более медленным снижением СКФ

Потребление аминокислот

Повышенное потребление L-аргинина, особенно из животных продуктов, оказывает неблагоприятное воздействие на функцию почек, в то время как L-аргинин растительного происхождения снижает риск развития ХБП [41]. Известно, что чрезмерное употребление ароматических аминокислот (фенилаланин, триптофан, тирозин) способствует развитию АГ, так как они участвуют в формировании структуры белков, являются предшественниками нейромедиаторов (серотонин) и гормонов (дофамин, адреналин, тироксин) [42]. Аминокислоты с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин) являются маркерами состояния питания больных с ХБП, а также снижают окислительный стресс в почках при диабетической и других нефропатиях [42].

Влияние растительной диеты на протеинурию

Имеется немало доказательств, что растительные белки с меньшей вероятностью индуцируют клубочковую гипертензию/гиперфильтрацию по сравнению с животными, снижая повышенные уровни TGF-бета и уменьшая последующее накопление внеклубочкового матрикса и развитие фиброза, что может приводить к снижению потери белка с мочой у больных с различными нефропатиями [43, 44].

Потребление белка при ХБП 3-5 стадии

Рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – инициатива качества исходов заболеваний почек) предполагают ограничение потребления белка у метаболически стабильных взрослых больных без сахарного диабета с ХБП 3 – 5 стадий: диету с низким содержанием белка (0,55 – 0,6 г/кг массы тела в сут) или диету с очень низким содержанием белка (0,28 – 0,43 г/кг/сут), которая состоит из вегетарианской диеты с добавками эссенциальных аминокислот и кетоаналогов для удовлетворения общей потребности в белке (0,55 – 0,6 г/кг/сут) и заменителей без белка для достижения требуемой калорийности рациона (30 – 35 ккал/кг/сут). Взрослым, страдающим сахарным диабетом с ХБП 3 – 5 стадий, рекомендации KDOQI рекомендуют потребление белка в количестве 0,6 – 0,8 г/кг/сут [45]. Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек) предлагают пациентам с диабетической ХБП потребление белка с пищей в количестве 0,8 г/кг/сут и сбалансированную диету с высоким содержанием овощей, фруктов и цельного зерна, но низким содержанием рафинированных углеводов и подслащенных напитков [46]. Аналогичные показатели белковой нагрузки рациона зафиксированы и в отечественных рекомендациях по ХБП (3). Эксперты из международного общества почечного

питания и метаболизма (ISRNM – International Society of Renal Nutrition and Metabolism) подчеркнули, что клиницистам лучше назначать нижний предел рациональной нормы потребления белка в 0,6 – 0,8 г/кг/сут независимо от этиологии ХБП (диабетическая и недиабетическая) [47]. Они считают, что фактически более низкий целевой уровень белка может быть труднодостижим и опасен для состояния питания, особенно в тех странах, где кетоаналоговые добавки недоступны из-за их дороговизны. В руководстве KDOQI не содержится рекомендаций, связанных с типом белка

(животного или растительного происхождения), используемого в низкобелковых диетах, из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако комментарий ISRNM в свете растущего числа наблюдательных исследований рекомендует поддерживать использование растительного протеина или аналогичных моделей питания [47].

Имеющиеся на сегодняшний день соответствующие РКИ (диеты с низким содержанием белка на растительной основе при ХБП 3 – 5 стадий) представлены в табл. 3.

Таблица 3

РКИ по диетам с низким содержанием белка на растительной основе при ХБП без заместительной почечной терапии

Table 3

Randomized clinical trials on the low-protein plant-based diets in predialysis CKD

Тип исследования	Больные и время	Диеты	Результаты
Проспективное рандомизированное контролируемое [48]	85 больных с ХБП 3б – 4 ст; (12 месяцев)	МБД соевая + КА по сравнению с МБД стандартная + КА	МБД соевая: более медленное снижение рСКФ; меньшее нарастание ГЛЖ, лучший контроль АД и мышечной массы
Проспективное рандомизированное контролируемое [49]	24 больных рСКФ < 25 мл/мин; 4 месяца	МБД обычная по сравнению с МБД + КА	Обе диеты не вызывали БЭИ; МБД + КА улучшала метаболизм кальция, фосфора и снижала содержание азота мочевины в сыворотке
Проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое [50]	56 больных с рСКФ 5-7 мл/мин, без СД, старше 70 лет, медиана наблюдения 26,5 месяцев	МБД + КА по сравнению с диализом, без ограничения белка	МБД + КА отсрочила начало ЗПТ на 11 месяцев, без увеличения смертности
Проспективное рандомизированное перекрестно-контролируемое [51]	60 больных с ХБП 3б – 4 ст, 18 месяцев	Безглютеновая диета по сравнению с средиземноморской диетой и МБД + КА	Средиземноморская и МБД + КА по сравнению с безглютеновой диетой: снижение диастолического АД и сывороточных уровней мочевины, натрия, фосфора паратгормона, лизина и соотношения гомоциструлин/лизин (маркер уровня цианатов); более высокий бикарбонат сыворотки крови и гемоглобин
Проспективное рандомизированное контролируемое [52]	207 взрослых, без диабета рСКФ < 30 мл/мин, 18 месяцев	МБД по сравнению с МБД + КА	Уменьшение вдвое начальной СКФ или начала ЗПТ, снижение мочевины и фосфора сыворотки, снижение потребности в добавках кальция, бикарбоната и витамина Д при МБД + КА
Проспективное рандомизированное контролируемое [53]	233 больных, включая СД с ХБП 4 – 5 ст, 36 месяцев	МБД + КА по сравнению с МБД	Оба варианта диеты не вызывали БЭИ; не было различий в отношении почечной выживаемости и метаболических параметров

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, БЭИ – белково-энергетическое истощение, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЗПТ – заместительная почечная терапия, КА – кетоаналоги, МБД – малобелковая диета, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Роль диетологов в продвижении лечебного питания у больных с ХБП

Успешное внедрение лечебного питания, в том числе и с преобладанием растительного рациона, особенно с ограничением протеинов в додиализной стадии ХБП, невозможно без участия врачей-диетологов, диетсестер, врачей-нефрологов [13]. Диетологи должны регулярно оценивать количество потребляемых белков, энергии, макро- и микроэлементов как с помощью периодических диетических оценок (сбор пищевых 3- или 7-суточных

дневников), так и при исследовании 24-часового сбора мочи с целью улучшения соблюдения диетических рекомендаций [13]. В последнее время, особенно во время эпидемии COVID-19, используются различные телемедицинские обучающие программы [13].

Малобелковые диеты с использованием растительных ингредиентов

В литературе встречается несколько вариантов малобелковых диет с использованием растительных ингредиентов (табл. 4).

Таблица 4
Варианты малобелковых диет (МБД) с использованием растительных ингредиентов

Table 4
Low-protein plant-based diets

Диета	ХБП стадия	Белок	Углеводы	Фосфор
Обычная МБД	3–4	0,6 г/кг/сут (>50% животного белка)	Обычные или заменители	<760 мг/сут
Веганская МБД	3–4	0,7 г/кг/сут (100% из зерна и бобовых)	Из злаков	<760 мг/сут
Очень МБД веганская	3–4	0,6 г/кг/сут (100% из злаков и бобовых + эссенциальные аминокислоты/кетоаналоги (1 таблетка на каждые 10 кг идеальной массы тела)	Из злаков	<760 мг/сут
Диета PLADO	3–5	0,6 г/кг/сут (50–70% растительного происхождения)	Из цельных злаков	<760 мг/сут
МБД PLADO	4–5	0,3–0,4 г/кг/сут + эссенциальные аминокислоты/кетоаналоги (1 таблетка на каждые 5 кг идеальной массы тела)	Из заменителей с низким содержанием белка	300–400 мг/сут

Примечание: МБД – малобелковая диета, ХБП – хроническая болезнь почек.

В растительных диетах преобладают овощи, фрукты, масличные, цельнозерновые и бобовые продукты, а также растительные масла, наряду со значимо меньшим содержанием нежирных молочных продуктов, мяса, рыбы и т. д. Растительные диеты отличаются высоким содержанием пищевых волокон, витаминов, минералов, антиоксидантов, фенольных кислот и флавоноидов. Благодаря этим компонентам употребление растительной пищи пациентами с ХБП может повысить иммунную активность, воздействуя на микробиоту кишечни-

ка, и снизить выработку уремических токсинов, окислительный стресс, хроническое воспаление и проявления метаболического ацидоза. Наиболее признанными среди растительных диет при лечении ХБП являются: средиземноморская, средиземноморская почечная (MedRen), новоскандинавская, новоскандинавская почечная (New Nordic Renal), диета при лечении гипертонии (DASH-диета), малобелковая диета с преобладанием растений (PLADO), диета PLADO при диабете (PLADOD), диета на основе цельных продуктов (WFPB) [9].

Средиземноморская диета и средиземноморская почечная диета

Средиземноморская диета — это диета, богатая растительными продуктами (цельные зерна, бобовые, масличные семена, овощи и фрукты, а также различные травы). При этой диете ограничено потребление красного мяса; включает умеренное потребление рыбы, морепродуктов, яиц, белого мяса, молочных продуктов, вина. Оливковое масло первого отжима является основным источником жира, добавляемого в блюда [54]. Известно, что средиземноморская диета может снизить риск неинфекционных заболеваний, таких как ожирение и диабет. Также известно, что эта диета может быть использована и у пациентов, страдающих ХБП, из-за ее положительного влияния на эндотелиальное воспаление, артериальное давление и липидный профиль [55]. Средиземноморская диета, адаптированная для больных с ХБП (средиземноморская почечная), содержит 0,8 г белка/кг/сут, 6 г/сут соли и менее 800 мг/сут фосфатов и рекомендуется к использованию начиная с 3 стадии ХБП [56].

Новоскандинавская диета и новоскандинавская почечная диета

Новоскандинавская диета — диета, включающая большое количество фруктов, овощей, свежей зелени, картофеля, дикорастущих растений и грибов, цельного зерна, орехов, морепродуктов, а также мяса дичи и домашнего скота (57). Новая скандинавская диета похожа на средиземноморскую диету. Однако основным видом масла является рапсовое, более высокое потребление морепродуктов, а также продуктов, выращиваемых в сельской местности. Принимая во внимание тот факт, что новоскандинавская диета содержит много фосфатов, в новоскандинавской почечной диете рекомендуют придерживаться 850 мг/сут фосфатов, 830 мг/сут кальция, 3 г/сут натрия (6,5 г/сут соли) и 2,5 г/сут калия [58]. При такой модели питания потребление фосфатов на 40% меньше, чем при обычном ежедневном рационе.

DASH-диета

Диета DASH является эффективным диетическим средством для снижения артериального давления [59]. В этом рационе используются фрукты, овощи, бобовые и масличные культуры, умеренное потребление мяса, рыбы, морепродуктов, яиц и молочных продуктов. Это модель диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина и, самое главное, соли. Такой рацион оказывает положительное влияние на многие факторы риска ХБП (артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз), что может оказывать защитное действие на развитие и прогрессирование почечных дисфункций [59].

Диета с низким содержанием белка на основе растительных ингредиентов (PLADO)

При использовании этой диеты рекомендуется потребление не менее 50% растительного белка в количестве 0,6–0,8 г/кг/сут, содержание соли <3–4 г/сут, высокое содержание пищевых волокон (не менее 25–30 г/сут) и достаточное потребление энергии (30–35 ккал/кг/сут) [60]. Диета PLADO относится к категории вегетарианских диет. Указывается на ее положительное влияние при многих хронических, связанных с нарушением метаболизма, заболеваниях.

Диета на основе цельных растительных продуктов

В рамках этой модели питания в основном употребляются цельнозерновые продукты, а ингредиенты животного происхождения (включая мясо, рыбу, яйца и молочные продукты), особенно с высокой степенью переработки (включая растительные масла, полуфабрикаты, расфасованные продукты), исключаются из рациона или используются в крайне ограниченном количестве [61]. Преобладающими являются цельнозерновые, масличные, орехи, бобовые, фрукты, овощи и крахмалсодержащие продукты. Основным источником энергии являются цельные зерна, необработанные или с минимальной обработкой углеводы. Это более строгая диета, чем вегетарианская, с довольно высоким содержанием пищевых волокон, которая оказывает положительное влияние на метаболические нарушения при ХБП.

НЕДОСТАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАСТИТЕЛЬНОЙ ДИЕТЫ ПРИ ХБП

Гиперкалиемия

Некоторые исследователи высказывают опасения, что растительная диета из-за высокого содержания в ней калия может увеличить риск развития гиперкалиемии [10]. Пациентам с ХБП исторически рекомендовали ограничивать потребление калия с пищей для предотвращения гиперкалиемии, которая может вызвать нарушения ритма. Однако необходимо помнить, что такие осложнения редки, в то время как ограничение потребления калия за счет сокращения потребления растительных продуктов может лишить пациентов потенциальных преимуществ приема калия с пищей при сниженной функции почек и имеющихся сердечно-сосудистых нарушениях [62]. В настоящее время подход к этой проблеме меняется, так как имеется мало свидетельств о четкой линейной связи между содержанием калия в рационе и динамикой его в сыворотке крови после еды [62]. Прежде всего, новые данные указывают на то, что калий, поступающий с пищей, может быть полезен больным с ХБП [63]. Известно, что более высокая экскреция калия с мочой, коррелирующая с более высоким потреблением калия с пищей, связана со снижением ар-

териального давления и сердечно-сосудистого риска у больных с ХБП; увеличение потребления калия является таким же важным, как и снижение потребления натрия [63]. Известны недавние исследования, где показано, что поступающий с пищей калий модулирует активность чувствительных к тиазидам рецепторов натрий-хлоридного котранспортера в дистальных извитых канальцах и способствует выведению натрия [63]. Необходимо также помнить, что поступление калия с животными продуктами связано с высокой кислотной нагрузкой, которая способствует развитию метаболического ацидоза и гиперкалиемии [64]. Напротив, калий из растительного рациона обладает подщелачивающим эффектом, клетчатка уменьшает вероятность запоров, а углеводы, стимулируя высвобождение инсулина, способствуют поступлению калия в клетки и снижают риск развития гиперкалиемии [62]. По этой причине снижение потребления калия с пищей применяется только при наличии документально подтвержденной гиперкалиемии, а также после исключения и коррекции других возможных ее причин (метаболический ацидоз, неконтролируемый сахарный диабет и запоры). В первую очередь следует ограничивать очень богатые калием продукты (концентрированные фруктовые соки, картофельные чипсы, шоколад, соусы и т. д.) [12]. Также важно учитывать и особенности кулинарной обработки пищи, которые снижают содержание калия (замачивание в воде, варка на пару, замораживание и т. д.) [12]. Наконец, если развивается гиперкалиемия, следует рассмотреть возможность применения препаратов, связывающих калий (калмейд, патиромер, циклосиликат циркония натрия), а не отказываться от растительной диеты [65].

Витамин В12

Дефицит витамина В12 является растущей проблемой не только приверженцев растительной диеты, но и у населения в целом, особенно у пожилых людей [66]. Первые симптомы дефицита проявляются уже через 3 года приема растительной пищи, так как витамин В12 образуется в кишечнике в результате воздействия кишечной микробиоты на ингредиенты животного происхождения. Больные с продвинутыми стадиями ХБП подвержены риску дефицита этого витамина из-за снижения всасывания в кишечнике, из-за низкого потребления продуктов животного происхождения при диете с низким содержанием белка и из-за одновременного приема лекарственных препаратов, нарушающих усвоение витамина В12 (ингибиторы протонной помпы, метформин и др). Нормальный уровень витамина В12 в сыворотке крови составляет около 490 пг/мл. Лечение необходимо проводить с использованием метилкобаламина или гидроксикобаламина, а не цианокобаламина, так как у пациентов при тяжелых стадиях ХБП последний может оказывать токсическое воздействие за счет

высокого содержания в сыворотке больных с ХБП тиоцианата и цианида [67].

Заключение

Традиционные диеты для лечения ХБП требуют ограничений белка, фосфора, калия, натрия и жидкости в зависимости от стадии заболевания, которые достигаются за счет снижения приема многих продуктов питания, фруктов и овощей. С другой стороны, модели растительной диеты богаты растительными продуктами, такими как овощи, фрукты, масличные, цельнозерновые, бобовые и растительные масла. Считается, что расширение рациона пациентов с ХБП за счет включения в него растительных продуктов может как увеличить разнообразие питания, так и снизить частоту возникновения почечных дисфункций, улучшить качество жизни пациентов, снизить уровень смертности и уменьшить затраты на лечение. Однако необходимо не забывать и о рисках, которые могут иметь место при этих вариантах лечебного питания.

Идеальная растительная диета для профилактики ХБП, вероятно, должна быть дефицитна по продуктам животного происхождения (для уменьшения кислотной нагрузки и фосфатов) и по рафинированным растительным продуктам (для уменьшения содержания натрия, фосфора из консервантов). Такие диеты лучше подходят для каждой стадии ХБП и способны снизить риск возникновения многих патологических состояний, таких как гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, которые являются самой частой причиной повреждения почек (первичная профилактика ХБП). Кроме того, особенности растительных диет (высокое содержание клетчатки, низкая кислотная нагрузка, плохая биодоступность фосфатов, низкое содержание натрия, лучший липидный профиль) свидетельствуют о биологической обоснованности их нефропротективного действия. Малобелковые диеты на растительной основе так же, как и другие варианты МБД, продлевают додиализную стадию ХБП и отдают начало заместительной почечной терапии, главным образом, за счет лучшего контроля уремического статуса (снижение уровня уремических токсинов, улучшение минерального обмена и ацидоза), а также поддержания хорошего состояния питания. По-прежнему важной проблемой остается дисциплина пациентов и их приверженность лечению, что достигается также хорошим взаимодействием больных с врачом-диетологом. Что касается возможных опасений по поводу использования растительных диет у пациентов с нефропатиями, важно, чтобы эти диеты планировались с помощью диетолога или нефролога, для лучшей оптимизации потребления растительной пищи и сведению к минимуму риска дефицита питательных веществ и гиперкалиемии. Для реализации питательной ценности растительных малобелковых диет предлагается более широко использовать потребление бобовых, орехов, соевых продуктов и контроль за приемом добавок витамина В12.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kovesdy C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022 // *Kidney Int. Suppl.* 2022. Vol. 12. P. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
2. Мильчаков К. С., Габаев М. И., Шилов Е. М. Профилактическая помощь больным хронической болезнью почек в Российской Федерации: аналитический обзор распространенности и существующих программ (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019. Т. 15, № 1. С. 24–28.
3. Смирнов А. В., Ватазин А. В., Добронравов В. А. и др. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология.* 2021. Т. 25, № 5. С. 10–84. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84>.
4. Tedla F. M., Brar A., Browne R., Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: Navigating the evidence // *Int. J. Hypertens.* 2011. Vol. 2011. P. 132405. <https://doi.org/10.4061/2011/132405>.
5. Shen Y., Cai R., Sun J. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis // *Endocrine.* 2017. Vol. 55. P. 66–76. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1014-6>.
6. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. Vol. 30. P. 241–246. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000586>.
7. Joshi S., Kalantar-Zadeh K., Chauveau P., Carrero J. J. Risks and benefits of different dietary patterns in CKD // *Am J Kidney Dis.* 2023. Vol. 81, № 3. P. 352–60. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.013>.
8. Ikizler T. A., Burrowes J. D., Byham-Gray L. D. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in ckd: 2020 update // *Am J Kidney Dis.* 2020. Vol. 76, № 3. P. 1–107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
9. Sahin K., Yildiran H. A therapeutic approach in the management of chronic kidney disease: plant-based dietary models and associated parameters // *Curr Nutr Rep.* 2024. Vol. 13, № 1. P. 39–48. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00515-7>.
10. Carrero J. J., González-Ortiz A., Avesani C. M. et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease // *Nat Rev Nephrol.* 2020. Vol. 16, № 9. P. 525–542. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0297-2>.
11. Chauveau P., Koppe L., Combe C. et al. Vegetarian diets and chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* 2019. Vol. 34, № 2. P. 199–207. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy164>.
12. Zarantonello D., Brunori G. The role of plant-based diets in preventing and mitigating chronic kidney disease: more light than shadows // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12, № 19. P. 6137. <https://doi.org/10.3390/jcm12196137>.
13. Kalantar-Zadeh K., Joshi S., Schlueter R. et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, № 7. P. 1931. <https://doi.org/10.3390/nu12071931>.
14. Hargreaves S. M., Rosenfeld D. L., Moreira A. V. B., Zandonadi R. P. Plant-based and vegetarian diets: an overview and definition of these dietary patterns // *Eur J Nutr.* 2023. Vol. 62, № 3. P. 1109–1121. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03086-z>.
15. Adair K. E., Bowden R. G. Ameliorating chronic kidney disease using a whole food plant-based diet // *Nutrients.* 2020. Vol. 12:1007. <https://doi.org/10.3390/nu12041007>.
16. Bach-Faig A., Berry E. M., Lairon D. et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. P. 2274–2284. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002515>.
17. Soltani S., Shirani F., Chitsazi M. J., Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Obes. Rev.* 2016. Vol. 17. P. 442–454. <https://doi.org/10.1111/obr.12391>.
18. Buettner D., Skemp S. Blue zones: Lessons from the world's longest lived // *Am. J. Lifestyle Med.* 2016. Vol. 10. P. 318–321. <https://doi.org/10.1177/15598276166637066>.
19. Tuso P. J., Ismail M. H., Ha B. P., Bartolotto C. Nutritional update for physicians: Plant-based diets // *Perm. J.* 2013. Vol. 17. P. 61–66. <https://doi.org/10.7812/TPP/12-085>.
20. Kim H., Caulfield L. E., Garcia-Larsen V. et al. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14. P. 682–691. <https://doi.org/10.2215/CJN.12391018>.
21. Rebholz C., Crews D., Grams M. et al. DASH , № Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2016. Vol. 68. P. 853–861. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.019>.
22. Hu E. A., Steffen L. M., Grams M. E. et al. Dietary patterns and risk of incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol. 110. P. 713–721. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz146>.
23. Mofrad M. D., Daneshzad E., Azadbakht L. Dietary acid load, kidney function and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2021. Vol. 91. P. 343–355. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000584>.
24. Di Nicolantonio J. J., O'Keefe J. Low-grade metabolic acidosis as a driver of chronic disease: A 21st century public health crisis // *Open Heart.* 2021. Vol. 8. P. e001730. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001730>.
25. Storz M. A., Ronco A. L. Reduced dietary acid load in U.S. vegetarian adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 10. P. 2091–2100. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2825>.
26. Usuda H., Okamoto T., Wada K. Leaky Gut: Effect of dietary fiber and fats on microbiome and intestinal barrier // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 7613. <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>.
27. Yin L., Dong X., Liao W. et al. Relationships of beans intake with chronic kidney disease in rural adults: A large-scale cross-sectional study // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. P. 1117517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1117517>.
28. Bach K. E., Kelly J. T., Palmer S. C. et al. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: A meta-analysis of cohort studies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14. P. 1441–1449. <https://doi.org/10.2215/CJN.00530119>.
29. Hu E. A., Coresh J., Anderson C. A. M. et al. Adherence to healthy dietary patterns and risk of CKD progression and all-cause mortality: findings from the CRIC, (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study // *Am. J. Kidney Dis.* 2021. Vol. 77. P. 235–244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.019>.
30. Świątek Ł., Jeske J., Miedziaszczyk M., Idasiak-Piechocka I. The impact of a vegetarian diet on chronic kidney disease (CKD) progression – A systematic review // *BMC Nephrol.* 2023. Vol. 24. P. 168. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03233-y>.
31. Liu H. W., Tsai W. H., Liu J. S., Kuo K. L. Association of Vegetarian diet with chronic kidney disease // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. P. 279. <https://doi.org/10.3390/nu11020279>.
32. Wu C. L., Tsai W. H., Liu J. S. et al. Vegan diet is associated with a lower risk of chronic kidney disease in patients with hyperuricemia // *Nutrients.* 2023. Vol. 15. P. 1444. <https://doi.org/10.3390/nu15061444>.
33. Asghari G., Yuzbashian E., Mirmiran P., Azizi F. The association between dietary approaches to stop hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: The Tehran lipid and glucose study // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2017. Vol. 32. P. ii224–ii230. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw273>.
34. Khatri M., Moon Y. P., Scarmeas N. et al. The association between a mediterranean-style diet and kidney function in the northern Manhattan study cohort // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. P. 1868–1875. <https://doi.org/10.2215/CJN.01080114>.

35. Hou Y. C., Huang H. F., Tsai W. H. et al. Vegetarian diet was associated with a lower risk of chronic kidney disease in diabetic patients // *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 843357. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.843357>.
36. Vukovic V., Hantikainen E., Raftopoulou A. et al. Association of dietary proteins with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in a general population sample: The CHRIS study // *J. Nephrol.* 2023. Vol. 36. P. 103–114. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01409-7>.
37. Mirmiran P., Yuzbashian E., Aghayan M. et al. Prospective study of dietary meat intake and risk of incident chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2020. Vol. 30. P. 111–118. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.06.008>.
38. Haring B., Selvin E., Liang M. et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *J. Renal. Nutr.* 2017. Vol. 27. P. 233–242. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.11.004>.
39. Oosterwijk M. M., Soedamah-Muthu S. S., Geleijnse J. M. et al. High dietary intake of vegetable protein is associated with lower prevalence of renal function impairment: Results of the Dutch DIALECT-1 cohort // *Kidney Int. Rep.* 2019. Vol. 4. P. 710–719. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.02.009>.
40. Bernier-Jean A., Prince R. L., Lewis J. R. et al. Dietary plant and animal protein intake and decline in estimated glomerular filtration rate among elderly women: A 10-year longitudinal cohort study // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021. Vol. 36. P. 1640–1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa081>.
41. Bahadoran Z., Mirmiran P., Golzarand M. et al. Dietary animal-derived L-Arginine intake and risk of chronic kidney disease: a 6-year follow-up of Tehran lipid and glucose study // *Iran. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 11. P. 352–359.
42. Asghari G., Teymouri F., Farhadnejad H. et al. Dietary amino acid patterns are associated with incidence of chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2022. Vol. 32. P. 312–318. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.04.003>.
43. Kontessis P., Jones S., Dodds R. et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins // *Kidney Int.* 1990. Vol. 38. P. 136–144. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.178>.
44. Ria P., De Pascalis A., Zito A. et al. Diet and proteinuria: state of art // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 24. P. 44. <https://doi.org/10.3390/ijms24010044>.
45. Ikizler T. A., Burrowes J. D., Byham-Gray L. D. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update // *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76(Suppl. S1):S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
46. De Boer I. H., Khunti K., Sadusky T. et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Diabetes Care.* 2022. Vol. 45. P. 3075–3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
47. Kistler B. M., Moore L. W., Benner D. et al. The International Society of Renal Nutrition and Metabolism commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2021. Vol. 31. P. 116–120. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.05.002>.
48. Milovanova L. Y., Volkov A. V., Milovanova S. Y. et al. Soy Protein as a part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3b-4 stages of chronic kidney disease // *J. Ren. Nutr.* 2023. Vol. 33. P. 435–442. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.10.008>.
49. Feiten S. F., Draibe S. A., Watanabe R. et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 59. P. 129–136. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602050>.
50. Brunori G., Viola B. F., Parrinello G. et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. P. 569–580. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2007.02.278>.
51. Di Iorio B. R., Marzocco S., Bellasi A. et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2018. Vol. 33. P. 804–813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx203>.
52. Garneata L., Stancu A., Dragomir D. et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 27. P. 2164–2176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040369>.
53. Bellizzi V., Signoriello S., Minutolo R. et al. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: A pragmatic, randomized, controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 115. P. 1404–1417. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab417>.
54. Caldrioli L., Molinari P., Abinti M. et al. Can Mediterranean diet have a positive impact on kidney health? A pending answer to a long-time question // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 20. P. 4366. <https://doi.org/10.3390/nu14204366>.
55. Pérez-Torres A., Caverni-Muñoz A., González G. E. Mediterranean diet and chronic kidney disease (CKD): a practical approach // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, № 1. P. 97. <https://doi.org/10.3390/nu15010097>.
56. D'Alessandro C., Giannese D., Panichi V., Cupisti A. Mediterranean dietary pattern adjusted for CKD patients: the MedRen diet // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, № 5. P. 1256. <https://doi.org/10.3390/nu15051256>.
57. Mithril C., Dragsted L. O., Meyer C. et al. Dietary composition and nutrient content of the New Nordic Diet // *Public Health Nutr.* 2013. Vol. 16, № 5. P. 777–85. <https://doi.org/10.1017/S1368980012004521>.
58. Salomo L., Rix M., Kamper A. L. et al. Short-term effect of the New Nordic Renal diet on phosphorus homeostasis in chronic kidney disease stages 3 and 4 // *Nephrol Dial Transplant.* 2019. Vol. 34, № 10. P. 1691–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy366>.
59. Filippou C. D., Tsioufis C. P., Thomopoulos C. G. et al. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Adv Nutr.* 2020. Vol. 11, № 5. P. 1150–60. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>.
60. Chen Y., Wu J., Yu D., Liu M. Plant or animal-based or PLADO diets: which should chronic kidney disease patients choose? // *J Ren Nutr.* 2023. Vol. 33, № 2. P. 228–35. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.06.011>.
61. Liebman S. E., Joshi S. Plant-based diets and peritoneal dialysis: a review // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 6. P. 1304. <https://doi.org/10.3390/nu14061304>.
62. Post A., Tsikas D., Bakker S. J. L. Creatine is a conditionally essential nutrient in chronic kidney disease: a hypothesis and narrative literature review // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, № 5. P. 1044. <https://doi.org/10.3390/nu11051044>.
63. Wei K. Y., Gritter M., Vogt L. et al. Dietary potassium and the kidney: Lifesaving physiology // *Clin. Kidney J.* 2020. Vol. 13. P. 952–968. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa157>.
64. D'Alessandro C., Cumetti A., Pardini E. et al. Prevalence and correlates of hyperkalemia in a renal nutrition clinic. *Intern // Emerg. Med.* 2021. Vol. 16. P. 125–132. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02353-9>.
65. Bjune T., Bøe T. B., Kjelleve S. A. et al. Hyperkalemia and the use of new potassium binders a single center experience from Vestfold Norway (The PotBind Study) // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2023. Vol. 16. P. 73–82. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S401623>.

66. Andres E., Loukili N. H., Noel E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients // *CMAJ*. 2004. Vol. 171. P. 251–259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>.
67. Spence J. D., Urquhart B. L. Cerebrovascular disease, cardiovascular disease, and chronic kidney disease: Interplays and influences // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2022. Vol. 22. P. 757–766. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01230-6>.

References

1. Kovesdy C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int. Suppl.* 2022;12:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
2. Milchakov K. S., Gabaev M. I., Shilov E. M. Preventive care for the patients with chronic kidney disease in the Russian federation: analytical review of the prevalence and existing programs (review). *Saratov journal of medical scientific research*. 2019;15(1):24–28. (In Russ.).
3. Smirnov A. V., Vatazin A. V., Dobronravov V. A. et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84>.
4. Tedla F. M., Brar A., Browne R., Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: Navigating the evidence. *Int. J. Hypertens.* 2011;2011:132405. <https://doi.org/10.4061/2011/132405>.
5. Shen Y., Cai R., Sun J. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:66–76. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1014-6>.
6. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018;30:241–246. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000586>.
7. Joshi S., Kalantar-Zadeh K., Chauveau P., Carrero J. J. Risks and benefits of different dietary patterns in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(3):352–60. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.013>.
8. Izkizler T. A., Burrowes J. D., Byham-Gray L. D. et al. KDO-QI clinical practice guideline for nutrition in ckd: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3):1–107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
9. Sahin K., Yildiran H. A therapeutic approach in the management of chronic kidney disease: plant-based dietary models and associated parameters. *Curr Nutr Rep.* 2024;13(1):39–48. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00515-7>.
10. Carrero J. J., González-Ortiz A., Avesani C. M. et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(9):525–542. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0297-2>.
11. Chauveau P., Koppe L., Combe C. et al. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):199–207. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy164>.
12. Zarantonello D., Brunori G. The role of plant-based diets in preventing and mitigating chronic kidney disease: more light than shadows. *J Clin Med.* 2023;12(19):6137. <https://doi.org/10.3390/jcm12196137>.
13. Kalantar-Zadeh K., Joshi S., Schlueter R. et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2020;12(7):1931. <https://doi.org/10.3390/nu12071931>.
14. Hargreaves S. M., Rosenfeld D. L., Moreira A. V. B., Zandonadi R. P. Plant-based and vegetarian diets: an overview and definition of these dietary patterns. *Eur J Nutr.* 2023;62(3):1109–1121. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03086-z>.
15. Adair K. E., Bowden R. G. Ameliorating chronic kidney disease using a whole food plant-based diet. *Nutrients*. 2020;12:1007. <https://doi.org/10.3390/nu12041007>.
16. Bach-Faig A., Berry E. M., Lairon D. et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274–2284. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002515>.
17. Soltani S., Shirani F., Chitsazi M. J., Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes. Rev.* 2016;17:442–454. <https://doi.org/10.1111/obr.12391>.
18. Buettner D., Skemp S. Blue zones: Lessons from the world's longest lived. *Am. J. Lifestyle Med.* 2016;10:318–321. <https://doi.org/10.1177/15598276166637066>.
19. Tuso P. J., Ismail M. H., Ha B. P., Bartolotto C. Nutritional update for physicians: Plant-based diets. *Perm. J.* 2013;17:61–66. <https://doi.org/10.7812/TPP/12-085>.
20. Kim H., Caulfield L. E., Garcia-Larsen V. et al. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14:682–691. <https://doi.org/10.2215/CJN.12391018>.
21. Rebholz C., Crews D., Grams M. et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and risk of subsequent kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68:853–861. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.019>.
22. Hu E. A., Steffen L. M., Grams M. E. et al. Dietary patterns and risk of incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110:713–721. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz146>.
23. Mofrad M. D., Daneshzad E., Azadbakht L. Dietary acid load, kidney function and risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2021;91:343–355. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000584>.
24. Di Nicolantonio J. J., O'Keefe J. Low-grade metabolic acidosis as a driver of chronic disease: A 21st century public health crisis. *Open Heart.* 2021;8:e001730. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001730>.
25. Storz M. A., Ronco A. L. Reduced dietary acid load in U.S. vegetarian adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Food Sci. Nutr.* 2022;10:2091–2100. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2825>.
26. Usuda H., Okamoto T., Wada K. Leaky Gut: Effect of dietary fiber and fats on microbiome and intestinal barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:7613. <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>.
27. Yin L., Dong X., Liao W. et al. Relationships of beans intake with chronic kidney disease in rural adults: A large-scale cross-sectional study. *Front. Nutr.* 2023;10:1117517. <https://doi.org/10.3389/fgut.2023.1117517>.
28. Bach K. E., Kelly J. T., Palmer S. C. et al. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: A meta-analysis of cohort studies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14:1441–1449. <https://doi.org/10.2215/CJN.00530119>.
29. Hu E. A., Coresh J., Anderson C. A. M. et al. Adherence to healthy dietary patterns and risk of CKD progression and all-cause mortality: findings from the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77:235–244. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.019>.
30. Świątek Ł., Jeske J., Miedziaszczyk M., Idasiak-Piechocka I. The impact of a vegetarian diet on chronic kidney disease (CKD) progression – A systematic review. *BMC Nephrol.* 2023;24:168. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03233-y>.
31. Liu H. W., Tsai W. H., Liu J. S., Kuo K. L. Association of Vegetarian diet with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2019;11:279. <https://doi.org/10.3390/nu11020279>.
32. Wu C. L., Tsai W. H., Liu J. S. et al. Vegan diet is associated with a lower risk of chronic kidney disease in patients with hyperuricemia. *Nutrients*. 2023;15:1444. <https://doi.org/10.3390/nu15061444>.
33. Asghari G., Yuzbashian E., Mirmiran P., Azizi F. The association between dietary approaches to stop hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: The Tehran lipid and glucose study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2017;32:ii224–ii230. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw273>.

34. Khatri M., Moon Y. P., Scarmeas N. et al. The association between a mediterranean-style diet and kidney function in the northern Manhattan study cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;9:1868–1875. <https://doi.org/10.2215/CJN.01080114>.
35. Hou Y. C., Huang H. F., Tsai W. H. et al. Vegetarian diet was associated with a lower risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Front. Nutr.* 2022;9:843357. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.843357>.
36. Vukovic V., Hantikainen E., Raftopoulou A. et al. Association of dietary proteins with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in a general population sample: The CHRIS study. *J. Nephrol.* 2023;36:103–114. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01409-7>.
37. Mirmiran P., Yuzbashian E., Aghayan M. et al. Prospective study of dietary meat intake and risk of incident chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2020;30:111–118. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.06.008>.
38. Haring B., Selvin E., Liang M. et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Renal. Nutr.* 2017;27:233–242. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.11.004>.
39. Oosterwijk M. M., Soedamah-Muthu S. S., Geleijnse J. M. et al. High dietary intake of vegetable protein is associated with lower prevalence of renal function impairment: Results of the Dutch DIALECT-1 cohort. *Kidney Int. Rep.* 2019;4:710–719. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.02.009>.
40. Bernier-Jean A., Prince R. L., Lewis J. R. et al. Dietary plant and animal protein intake and decline in estimated glomerular filtration rate among elderly women: A 10-year longitudinal cohort study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021;36:1640–1647. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa081>.
41. Bahadoran Z., Mirmiran P., Golzarand M. et al. Dietary animal-derived l-Arginine intakes and risk of chronic kidney disease: A 6-year follow-up of Tehran lipid and glucose study. *Iran. J. Kidney Dis.* 2017;11:352–359.
42. Asghari G., Teymoori F., Farhadnejad H. et al. Dietary amino acid patterns are associated with incidence of chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2022;32:312–318. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.04.003>.
43. Kontessis P., Jones S., Dodds R. et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int.* 1990;38:136–144. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.178>.
44. Ria P., De Pascalis A., Zito A. et al. Diet and proteinuria: state of art. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24:44. <https://doi.org/10.3390/ijms24010044>.
45. Ikizler T. A., Burrowes J. D., Byham-Gray L. D. et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76(Suppl. S1):S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
46. De Boer I. H., Khunti K., Sadusky T. et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45:3075–3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
47. Kistler B. M., Moore L. W., Benner D. et al. The International Society of Renal Nutrition and Metabolism commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2021;31:116–120.e1. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.05.002>.
48. Milovanova L. Y., Volkov A. V., Milovanova S. Y. et al. Soy Protein as a part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3b–4 stages of chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2023;33:435–442. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.10.008>.
49. Feiten S. F., Draibe S. A., Watanabe R. et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:129–136. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602050>.
50. Brunori G., Viola B. F., Parrinello G. et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study. *Am. J. Kidney Dis.* 2007;49:569–580. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.02.278>.
51. Di Iorio B. R., Marzocco S., Bellasi A. et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2018;33:804–813. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx203>.
52. Garneata L., Stancu A., Dragomir D. et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27:2164–2176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040369>.
53. Bellizzi V., Signoriello S., Minutolo R. et al. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: A pragmatic, randomized, controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022;115:1404–1417. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab417>.
54. Caldiroli L., Molinari P., Abinti M. et al. Can Mediterranean diet have a positive impact on kidney health? A pending answer to a long-time question. *Nutrients.* 2022;14(20):4366. <https://doi.org/10.3390/nu14204366>.
55. Pérez-Torres A., Caverni-Muñoz A., González G. E. Mediterranean diet and chronic kidney disease (CKD): a practical approach. *Nutrients.* 2023;15(1):97. <https://doi.org/10.3390/nu15010097>.
56. D'Alessandro C., Giannese D., Panichi V., Cupisti A. Mediterranean dietary pattern adjusted for CKD patients: the MedRen diet. *Nutrients.* 2023;15(5):1256. <https://doi.org/10.3390/nu15051256>.
57. Mithril C., Dragsted L. O., Meyer C. et al. Dietary composition and nutrient content of the New Nordic Diet. *Public Health Nutr.* 2013;16(5):777–85. <https://doi.org/10.1017/S1368980012004521>.
58. Salomo L., Rix M., Kamper A. L. et al. Short-term effect of the New Nordic Renal diet on phosphorus homeostasis in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transpl.* 2019;34(10):1691–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy366>.
59. Filippou C. D., Tsioufis C. P., Thomopoulos C. G. et al. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1150–60. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa041>.
60. Chen Y., Wu J., Yu D., Liu M. Plant or animal-based or PLADO diets: which should chronic kidney disease patients choose? *J Ren Nutr.* 2023;33(2):228–35. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.06.011>.
61. Liebman S. E., Joshi S. Plant-based diets and peritoneal dialysis: a review. *Nutrients.* 2022;14(6):1304. <https://doi.org/10.3390/nu14061304>.
62. Post A., Tsikas D., Bakker S. J. L. Creatine is a conditionally essential nutrient in chronic kidney disease: a hypothesis and narrative literature review. *Nutrients.* 2019;11(5):1044. <https://doi.org/10.3390/nu11051044>.
63. Wei K. Y., Gritter M., Vogt L. et al. Dietary potassium and the kidney: Lifesaving physiology. *Clin. Kidney J.* 2020;13:952–968. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa157>.
64. D'Alessandro C., Cumetti A., Pardini E. et al. Prevalence and correlates of hyperkalemia in a renal nutrition clinic. *Intern. Emerg. Med.* 2021;16:125–132. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02353-9>.
65. Bjune T., Bøe T. B., Kjelleevold S. A. et al. Hyperkalemia and the use of new potassium binders a single center experience from Vestfold Norway (The PotBind Study) *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2023;16:73–82. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S401623>.
66. Andres E., Loukili N. H., Noel E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171:251–259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>.
67. Spence J. D., Urquhart B. L. Cerebrovascular disease, cardiovascular disease, and chronic kidney disease: Interplays and influences. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2022;22:757–766. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01230-6>.

Информация об авторах

Кучер Анатолий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.

Information about authors

Anatoliy G. Kucher, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.



Обзорная статья
УДК [616.61-036.12-008.64-06 : 611.73-007.23]-036.22.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-25-33>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

А. Ш. РУМЯНЦЕВ¹, Ю. В. ЛАВРИЩЕВА²,
А. А. ЯКОВЕНКО³, А. Г. КУЧЕР³

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

²Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 10.04.2024; одобрена после рецензирования 17.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Введение. Саркопения относится к клинически значимым осложнениям длительной терапии хроническим гемодиализом и является независимым прогностическим фактором заболеваемости и смертности. Это объясняет необходимость ее своевременной и точной диагностики.

Цель исследования: изучить эпидемиологические аспекты саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Методы и материалы. Обследованы 317 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным гемодиализом в течение 8,2 ± 5,1 лет, среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил 57,1 ± 11,3 лет. Оценку наличия саркопении выполняли с помощью методики, рекомендованной European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Результаты. Распространенность пресаркопении составила 0,7 % (2 пациента) и саркопении 29,6 % (93 пациента). Наличие дефицита массы скелетной мускулатуры по данным индекса мышечной массы (ИММ) составило 30,3 % (95 пациентов), снижение мышечной силы по данным динамометрии отмечалось у 153 пациентов (48,7 %), низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам теста с 6-минутной ходьбой определялась у 134 пациентов (42,8 %).

Заключение. Распространенность саркопении у гемодиализных больных составляет 29,6 %. Длительность гемодиализной терапии и возраст пациента являются независимыми факторами риска развития саркопении.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, программный гемодиализ, саркопения, мышечная масса тела, эпидемиология

Для цитирования: Румянцев А Ш, Лаврищева Ю В, Яковенко А А, Кучер А Г. Эпидемиология саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(3):25–33. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-25-33>.

* **Автор для переписки:** Александр Шаликович Румянцев, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. E-mail: rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>.

Review article

EPIDEMIOLOGY OF SARCOPENIA IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS TREATMENT

ALEXANDER SH. RUMYANTSEV¹,
JULIA V. LAVRISHCHEVA², ALEXANDER A. JAKOVENKO³,
ANATOLY G. KUCHER³

¹St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation.

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation.

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

The article was submitted 29.07.2024; approved after reviewing 17.09.2024; accepted for publication 25.09.2024.

Summary

Background. Sarcopenia is a clinically significant complication of long-term therapy with chronic hemodialysis and is an independent prognostic factor of morbidity and mortality. This explains the need for its timely and accurate diagnosis.

The aim of the study was to study the epidemiological aspects of sarcopenia in patients receiving treatment with programmed hemodialysis.

Methods and material. 317 patients treated with programmed bicarbonate hemodialysis for 8.2 ± 5.1 years were examined, among them 171 women and 146 men, the average age was 57.1 ± 11.3 years. The assessment of the presence of sarcopenia was performed using a technique recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Results. The prevalence of presarcopenia was 0.7% (2 patients) and sarcopenia 29.6% (93 patients). The presence of skeletal muscle mass deficiency according to the muscle mass index (MMI) was 30.3% (95 patients), a decrease in muscle strength according to dynamometry was noted in 153 patients (48.7%), low skeletal muscle performance according to the results of the 6-minute walking test was determined in 134 patients (42.8%).

Conclusion. The prevalence of sarcopenia in hemodialysis patients is 29.6%. The duration of hemodialysis therapy and the age of the patient are independent risk factors for the development of sarcopenia.

Keywords: terminal renal failure, programmed hemodialysis, sarcopenia, muscle mass, epidemiology

For citation: Rumyantsev A. Sh., Lavrishcheva Ju. V., Jakovenko A. A., Kucher A. G. Epidemiology of sarcopenia in patients receiving programmed hemodialysis treatment. *New St. Petersburg Medical Records.* 2024;103(3):25–33. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-25-33>.

* **Corresponding author:** Alexander Sh. Rumyantsev, Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia. E-mail: rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>.

© СС А. В. Юсупов, В. А. Лиходкин, 2024

Введение

Наиболее неблагоприятным клиническим проявлением тяжелой белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), является снижение массы скелетной мускулатуры, сопровождающееся уменьшением ее функциональной активности [1, 2]. Такое сочетание симптомов согласно определению European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) полностью соответствует критериям синдрома саркопении. Саркопения — это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей общей массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры [3]. Предложена следующая классификация данного синдрома по степени тяжести [5]:

- пресаркопения — имеется только генерализованная потеря общей массы скелетной мускулатуры;
- саркопения — генерализованная потеря общей массы скелетной мускулатуры, сочетающаяся с уменьшением силы или работоспособности скелетной мускулатуры;
- тяжелая саркопения — обязательное сочетание генерализованной потери общей массы скелетной мускулатуры с уменьшением силы и работоспособности скелетной мускулатуры.

Наличие саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, является независимым предиктором заболеваемости и смертности [5, 6]. Пациенты с саркопенией характеризуются более низкой физической активностью, склонностью к депрессии и плохой социальной адаптацией, повышенной частотой фатальных сердечно-сосудистых катастроф [7, 8]. При этом научных работ, направленных на изучение распространенности саркопении у данной когорты пациентов, в РФ практически нет. По данным единичных зарубежных исследований распространенность саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в среднем колеблется в пределах 15–30%, а распространенность саркопении у группы гемодиализных пациентов пожилого и старческого возраста составляет 45–63% [9, 10].

Цель исследования. Изучить эпидемиологические аспекты саркопении у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Методы и материалы. Обследовано 317 пациентов (171 женщина и 146 мужчин), получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 9 гемодиализных центрах в 5 регионах Европейской части РФ, в течение $8,2 \pm 5,1$ лет. Средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ лет. Процедуры ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов

с площадью $1,7 - 2,1$ м². Сеансы гемодиализа проводили три раза в неделю по 4–5,5 часов. Критерии включения в исследование: ХБП С5д. Критериями исключения были: длительность ГД терапии менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 месяцев, сахарный диабет, онкопатология, хронический вирусный гепатит и ВИЧ. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,6%) ($p < 0,001$). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Характер изменения аппетита определяли по результатам опросника Appetite and Diet Assessment Tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3) [11]. Оценку наличия саркопении выполняли с помощью метода, рекомендованного EWGSOP [3]. Для оценки компонентного состава тела использовали: 8 — точечную тактильную тетраполярную мультичастотную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате «InBody» (Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище) с последующим расчетом индекса мышечной массы (ИММ) [12]. ИММ рассчитывали как отношение массы скелетной мускулатуры (кг) по данным БИМ к квадрату роста в метрах. О недостаточности мышечной массы тела судили по величине ИММ для мужчин менее 8,87 кг/м², для женщин менее 6,42 кг/м² [3]. Мышечная сила определялась с помощью механического динамометра с ручным захватом («Kern», Германия). Измерения были выполнены на доминантной и/или бесфистульной руке. За результат принималось среднее значение трех последовательных измерений. Предельные значения, используемые для определения низкой мышечной силы, были <30 кг у мужчин и <20 кг у женщин [3]. Оценка работоспособности скелетной мускулатуры проводилась с помощью теста с 6-минутной ходьбой, который проводили согласно рекомендациям EWGSOP [3]. Предельным значением, используемым для определения низкой работоспособности скелетной мускулатуры, являлось прохождение дистанции при выполнении 6-минутного теста с ходьбой менее 400 метров [3].

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3-х дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [13]: адекватное потребление пищевого белка — 1,1 г/кг идеальной массы тела/сут, энергетическая ценность суточного рациона — 30–35 ккал/кг идеальной массы тела/сут.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 критерия. Рассчитывали показатели значимости диагностических тестов: чувствительность и специфичность. Для определения пороговых значений проводили ROC-анализ. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты. По результатам лабораторного обследования группа в целом характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести (гемоглобин, г/л – $110,0 \pm 13,9$), нормальным уровнем лимфоцитов крови (лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ – $1,86 \pm 0,47$), предельно допустимым уровнем показателей белкового обмена (общий белок в сыворотке крови, г/л – $67,8 \pm 4,7$, альбумин в сыворотке крови, г/л – $37,7 \pm 3,9$, преальбумин, мг/дл – $32,2 \pm 1,3$), нормальным уровнем общего холестерина крови (общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л – $4,68 \pm 1,12$) и трансферрина крови

(трансферрин в сыворотке крови, г/л – $1,94 \pm 0,45$). Уровень азотемии соответствовал терминальной почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови до ГД – $850,8 \pm 203,5$ мкмоль/л, мочевины сыворотки крови до ГД $22,2 \pm 6,3$ ммоль/л). Величина показателя Kt/V ($1,57 \pm 0,14$ у.е.) соответствовала представлению об адекватности дозы ГД.

Распространенность дефицита массы скелетной мускулатуры по данным ИММ составила 30,3 % (95 пациентов), снижения мышечной силы по данным динамометрии отмечалась у 153 пациентов (48,7 %), низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам 6-минутного теста определялась у 134 пациентов (42,8 %). Распространенность пресаркопии составила 0,7 % (2 пациента) и саркопии 29,6 % (93 пациента).

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 16 (5,1 %) пациентов отмечали снижение аппетита. Длительность этого снижения по результатам опросника «KDQOL-SF» (version 1.3) составила более 1 месяца. Наличие саркопии отмечалось только у 4 (25 %) пациентов с нарушением аппетита.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациям ERBP. При наличии саркопии изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 5,5 %, калорий – у 4,1 %, сочетанная недостаточность белка и калорий – у 2,7 % пациентов.

Характер изменения основных клинико-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопии представлен в табл. 1.

Таблица 1

Изменения основных клинико-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопии

Table 1

Changes in the main clinical and laboratory parameters, indicators of body component composition and criteria of sarcopenia

Показатель	Нет саркопии n=221 M±σ	Есть саркопии n=93 M±σ	p
Общий белок в сыворотке крови, г/л	69,4±4,4	64,0±2,8	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	39,4±3,0	33,7±2,4	0,0001
Преальбумин, мг/дл	33,1±1,4	28,3±1,9	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,76±1,13	4,47±1,07	0,002
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,08±0,42	1,59±0,30	0,0001
Лимфоциты крови, $10^9/\text{л}$	2,00±0,44	1,55±0,37	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	852±202	850±205	0,893
Индекс массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$	27,6±5,0	22,8±3,3	0,0001
Жировая масса тела, кг, по данным БИМ	22,4±9,7	25,3±6,4	0,001
Индекс мышечной массы (ИММ), $\text{кг}/\text{м}^2$	9,84±1,44	7,02±1,24	0,0001
Мышечная сила по данным динамометрии, кг	29,0±7,8	22,5±4,7	0,0001
Работоспособность скелетной мускулатуры по результатам 6-минутного теста, метры	437±3	362±25	0,0001

У пациентов с документированной саркопенией выявлялись достоверно более низкие концентрации общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и уровня лимфоцитов крови, чем у пациентов без признаков саркопении. Достоверного изменения уровня креатинина в сыворотке крови в зависимости от наличия саркопении не отмечалось ($p=0,893$). Для пациентов с саркопенией были достоверно характерны более низкие значения ИМТ, массы жира ($p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно).

Для пациентов с саркопенией были достоверно характерны более низкие значения ИМТ, индекса мышечной массы, мышечной силы по данным динамометрии, работоспособности скелетной мускулатуры по результатам 6-минутного теста ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), а также более высокие значения жировой массы тела ($p<0,001$).

При оценке распространенности саркопении в зависимости от возраста пациентов были получены данные, представленные на рис. 1.

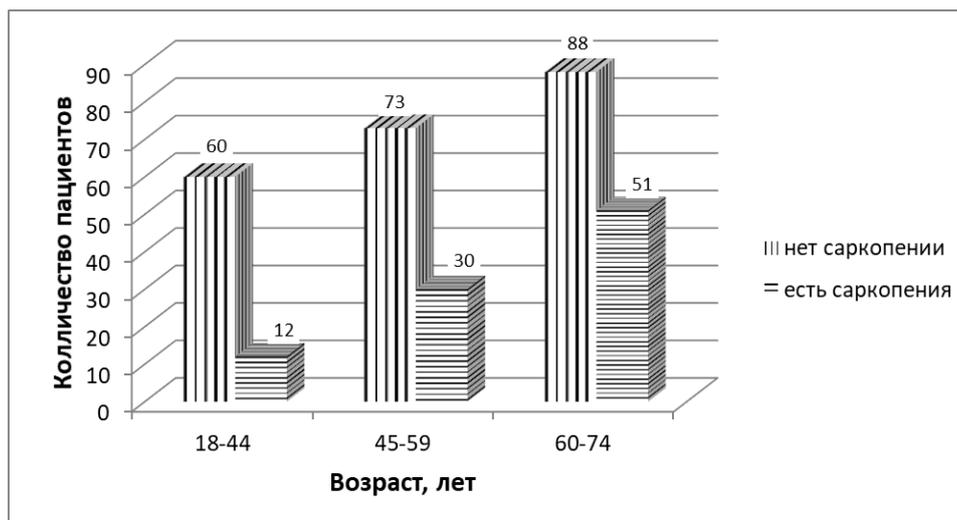


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста пациентов и наличия саркопении
Fig. 1. Distribution of patients depending on the age of patients and the presence of sarcopenia

Наиболее высокая доля пациентов с саркопенией находилась в возрасте 74 – 90 лет. Таким образом, можно считать, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=10,545$ $p=0,014$).

На рис. 2 представлена распространенность саркопении в зависимости от длительности периода гемодиализной терапии.

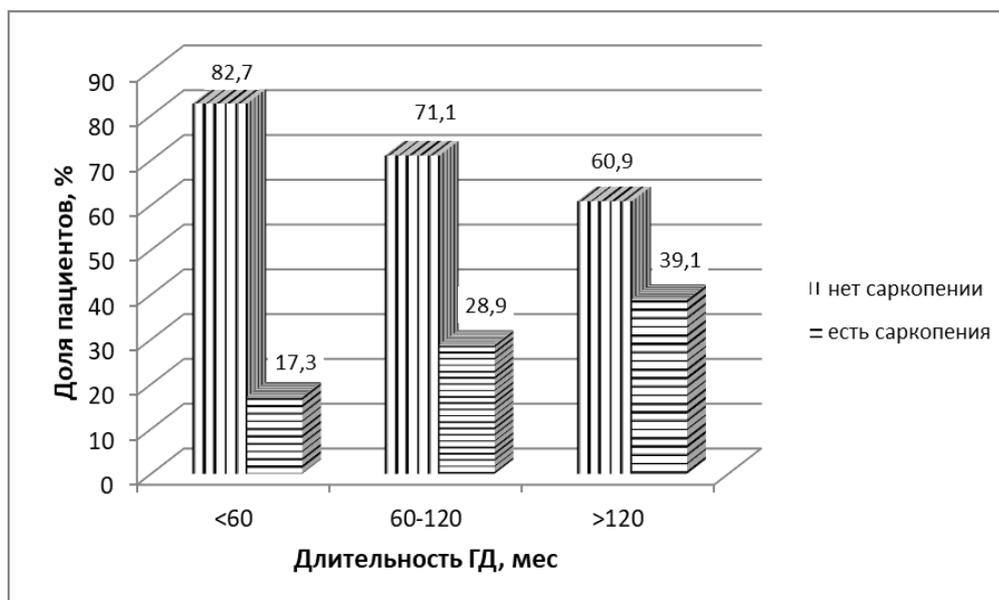


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от длительности гемодиализной терапии и наличия саркопении
Fig. 2. Distribution of patients depending on the duration of hemodialysis therapy and the presence of sarcopenia

Доля пациентов с саркопенией повышалась по мере увеличения длительности гемодиализной терапии. Очевидно, что наиболее низкая распространенность саркопении наблюдалась среди пациентов с длительностью гемодиализной терапии менее 5 лет. В связи с чем можно считать, что длительность гемодиализной терапии является независимым фактором риска развития саркопении ($2 = 22,376$ $p = 0,0001$).

Обсуждение

Распространенность пресаркопении составила 0,7 % (2 пациента) и саркопении 29,6 % (93 пациента). При этом обращало на себя внимание то, что оба были мужчинами, тогда как среди пациентов с документированной саркопенией доля мужчин составила 64 % (60 пациентов). Сходные гендерные различия в распространенности саркопении были также получены некоторыми зарубежными авторами [3]. Выявленные гендерные различия в частоте пресаркопении/саркопении требуют проведения дополнительных исследований, направленных на изучение данного вопроса, а также решения вопроса о возможном пересмотре нормативов для мышечной массы тела и индекса мышечной массы у мужчин в сторону снижения, а у женщин в сторону увеличения.

У пациентов с диагностированной саркопенией по сравнению с пациентами без признаков саркопении величина жировой массы тела была на 13% выше ($p < 0,001$). При этом среднее значение жировой массы тела (22,4 % от общей массы тела), несмотря на нормальный ИМТ, позволяло говорить о наличии ожирения. Это может отражать наличие феномена саркопенического ожирения [14].

Мы не получили статистически значимых данных, свидетельствующих о влиянии снижения аппетита и связанного с этим недостаточного потребления белка и энергии на развитие саркопении. Поэтому считаем, что недостаточное потребление белка и энергии в современных отечественных диализных центрах не может служить основной причиной развития саркопении у когорты гемодиализных больных. Вместе с тем, показано, что длительность гемодиализной терапии и пожилой/старческий возраст пациента ассоциированы с развитием саркопении. Возраст и длительность заместительной почечной терапии — взаимосвязанные показатели. Для того, чтобы выделить один из них в качестве ведущего, требуются дополнительные исследования.

Известно, что проведение заместительной почечной терапии является одной из важных причин активации оксидативного и воспалительного стрессов. Поэтому мы полагаем, что именно эти процессы со временем способствуют снижению объема и работоспособности мышечной массы. Для подтверждения этой гипотезы планируется в дальнейшем изучить соотношение про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение

Результаты нашего первого в РФ многоцентрового исследования свидетельствуют о том, что распространенность саркопении у диализных пациентов достаточно высока. Наличие данного синдрома практически у каждого третьего пациента на гемодиализе представляет серьезную медико-социальную проблему. Использование современной диализной аппаратуры, работа в соответствии с международными протоколами лечения, адекватное питание недостаточны для достижения успеха. Саркопения развивается постепенно и имеет довольно длительный доклинический период. Ориентация на эпидемиологический показатель — ИМТ — не способствует своевременной диагностике этого синдрома. Полученные нами данные позволяют рекомендовать активное использование в диализных центрах мультиспектральной биоимпедансометрии или хотя бы кистевой динамометрии.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

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 источников

1. Kittiskulnam P., Chertow G. M., Carrero J. J. et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis // *Kidney Int.* 2017. Vol. 92, № 1. P. 238–247. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.024>.
2. Giglio J., Kamimura M. A., Lamarca F. et al. Association of sarcopenia with nutritional parameters, quality of life, hospitalization, and mortality rates of elderly patients on hemodialysis // *J Ren Nutr.* 2018. Vol. 28, № 3. P. 197–207. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.003>.
3. Bataille S., Serveaux M., Carreno E. et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients // *Clin Nutr.* 2017. Vol. 36, № 6. P. 1654–1660. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.016>.
4. Messina C., Maffi G., Vitale J. A. et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review // *Quant Imaging Med Surg.* 2018. Vol. 8, № 1. P. 86–99. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.01>.
5. Battaglia Y., Galeano D., Cojocar E. et al. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review // *G Ital Nefrol.* 2016. Vol. 33, № 2. P. gin/33.2.7.
6. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010. Vol. 39, № 4. P. 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
7. Arias-Guillén M., Perez E., Herrera P. et al. Bioimpedance Spectroscopy as a Practical Tool for the Early Detection and Prevention of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Patients // *J Ren Nutr.* 2018. Vol. 21. P. S1051–2276(18)30057-8. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.02.004>.

- Guglielmi G., Ponti F., Agostini M. et al. The role of DXA in sarcopenia // *Aging Clin Exp Res*. 2016. Vol. 28, № 6. P. 1047–1060. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>.
- Popovic V., Zerahn B., Heaf J. G. Comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioimpedance in assessing body composition and nutrition in peritoneal dialysis patients // *J Ren Nutr*. 2017. Vol. 27, № 5. P. 355–363. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.03.003>.
- Kittiskulnam P., Carrero J. J., Chertow G. M. et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017. Vol. 8, № 1. P. 57–68. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12130>.
- Dehesa-López E., Correa-Rotter R., Olvera-Castillo D. et al. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3 // *Qual Life Res*. 2017. Vol. 26, № 1. P. 193–198. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1365-8>.
- Cao L., Morley J. E. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code // *J Am Med Dir Assoc*. 2016. Vol. 17, № 8. P. 675–677. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.001>.
- European best practice guidelines. Guideline on Nutrition // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22, № Suppl 2. P. 45–87.
- Polyzos S. A., Margioris A. N. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018. Vol. 17, № 3. P. 321–331. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0049-x>.
- Messina C., Maffi G., Vitale J. A. et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):86–99. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.01>.
- Battaglia Y., Galeano D., Cojocar E. et al. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review. *G Ital Nefrol*. 2016;33(2):gin/33.2.7.
- Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
- Arias-Guillén M., Perez E., Herrera P. et al. Bioimpedance Spectroscopy as a Practical Tool for the Early Detection and Prevention of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2018;21:S1051–2276(18)30057-8. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.02.004>.
- Guglielmi G., Ponti F., Agostini M. et al. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1047–1060. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>.
- Popovic V., Zerahn B., Heaf J. G. Comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioimpedance in assessing body composition and nutrition in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2017;27(5):355–363. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.03.003>.
- Kittiskulnam P., Carrero J. J., Chertow G. M. et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):57–68. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12130>.
- Dehesa-López E., Correa-Rotter R., Olvera-Castillo D. et al. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3. *Qual Life Res*. 2017;26(1):193–198. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1365-8>.
- Cao L., Morley J. E. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(8):675–677. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.001>.
- European best practice guidelines. Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 2):45–87.
- Polyzos S. A., Margioris A. N. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321–331. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0049-x>.

References

- Kittiskulnam P., Chertow G. M., Carrero J. J. et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int*. 2017;92(1):238–247. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.024>.
- Giglio J., Kamimura M. A., Lamarca F. et al. Association of sarcopenia with nutritional parameters, quality of life, hospitalization, and mortality rates of elderly patients on hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2018;28(3):197–207. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.003>.
- Bataille S., Serveaux M., Carreno E. et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1654–1660. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.016>.
- Messina C., Maffi G., Vitale J. A. et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(1):86–99. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.01>.
- Battaglia Y., Galeano D., Cojocar E. et al. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review. *G Ital Nefrol*. 2016;33(2):gin/33.2.7.
- Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
- Arias-Guillén M., Perez E., Herrera P. et al. Bioimpedance Spectroscopy as a Practical Tool for the Early Detection and Prevention of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2018;21:S1051–2276(18)30057-8. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.02.004>.
- Guglielmi G., Ponti F., Agostini M. et al. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1047–1060. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>.
- Popovic V., Zerahn B., Heaf J. G. Comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioimpedance in assessing body composition and nutrition in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2017;27(5):355–363. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.03.003>.
- Kittiskulnam P., Carrero J. J., Chertow G. M. et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):57–68. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12130>.
- Dehesa-López E., Correa-Rotter R., Olvera-Castillo D. et al. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3. *Qual Life Res*. 2017;26(1):193–198. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1365-8>.
- Cao L., Morley J. E. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(8):675–677. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.001>.
- European best practice guidelines. Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 2):45–87.
- Polyzos S. A., Margioris A. N. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321–331. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0049-x>.

Информация об авторах

Румянцев Александр Шаликович, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>; **Лаврищева Юлия Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), lavrishcheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>; **Яковенко Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>; **Кучер Анатолий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тущинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.

Information about authors

Alexander Sh. Rumyantsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, St. Petersburg University (Saint-Petersburg, Russia), rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>; **Yuliya V. Lavrishcheva**, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Clinic, Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia), lavrishcheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>; **Alexander A. Jakovenko**, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of nephrology and dialysis, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>; **Anatoliy G. Kucher**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>.



Обзорная статья

УДК [612.017.1 : 616.153.962.4]-07-08.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-31-40>

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ОТЛОЖЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. С. ХРАБРОВА

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*Поступила в редакцию 12.08.2024; одобрена после рецензирования 11.09.2024; принята к публикации 25.09.2024*

Резюме

При моноклональных гаммапатиях клон В-клеточной линии продуцирует моноклональный иммуноглобулин (МИГ), представляющий собой молекулу или одной легкой цепи κ или λ , или одной тяжелой цепи, или полную молекулу иммуноглобулина. В силу аберрантной природы клона и наличия в его геномном разнообразии мутаций МИГ может оказывать патологическое воздействие на органы и ткани, в том числе аккумулироваться в виде неорганизованных конгломератов негативных гранулярных депозитов. Такой вариант органотоксичности носит название болезни отложения МИГ. Наиболее частая локализация подобных депозитов МИГ — ренальная паренхима. В то же время, подобно AL-амилоидозу, болезнь отложения МИГ может носить системный характер, изолированно поражать разные органы или протекать в виде локальной формы. В настоящем сообщении суммированы текущие представления о механизмах экстраренальной формы болезни отложения МИГ, ее клинических проявлениях, подходах к диагностике и лечению.

Ключевые слова: *болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей, AL-амилоидоз, моноклональная гаммапатия ренального значения, моноклональная гаммапатия клинического значения*

Для цитирования: Храброва М. С. Экстраренальные формы болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов: механизмы, клиническая презентация, диагностика, лечение (обзор литературы). *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):31–40. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-31-40>.

* **Автор для переписки:** Мария Сергеевна Храброва, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.

Review article

EXTRARENAL MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION DISEASE: MECHANISMS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT APPROACHES (REVIEW)

MARIA S. KHRABROVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 12.08.2024; approved after reviewing 11.09.2024; accepted for publication 25.09.2024.

Summary

In monoclonal gammopathies the aberrant B-cell clone produces the monoclonal immunoglobulin (MIG) which could present as only one light chain or only one heavy chain or the whole immunoglobulin. Due to somatic mutations in B-cell clone genetic the MIG obtains abnormal features and different types of tissue toxicity. The condition of non-organized granular MIG deposition leading to organ damage and dysfunction is known as monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD). Most commonly MIDD involves the kidney parenchyma. However, extrarenal MIDD may affect other tissues and present as local or systemic condition. This review summarizes the current knowledge concerning the mechanisms, clinical manifestation, diagnostics and treatment approaches in extrarenal MIDD.

Keywords: *light chain deposition disease, heavy chain deposition disease, AL-amyloidosis, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of clinical significance*

For citation: M. S. Khrabrova. Extrarenal monoclonal immunoglobulin deposition disease: mechanisms, clinical presentation, diagnostics and treatment approaches (review). *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):31–40. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-31-40>.

* **Corresponding author:** Maria S. Khrabrova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.

Введение

Моноклональный иммуноглобулин (МИГ) продуцируется клоном плазматической клетки, лимфоцита или лимфоплазмоцита и представляет собой молекулу иммуноглобулина одного какого-то типа

— IgG/кappa (κ), IgG/lambda (λ), IgA/ κ , IgA/ λ , IgM/ κ , IgM/ λ или только одна из легких цепей (ЛЦ) κ или λ или реже только одна из тяжелых цепей (ТЦ) [1, 2]. В силу аберрантной природы клона и наличия в его геномном разнообразии мутаций в генах, кодирующих белки ЛЦ и ТЦ, молекула МИГ зачастую

приобретает ненормальную структуру и свойства [2]. В результате МИГ может оказывать патологическое воздействие на органы и ткани. В последние годы данный механизм органного поражения лег в основу концепции моноклональной гаммапатии клинического значения (МГКЗ) [3, 4]. Смысл подобного термина в том числе в его частных вариантах — ренального значения [5, 6], неврологического, дерматологического и т. д. — заключается в указании значения МИГ-опосредованного поражения органа в прогнозе заболевания и необходимости проведения терапии, направленной на уничтожение клона. Таким образом, концепция МГКЗ подразумевает применение клон-специфической терапии (КСТ) даже в тех случаях, когда степень пролиферации клона при моноклональной гаммапатии неопределенного значения [6].

В последнее десятилетие в рамках МГКЗ рассматриваются все новые и новые механизмы органной токсичности МИГ [3, 4]. В связи с рутинным выполнением морфологического исследования почечной ткани в нефрологической практике наибольший клинический и экспериментальный опыт накоплен именно в этой области внутренних болезней [3–6]. Известны следующие механизмы нефротоксичности МИГ [5]: 1) депозиция в структурах почки в виде неорганизованных или организованных (фибриллы, микротрубочки, кристаллы) структур; 2) антительная активность МИГ по отношению к интраклеточным АГ, факторам комплемента; 3) интрагломерулярная активация комплемента; и проч. Безусловно, данные патологические механизмы МИГ могут быть реализованы и в других тканях и носить системный характер. Одним из хорошо известных примеров подобного состояния в клинике внутренних болезней является AL-амилоидоз, при котором МИГ накапливаются, как правило, экстраклеточно в виде очень прочных фибриллярных структур, что приводит к повреждению тканей органа и его дисфункции.

Другим депозитарным вариантом является болезнь отложения МИГ, распространенность которой несколько ниже AL-амилоидоза [6, 7]. Наиболее частая локализация болезни отложения МИГ — почки [8]. При этой патологии вдоль базальных мембран клубочков, канальцев, капилляров происходит депозиция молекулы МИГ в виде неорганизованных аморфных гранулярных масс, которые не имеют гистологических свойств амилоида [8]. Локализация депозитов, их количество и ответ резидентных клеток почки в виде инициации фиброгенеза определяют клиническую презентацию заболевания в виде синдромов поражения клубочков, канальцев и прогрессирования дисфункции почек [6, 9]. При этом механизмы нефротоксичности, их клиническая манифестация, подходы к диагностике и лечению достаточно хорошо изучены, в том числе в крупных когортах [8–12].

Подобно AL-амилоидозу, хотя существенно реже, болезнь отложения МИГ может носить системный характер, изолированно поражать иные органы или

протекать в виде локальной формы [9–12]. В зависимости от типа МИГ заболевание имеет три варианта: болезнь отложения ЛЦ (БОЛЦ) (наиболее часто), болезнь отложения тяжелых цепей (редко) и болезнь отложения легких и тяжелых цепей (крайне редко). Целью настоящего обзора является суммирование текущих представлений об экстраклеточных формах болезни отложения МИГ, подходах к их диагностике и лечению.

1. Механизмы органотоксичности МИГ. При болезни отложения МИГ аккумулируется в тканях в виде неорганизованных гранулярных масс, которые негативны при окраске конго-рот или иными амилоидтропными красителями [8]. В этой связи возникает три ключевых вопроса патофизиологии обсуждаемого состояния: 1) почему именно в данном случае МИГ приобрел способность образовывать неорганизованные депозиты; 2) почему затронут конкретный орган(ы) и 3) к чему и каким образом приведет аккумуляция этих депозитов. Согласно текущим представлениям, ответы на первые два вопроса заключаются в сочетании уникальности генетики клона и соответствующих свойств молекулы МИГ и уникальности самой ткани и ее ответа на воздействие [2, 13]. Так, известны определенные мутации и соответствующие структурные изменения молекулы МИГ, благодаря которым она оказывается способна агрегировать с такими же молекулами, но не может формировать бета-складчатую структуру, как при амилоиде [2, 5, 14]. В качестве примера можно привести результат работы R. Vidal et al. (1999), в котором исследовали строение ЛЦ-к, полученной из депозитов в интерстиции миокарда [15]. Авторы выявили соматическую мутацию в вариабельном регионе ЛЦ-к, приводящую к избытку гидрофобных остатков в молекуле ЛЦ и блокировке формирования преамилоида и/или бета-складчатой структуры. В развитии заболевания нельзя полностью исключить роль резидентных клеток органа и изменение их фенотипа в ответ на взаимодействие с ЛЦ. Например, механизмы взаимодействия ЛЦ и мезангиоцита при формировании ренальной БОЛЦ продемонстрированы в серии экспериментов G. A. Herrera et al. (2020) [9]. Результаты этих исследований отвечают и на третий вопрос, проливая свет на механизмы прогрессирования ренальной дисфункции вследствие повышенной продукции мезангиоцитом профибротических факторов и развития фиброза органа [9]. При БОЛЦ гистологический анализ образцов многих органов выявляет фибротические изменения [16, 17]. Не исключен и требует дальнейших исследований факт взаимодействия МИГ с резидентными клетками различных тканей и приобретение ими фенотипа миофибробласта и запуску фиброгенеза. Другими последствиями депозиции МИГ являются механическое повреждение тканей, нарушение в ней нормальных межклеточных взаимодействий и, как итог, дисфункция органа [15, 17].

2. Экстраренальные формы болезни отложения МИГ и их клинические проявления (табл. 1). Закономерно, что самые крупные исследования БОЛЦ

проведены на популяции почечных больных [10, 12]. В них проанализированы и экстраренальные проявления, выявленные у 35% пациентов. Однако зачастую диагноз опирался на клинические проявления и/или принятые критерии поражения органа [18]. Лишь в четверти случаев экстраренальная БОЛЦ была подтверждена морфологически. Между тем, только гистологическое исследование, включающее в себя светооптический, иммуноморфологический и ультраструктурный, а иногда и протеомный анализ, позволяет достоверно диагностировать болезнь отложения МИГ и исключить варианты его депозиции [6, 8]. В результате в приведенных исследованиях могли быть не диагностированы случаи сочетания БОЛЦ и AL-амилоидоза [19] или упущены малосимптомные варианты течения БОЛЦ. По частоте вовлеченные

органы распределились следующим образом: сердце – 12–21%, печень – 17–19%, периферическая нервная система (ПНС) – 8–9,4%, около 5% – слюнные железы и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); менее 3% – легкие и кожа [10, 11]. Другие органы – эндокринные железы, голосовые связки, мышцы, подкожная жировая клетчатка, орган зрения – поражаются крайне редко [10]. В случае, если пролиферация В-клона и депозиция МИГ ограничены одним органом, болезнь отложения МИГ имеет локальную форму. Наиболее частый вариант моноклональной гаммапатии подразумевает интрамедуллярную лимфопрлиферацию и циркуляцию МИГ в кровотоке. В этом случае заболевание носит системный характер в виде мультиорганного поражения или изолированного вовлечения органа [8].

Таблица 1

Механизмы и клинические проявления экстраренальной болезни отложения моноклонального иммуноглобулина

Table 1

Mechanisms and clinical manifestations of extrarenal monoclonal deposition disease

Орган	Преобладающий тип МИГ	Места депозиции	Структурные изменения органа	Клинические проявления
Сердце	κ; IgG/λ	Интерстиций миокарда	Атрофия, повреждение кардиомиоцитов Фиброз миокарда	Синдром поражения мышцы сердца
Печень	κ	Перисинуоидальное пространство Синуоидальное пространство	Атрофия и/или повреждение гепатоцитов и клеток желчных протоков Фиброз паренхимы	Гепатомегалия Холестаз Цитолиз Печеночная недостаточность
		Стенка сосудов портальной системы	Повышение резистивности сосудов	Портальная гипертензия
		Стенка печеночной артерии	Ишемия желчного протока Ишемический холангит	Холестаз Желтуха
ЦНС	Разные	Стенка сосудов головного мозга	Ишемические изменения	Шизофрения
		Белое вещество головного мозга	Атрофия	Гемипарезы Гипоэстезия Судороги
ПНС	IgM/κ IgG/λ	Эндоневрий	Атрофия шванновских клеток Нарушение гемато-неврального барьера	Полинейропатия Автономная нейропатия
ЖКТ	κ	Собственная пластинка слизистой желудка и кишечника	Эрозии Изъязвления Нарушение целостности барьера слизистой кишечника	ВЗК-подобные симптомы Мальабсорбция Энтеропатия с потерей белка Отеки
Легкие	IgM/κ κ	Альвеолярная базальная мембрана	Паренхиматозные кисты различного размера	Прогрессирующая дыхательная недостаточность Спонтанные пневмотораксы
		Стенка мелких бронхов	Обструкция мелких бронхов Бронхоэктазы	Одышка Кашель с мокротой Рецидивирующие бронхиты и пневмонии
		Стенка сосудов легких	Деструкция сосудов Повышение резистивности сосудов	Кровохарканье Легочная гипертензия Правожелудочковая сердечная недостаточность

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; МИГ — моноклональный иммуноглобулин; ПНС — периферическая нервная система; ЦНС, центральная нервная система.

2.1. Сердце. Аккумуляция ЛЦ в интерстиции миокарда в виде аморфных неорганизованных депозитов приводит к повреждению кардиомиоцитов и формированию фиброза миокарда [14, 17]. Вовлечение сердца при системной форме БОЛЦ встречается нередко [10] и может являться доминирующим в клинической манифестации [17], как и при некоторых случаях AL-амилоидоза [20]. Тяжесть кардиальной формы БОЛЦ может варьировать, но в целом заболевание протекает легче при сравнении с амилоидной кардиомиопатией [10, 21]. По данным одного наиболее крупного исследования, включившего 20 морфологически верифицированных случаев кардиальной БОЛЦ, наиболее частые клинические проявления — артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность [21]. Безусловно, трудность диагностики кардиальной формы заключается в вероятных иных причинах поражения сердца. Например, гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка могут быть расценены как следствия артериальной гипертензии, в том числе почечного генеза у пациента с преобладающей ренальной БОЛЦ. Вовлечение сердца при БОЛЦ позволяют заподозрить сонографические и электрокардиографические симптомы инфильтративной кардиомиопатии [14, 17, 22]. Последние включают микровольтаж комплексов и псевдозубец Q. При эхокардиографии выявляют утолщение миокарда, диастолическую дисфункцию, часто по типу осложненного ремоделирования, как при амилоидной кардиомиопатии [20]. В то же время, некоторые авторы описывают отсутствие такого типичного для амилоидоза сердца эхокардиографического симптома, как зернистые включения в миокарде с относительной невовлеченностью верхушки левого желудочка [17]. Только у трети пациентов с БОЛЦ при сохранной фракции выброса отмечают снижение глобальной продольной деформации левого желудочка [21]. При этом магнитно-резонансная томография миокарда демонстрирует в целом схожие с AL-амилоидозом результаты в виде увеличения времени релаксации миокарда при T1-картировании [17]. Молекулярные маркеры, характеризующие поражение миокарда — тропонины и N-концевой пропептид натриуретического гормона — при БОЛЦ также закономерно повышаются. Таким образом, верификация МИГ-опосредованного поражения сердца и дифференциальный диагноз между AL-амилоидозом и БОЛЦ возможны только с помощью морфологического исследования миокарда [21, 22]. Прогноз при кардиальной БОЛЦ зависит от степени поражения органа [21]. Вовлечение сердца ассоциировано с худшим прогнозом у пациентов

с множественной миеломой и ренальной БОЛЦ, а также с более высоким риском смерти после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (аутоТГСК) [23].

2.2. Печень. При БОЛЦ неорганизованные депозиты могут откладываться диффузно в перисинусоидальном и синусоидальном пространствах, в стенках сосудов системы воротной вены и печеночной артерии, что определяет клинические проявления (табл. 1) [16, 24]. Наиболее частыми являются следующие: гепатомегалия, портальная гипертензия, асцит, интрапеченочный холестаза и желтуха, печеночная недостаточность. Цитолитический синдром менее характерен [25], видимо, в связи с преобладанием профибротических изменений в паренхиме печени над воспалительными [10, 26]. Две декады назад, до внедрения в клиническую практику ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, выживаемость пациентов с вовлечением печени составляла около 14 месяцев, а при интрапеченочном холестазае существенно меньше [11]. Современные опции, доступные для лечения моноклональной гаммапатии, существенно улучшили выживаемость таких пациентов [25, 26].

2.3. Нервная система. Вовлечение ПНС — одно из наиболее частых проявлений МГКЗ [3, 4, 8], особенно при IgM-ассоциированном поражении. Однако патофизиологические пути воздействия на нервную ткань далеко не всегда обусловлены именно аккумуляцией ЛЦ, а реализуются иными механизмами [3, 28, 27]. Известно, что депозиция амилоидных фибрилл в эндоневрии, в ганглиях дорсальных корешков и симпатических ганглиях приводит к повреждению периферических нервных волокон, полинейропатии, вегетативной недостаточности [29]. Морфологически верифицированные случаи аккумуляции ЛЦ не в виде амилоида, а неорганизованных депозитов, описаны чрезвычайно скудно и вряд ли включают десяток публикаций [30–33]. При этом при БОЛЦ частота полинейропатии, установленной клинически и электромиографически, существенно выше и достигает 10%.

БОЛЦ, ограниченная поражением центральной нервной системы (ЦНС), является крайне редким вариантом МИГ-ассоциированного заболевания [34, 35]. В одном случае БОЛЦ с поражением сосудов ЦНС была диагностирована посмертно у молодого пациента, длительное время лечившегося от шизофрении [34]. В другом случае аккумуляция ЛЦ в белом веществе манифестировала в виде гемипареза и гипозестезии и была выявлена с помощью прижизненного гистологического исследования вещества головного мозга [35]. Помимо депозитов ЛЦ, в белом веществе были обнаружены

инфильтраты клона В-клеточной линии, которые и были источником продукции МИГ. Такой вариант рассматривается как лимфопролиферативное заболевание ЦНС и локальная форма БОЛЦ.

Говоря о поражении ЦНС, следует упомянуть также другой вариант локальной БОЛЦ — «агрегому». Под этим термином подразумевают накопление ЛЦ в большом объеме в каком-либо органе в виде опухолеподобной субстанции (по типу амилоидомы, но без конго-рот позитивности). «Агрегома» представляет собой очень редкое состояние с наиболее частым вовлечением головного и спинного мозга [36–38].

2.4. ЖКТ — очень редкая локализация для неамилоидной формы депозиции МИГ. Описаны лишь несколько подтвержденных морфологически случаев [39], хотя клинические симптомы наблюдаются существенно чаще [10]. ЛЦ аккумулируются в собственной пластике слизистой желудка и стенке сосудов, а клиническая презентация представляет собой симптомы, характерные для воспалительного заболевания кишечника или энтеропатии с потерей белка. Назначение КСТ при морфологически верифицированной интестинальной БОЛЦ приводит к существенному улучшению состояния пациента [39].

2.5. Легкие. Несмотря на низкую частоту вовлечения легких при системной БОЛЦ [10, 11], пульмональная форма, в том числе в виде локального интрапульмонального варианта заболевания, описана существенно обширнее. Так, в качестве одной из причин прогрессирующей дыхательной недостаточности недавно представлена серия наблюдений, включающая 31 морфологически подтвержденный случай поражения легких [40]. БОЛЦ в легких может протекать в двух формах — нодулярной и диффузной и их сочетании [41]. При первом варианте происходит аккумуляция ЛЦ в виде узелков [42]. Узелки могут быть множественные, солидные и субсолидные, до 3 см в диаметре. Интересно, что нодулярная форма пульмональной БОЛЦ чаще ассоциирована с симптоматической плазматической дискразией или лимфомой, чем диффузная форма [43]. В отношении прогрессирования легочной дисфункции нодулярная форма существенно благоприятнее, но прогноз может определяться злокачественным течением самой моноклональной гаммапатии.

При диффузной форме пульмональной БОЛЦ в результате депозиции аморфных масс вдоль базальной мембраны альвеол матриксные металлопротеиназы разрушают эластичные волокна легочной ткани, что приводит к формированию паренхиматозных кист [40]. В бронхиальном дереве депозиция МИГ приводит к бронходилатации и образованию бронхоэктазов. Часто болеют молодые женщины [40, 41], нередко заболевание ассоциировано с синдромом Шегрена [41]. Диффузная форма БОЛЦ, как правило, характеризу-

ется крайне неблагоприятным прогнозом именно в отношении прогрессирования дыхательной недостаточности [40, 41]. Вовлечения сердца и почек практически не бывает. Было установлено, что подобный органотропизм обусловлен особой мутацией в константном регионе ЛЦ [40, 45]. Другая особенность диффузной формы в том, что выявить МИГ и установить диагноз моноклональной гаммапатии удается далеко не во всех случаях [40, 45]. Некоторые авторы предполагают, что клон В-клетки может локализоваться непосредственно в легочной ткани в рамках первичного лимфопролиферативного заболевания. Это предположение находит свое подтверждение, поскольку после трансплантации легких у пациентов отсутствовал рецидив БОЛЦ, а в эксплантированном органе выявляли В-лимфоциты инфильтраты [45]. Таким образом, диффузная форма пульмональной БОЛЦ нередко является локальным вариантом заболевания. Тем не менее, прогноз даже на фоне КСТ крайне неблагоприятный и методом выбора часто является трансплантация легких [40, 44, 45].

В связи с поражением как паренхимы легких, так и бронхиального дерева, клинические симптомы укладываются в соответствующие легочные синдромы (табл. 1). Функциональные тесты выявляют обструкцию мелких бронхов и снижение диффузной способности легких по монооксиду углерода у большей доли пациентов с диффузной формой заболевания [41]. Компьютерная томография демонстрирует множественные тонкостенные кисты разных размеров (описаны до 7 см) в основном в базальных отделах легких [40, 44]. Авторы подчеркивают важность выполнения морфологического исследования легочной ткани при дифференциальной диагностике кистозного заболевания легких [40]. Так, у пациентов до морфологической верификации нередко фигурировали такие диагнозы, как «неклассифицируемая диффузная кистозная болезнь легких», «идиопатическая диффузная бронхоэктатическая болезнь», «атипичная эмфизема». Другим вариантом поражения легких является аккумуляция ЛЦ в стенках сосудов с развитием «первичной» легочной гипертензии [46].

2.6. Кожа. Кожные проявления, ассоциированные с МИГ, обусловлены разными механизмами и крайне разнообразны, включая и жизнеугрожающие буллезные формы [3, 4, 47, 48]. При этом БОЛЦ с поражением кожи, например, в виде подкожных узелков, встречаются реже [49–51]. В коже депозиты ЛЦ могут запускать другие механизмы поражения органа, например, васкулит мелких сосудов [50]. Интересно, что поражение кожи описано при таком редком варианте заболевания, как болезнь отложения ТЦ. Так, депозиты моноклональных ТЦ в дерме приводят к местной активации комплемента, продукции эластазы и утрате кожей своей эластичности — возникает приобретенный эластолизис (cutis laxa) [52].

Подходы к диагностике (рис. 1) включают 1) поиск МИГ и клона В-клеточной линии, то есть моноклональной гаммапатии; 2) гистологическую верификацию депозитов МИГ [2, 6, 8]. Выявление ЛЦ/ТЦ в ткани подразумевает различные методы иммуноморфологического исследования [8]. В биоптате должна быть выявлена только одна ЛЦ при БОЛЦ: либо κ , либо λ ; при болезни отложения ТЦ – ТЦ только одного типа. Выявление одной и той же цепи в ткани и в виде МИГ в крови и/или моче пациента при иммунном электрофорезе позволяет обоснованно говорить о наличии патогенетической связи между МИГ и поражением органа и диагностировать МГКЗ [3 – 6]. Другим методом выявления МИГ в структурах органа является масс-спектрометрия

подразумевает применение полихимиотерапии, направленной на элиминацию выявленного клона. В зависимости от природы клона (плазмоцитарный, лимфоплазмоцитарный, лимфоцитарный) она включает: цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, мелфалан и др.), кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.), моноклональные антитела (ритуксимаб, даратумумаб, др.), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид, др.). Перечень химиопрепаратов и методов для лечения моноклональных гаммапатий постоянно расширяется [53]. Вслед за множественной миеломой, высокодозную полихимиотерапию с последующей аутоТГСК также применяют при лечении

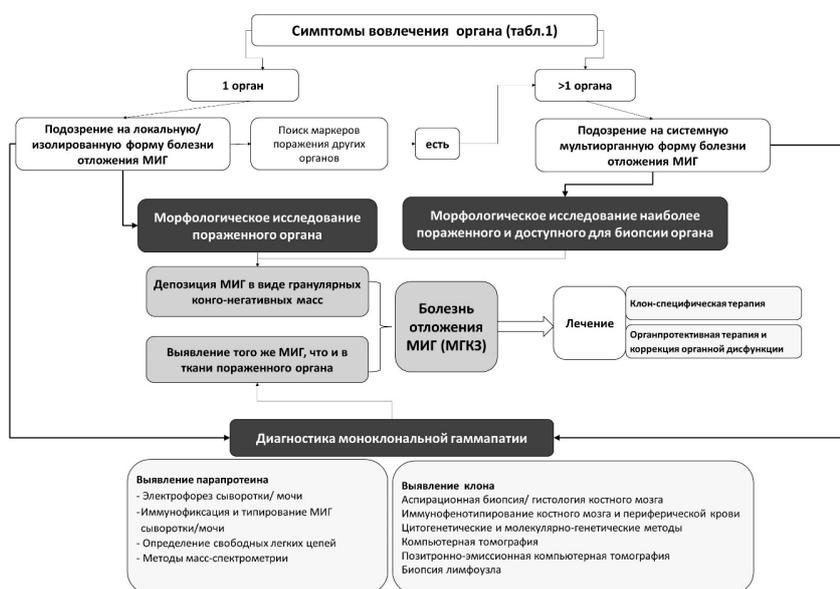


Рис. 1. Алгоритм диагностики болезни отложения моноклонального иммуноглобулина. МИГ – моноклональный иммуноглобулин; МГКЗ – моноклональная гаммапатия клинического значения
Fig. 1. Diagnostic algorithm for monoclonal immunoglobulin deposition disease

образца ткани, полученного с помощью лазерной микродиссекции, что занимает все более важное место в диагностике подобных заболеваний [5, 6, 8, 40]. Безусловно, при наличии клинических симптомов поражения многих органов биопсия всех их может оказаться избыточной. Морфологический анализ наиболее пораженного или наиболее доступного для биопсии органа позволяет выявить болезнь отложения МИГ [10, 11]. С другой стороны, при изолированной или локальной экстраренальной БОЛЦ, например, при диффузной пульмональной форме, гистологический анализ является единственным методом верификация диагноза [40].

Лечение. Стратегия лечения болезни отложения МИГ включает: 1) КСТ; 2) органопротективное лечение и коррекцию органной дисфункции; 3) трансплантацию органа в случае его утраты [3, 4, 6, 8, 10, 13, 14, 17, 21, 22, 25, 26, 32, 40, 41]. КСТ

МГКЗ [14, 41]. Не исключено, что вскоре методы КСТ при болезни отложения МИГ будут включать и технологии CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором), как это выполняется при множественной миеломе [53]. При МГКЗ отсутствие КСТ зачастую чревато утратой органа и гибелью больного [3, 4, 6, 21]. При этом достижение гематологического ответа, то есть элиминация клона и купирование продукции органотоксичного МИГ, является краеугольным камнем терапии МГКЗ [8, 21]. Трансплантация органа без достижения гематологического ответа чревато рецидивом заболевания в аллографте и фатальным исходом [6, 8, 54].

Заключение

Болезнь отложения МИГ не ограничивается только вовлечением почек, а может поражать дру-

гие органы и ткани локально или системно, что ведет к прогрессированию дисфункции органа и его утрате. Клинические симптомы поражения органов при БОЛЦ не специфичны. Диагностика заболевания требует выявления моноклональной гаммапатии и морфологической верификации депозиции

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

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 источников

1. Multiple myeloma – A quick reflection on the fast progress / eds by Hajek R. InTech. 2013. 236 p. <https://dx.doi.org/10.5772/56515>.
2. Del Pozo-Yauner L., Herrera G. A., Perez Carreon J. I. et al. Role of the mechanisms for antibody repertoire diversification in monoclonal light chain deposition disorders: when a friend becomes foe // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1203425. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203425>.
3. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020. Vol. 2020, № 1. P. 380–388. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000122>.
4. Fermand J. P., Bridoux F., Dispenzieri A. et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance. P. a novel concept with therapeutic implications // *Blood*. 2018. Vol. 132, № 14. P. 1478–1485. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-839480>.
5. Leung N., Bridoux F., Nasr S. H. Monoclonal gammopathy of renal significance // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, № 20. P. 1931–1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810907>.
6. Смирнов А. В., Афанасьев Б. В., Поддубная И. В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии // *Нефрология*. 2019. Т. 23, № 6. С. 9–28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>.
7. Храброва М. С., Добронравов В. А., Смирнов А. В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 6. С. 38–46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46>.
8. Cohen C., Joly F., Sibille A. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease. P. New insights into the pathogenesis, diagnosis and management // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, № 3. P. 420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030420>.
9. Herrera G. A., Teng J., Turbat-Herrera E. A. et al. Understanding mesangial pathobiology in AL-Amyloidosis and monoclonal ig light chain deposition disease // *Kidney Int Rep*. 2020. Vol. 5, № 11. P. 1870–1893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.013>.
10. Joly F., Cohen C., Javaugue V. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study // *Blood*. 2019. Vol. 133, № 6. P. 576–587. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-872028>.
11. Pozzi C., Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders // *Semin Nephrol*. 2002. Vol. 22, № 4. P. 319–30.
12. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G. B. et al. Light chain deposition disease with renal involvement. P. clinical characteristics and prognostic factors // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 42, № 6. P. 1154–63. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.040>.
13. Ikura H., Endo J., Kitakata H. et al. Molecular mechanism of pathogenesis and treatment strategies for AL amyloidosis // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 11. P. 6336. <https://doi.org/10.3390/ijms23116336>.
14. Weichman K., Dember L. M., Prokaeva T. et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2006. Vol. 38, № 5. P. 339–43. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705447>.
15. Vidal R., Goñi F., Stevens F. et al. Somatic mutations of the L12a gene in V-kappa(1) light chain deposition disease: potential effects on aberrant protein conformation and deposition // *Am J Pathol*. 1999. Vol. 155, № 6. P. 2009–17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65520-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65520-4).
16. Tsushima T., Suzuki T., Terao T. et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma // *BMC Nephrol*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02246-9>.
17. Nishioka R., Yoshida S., Takamatsu H., Kawano M. Cardiac light-chain deposition disease and hints at diagnosing: a case report // *Eur Heart J Case Rep*. 2023. Vol. 7, № 2. P. yta049. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/yta049>.
18. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M. A. et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: P. impact on survival outcomes // *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 36. P. 4541–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>.
19. Said S. M., Best Rocha A., Valeri A. M. et al. The characteristics of patients with kidney light chain deposition disease concurrent with light chain amyloidosis // *Kidney Int*. 2022. Vol. 101, № 1. P. 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.10.019>.
20. Гудкова А. Я., Лапекин С. В., Бежанишвили Т. Г. и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 4. С. 487–496. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200689>.
21. Ramonatxo A., Garcia R., Joly F. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease. P. description of cardiac involvement // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 2. P. ehaa946.2140. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2140>.
22. Buxbaum J. N., Genega E. M., Lazowski P. et al. Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias // *Cardiology*. 2000. Vol. 93, № 4. P. 220–8. <https://doi.org/10.1159/000007030>.
23. Mohan M., Buros A., Mathur P. et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease // *Am J Hematol*. 2017. Vol. 92, № 8. P. 739–745. <https://doi.org/10.1002/ajh.24756>.

24. Gandhi M., Pasha S. B., Reznicek E. et al. A case of light chain deposition disease leading to acute liver failure and review of literature // *Diseases*. 2023. Vol. 11, № 1. P. 24. <https://doi.org/10.3390/diseases11010024>.
25. Grembiale A., Garlatti E., Ermacora A. et al. An unusual case of cholestatic hepatitis due to light-chain deposition disease // *Case Rep Oncol*. 2020. Vol. 13, № 3. P. 1343–1348. <https://doi.org/10.1159/000509508>.
26. Brilland B., Sayegh J., Croue A. et al. Recovery from LCDD-associated Severe Liver Cholestasis: a case report and literature review // *J Gastrointest Liver Dis*. 2016. Vol. 25, № 1. P. 99–103. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.lcd>.
27. Gonçalves T. A. P., Donadel C. D., Frezatti R. S. S. et al. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathies: Uncovering pearls and challenges // *J Peripher Nerv Syst*. 2024. Vol. 29, № 2. P. 161–172. <https://doi.org/10.1111/jns.12638>.
28. Lunn M. P. Neuropathies and paraproteins // *Curr Opin Neurol*. 2019. Vol. 32, № 5. P. 658–665. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000726>.
29. Chompoonong P., Mauermann M. L., Siddiqi H., Peltier A. Amyloid neuropathy: From pathophysiology to treatment in light-chain amyloidosis and hereditary transthyretin amyloidosis // *Ann Neurol*. 2024. Vol. 96, № 3. P. 423–440. <https://doi.org/10.1002/ana.26965>.
30. Grassi M. P., Clerici F., Perin C. et al. Light chain deposition disease neuropathy resembling amyloid neuropathy in a multiple myeloma patient // *Ital J Neurol Sci*. 1998. Vol. 19, № 4. P. 229–33. <https://doi.org/10.1007/BF02427609>.
31. Romano A., Riso V., Bisogni G. et al. Isolated light chain deposition disease neuropathy in a patient with multiple myeloma // *Amyloid*. 2020. Vol. 27, № 1. P. 67–68. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1669554>.
32. Fogueu C., Manckoundia P., Pfitzenmeyer P., Dupond J. L. Peripheral neuropathy and VIth nerve palsy related to randall disease successfully treated by high-dose melphalan, autologous blood stem cell transplantation, and VIth nerve decompression surgery // *Case Rep Med*. 2010. Vol. 2010. P. 542925. <https://doi.org/10.1155/2010/542925>.
33. Luigetti M., Frisullo G., Laurenti L. et al. Light chain deposition in peripheral nerve as a cause of mononeuritis multiplex in Waldenström's macroglobulinaemia // *J Neurol Sci*. 2010. Vol. 291, № 1–2. P. 89–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.01.018>.
34. Popović M., Tavčar R., Glavac D. et al. Light chain deposition disease restricted to the brain. P. The first case report // *Hum Pathol*. 2007. Vol. 38, № 1. P. 179–84. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.07.010>.
35. Mercado J. J., Markert J. M., Meador W. et al. Primary CNS nonamyloidogenic light chain deposition disease: case report and brief review // *Int J Surg Pathol*. 2017. Vol. 25, № 8. P. 755–760. <https://doi.org/10.1177/1066896917717338>.
36. Singh A., Okonkwo L., Hoffmann J. C. et al. Nonamyloid tumoral light-chain-deposition disease (aggregoma) of the paraspinal region // *Skeletal Radiol*. 2015. Vol. 44, № 12. P. 1839–43. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2223-4>.
37. Matjašič A., Wechtersbach K., Kavalari R. et al. Brain aggregoma with clonal B-cell perivascular proliferation detected by next-generation sequencing. A case report and review of the literature // *Folia Neuropathol*. 2021. Vol. 59, № 2. P. 205–211. <https://doi.org/10.5114/fn.2021.106405>.
38. Skardelly M., Pantazis G., Bisdas S. et al. Primary cerebral low-grade B-cell lymphoma, monoclonal immunoglobulin deposition disease, cerebral light chain deposition disease and “aggregoma”. P. an update on classification and diagnosis // *BMC Neurol*. 2013. Vol. 13. P. 107. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-107>.
39. Wei C., Wang M., Li J. et al. Light chain deposition disease presenting with gastrointestinal disorder as primary manifestation: report of two cases and literature review // *J Int Med Res*. 2024. Vol. 52, № 3. P. 3000605241233972. <https://doi.org/10.1177/03000605241233972>.
40. Lestelle F., Beigelman C., Rotzinger D. et al. Phenotypes and outcome of diffuse pulmonary non-amyloid light chain deposition disease // *Respir Res*. 2024. Vol. 25, № 1. P. 159. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02798-y>.
41. Baqir M., Moua T., White D. et al. Pulmonary nodular and cystic light chain deposition disease. P. A retrospective review of 10 cases // *Respir Med*. 2020. Vol. 164. P. 105896. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105896>.
42. Khor A., Myers J. L., Tazelaar H. D., Kurtin P. J. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: clinicopathologic analysis of three cases // *Am J Clin Pathol*. 2004. Vol. 121, № 2. P. 200–4. <https://doi.org/10.1309/3GEC-PW24-02F6-V8EK>.
43. Bhargava P., Rushin J. M., Rusnock E. J. et al. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature // *Am J Surg Pathol*. 2007. Vol. 31, № 2. P. 267–76. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213358.18380.d2>.
44. Colombat M., Holifanjaniaina S., Guillonnet F. et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis: a good diagnostic tool for cystic lung light chain deposition disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 188, № 3. P. 404–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0071LE>.
45. Colombat M., Mal H., Copie-Bergman C. et al. Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor // *Blood*. 2008. Vol. 112, № 5. P. 2004–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123596>.
46. Rajapreyar I., Joly J., Tallaj J. et al. Pulmonary vascular disease due to plasma cell dyscrasia // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020. Vol. 5, № 1. P. 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.004>.
47. Claveau J. S., Wetter D. A., Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy // *Blood Cancer J*. 2022. Vol. 12, № 4. P. 58. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00661-1>.
48. Alegria-Landa V., Cerroni L., Kutzner H., Requena L. Paraprotein deposits in the skin // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77, № 6. P. 1145–1158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.039>.
49. Topalidis C., Boulogeorgou K., Lazaridis A., Koletsis T. Light chain deposition disease: Spotlight on a rare cutaneous disease // *Eur J Dermatol*. 2023. Vol. 33, № 3. P. 297–299. <https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4486>.
50. Safa G., Dhib M., Soubrane J. C. et al. Maladie des dépôts de chaînes lourdes et légères avec manifestations cutanées et rénales [Light and heavy chain deposition disease with cutaneous and renal manifestations] // *Ann Dermatol Venerol*. 1996. Vol. 123, № 8. P. 490–2. (In French).
51. Hendricks C., Fernández Figueras M. T., Liersch J. et al. Cutaneous light chain deposition disease: A report of 2 cases and review of the literature // *Am J Dermatopathol*. 2018. Vol. 40, № 5. P. 337–341. <https://doi.org/10.1097/DAD.000000000000099>.
52. O'Malley J. T., D'Agati V. D., Sherman W. H., Grossman M. E. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease involving dermal elastic fibers // *JAMA Dermatol*. 2014. Vol. 150, № 11. P. 1192–6. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.725>.
53. Dima D., Jiang D., Singh D. J. et al. Multiple myeloma therapy: Emerging trends and challenges // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 17. P. 4082. <https://doi.org/10.3390/cancers14174082>.
54. Aimo A., Vergaro G., Pucci A. et al. Cardiac light-chain deposition disease relapsing in the transplanted heart // *Amyloid*. 2017. Vol. 24, № 2. P. 135–137. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1334196>.

References

1. Multiple myeloma – A quick reflection on the fast progress / eds by Hajek R. InTech, 2013. 236 p. <http://dx.doi.org/10.5772/56515>.
2. Del Pozo-Yauner L., Herrera G. A., Perez Carreon J. I. et al. Role of the mechanisms for antibody repertoire diversification in monoclonal light chain deposition disorders: when a friend becomes foe. *Front Immunol*. 2023;14:1203425. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203425>.

3. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):380–388. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000122>.
4. Femand J. P., Bridoux F., Dispenzieri A. et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478–1485. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-839480>.
5. Leung N., Bridoux F., Nasr S. H. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1931–1941. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810907>.
6. Smirnov A. V., Afanasyev B. V., Poddubnaya I. V. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology*. 2019;23(6):9–28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>. (In Russ.).
7. Khrabrova M. S., Dobronravov V. A., Smirnov A. V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: Single-center study. *Nephrology*. 2018;22(6):38–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46>.
8. Cohen C., Joly F., Sibille A. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: New insights into the pathogenesis, diagnosis and management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030420>.
9. Herrera G. A., Teng J., Turbat-Herrera E. A. et al. Understanding mesangial pathobiology in AL-Amyloidosis and monoclonal Ig light chain deposition disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):1870–1893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.013>.
10. Joly F., Cohen C., Javaugue V. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood*. 2019;133(6):576–587. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-872028>.
11. Pozzi C., Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol*. 2002;22(4):319–30.
12. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G. B. et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1154–63. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.040>.
13. Ikura H., Endo J., Kitakata H. et al. Molecular mechanism of pathogenesis and treatment strategies for AL amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6336. <https://doi.org/10.3390/ijms23116336>.
14. Weichman K., Dember L. M., Prokaeva T. et al. Clinical and molecular characteristics of patients with non-amyloid light chain deposition disorders, and outcome following treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(5):339–43. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705447>.
15. Vidal R., Goñi F., Stevens F. et al. Somatic mutations of the L12a gene in V-kappa(1) light chain deposition disease: potential effects on aberrant protein conformation and deposition. *Am J Pathol*. 1999;155(6):2009–17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65520-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65520-4).
16. Tsushima T., Suzuki T., Terao T. et al. Light chain deposition disease involving kidney and liver in a patient with IgD myeloma. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02246-9>.
17. Nishioka R., Yoshida S., Takamatsu H., Kawano M. Cardiac light-chain deposition disease and hints at diagnosing: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(2):ytad049. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad049>.
18. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M. A. et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4541–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>.
19. Said S. M., Best Rocha A., Valeri A. M. et al. The characteristics of patients with kidney light chain deposition disease concurrent with light chain amyloidosis. *Kidney Int*. 2022;101(1):152–163. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.10.019>.
20. Gudkova A. Y., Lapekin S. V., Bezhnashvili T. G. et al. AL-amyloidosis with cardiac involvement. Diagnostic capabilities of non-invasive methods. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):487–496. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200689>. (In Russ.).
21. Ramonatxo A., Garcia R., Joly F. et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: description of cardiac involvement. *European Heart Journal*. 2020;41(2):ehaa946.2140. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2140>.
22. Buxbaum J. N., Genega E. M., Lazowski P. et al. Infiltrative nonamyloidotic monoclonal immunoglobulin light chain cardiomyopathy: an underappreciated manifestation of plasma cell dyscrasias. *Cardiology*. 2000;93(4):220–8. <https://doi.org/10.1159/000007030>.
23. Mohan M., Buros A., Mathur P. et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol*. 2017;92(8):739–745. <https://doi.org/10.1002/ajh.24756>.
24. Gandhi M., Pasha S. B., Reznicek E. et al. A case of light chain deposition disease leading to acute liver failure and review of literature. *Diseases*. 2023;11(1):24. <https://doi.org/10.3390/diseases11010024>.
25. Grembiale A., Garlatti E., Ermacora A. et al. An unusual case of cholestatic hepatitis due to light-chain deposition disease. *Case Rep Oncol*. 2020;13(3):1343–1348. <https://doi.org/10.1159/000509508>.
26. Brilland B., Sayegh J., Croue A. et al. Recovery from LCDD-associated Severe Liver Cholestasis: a case report and literature review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(1):99–103. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.lcd>.
27. Gonçalves T. A. P., Donadel C. D., Frezatti R. S. S. et al. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathies: Uncovering pearls and challenges. *J Peripher Nerv Syst*. 2024;29(2):161–172. <https://doi.org/10.1111/jns.12638>.
28. Lunn M. P. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(5):658–665. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000726>.
29. Chompoonpong P., Mauermann M. L., Siddiqi H., Peltier A. Amyloid neuropathy: From pathophysiology to treatment in light-chain amyloidosis and hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Neurol*. 2024;96(3):423–440. <https://doi.org/10.1002/ana.26965>.
30. Grassi M. P., Clerici F., Perin C. et al. Light chain deposition disease neuropathy resembling amyloid neuropathy in a multiple myeloma patient. *Ital J Neurol Sci*. 1998;19(4):229–33. <https://doi.org/10.1007/BF02427609>.
31. Romano A., Riso V., Bisogni G. et al. Isolated light chain deposition disease neuropathy in a patient with multiple myeloma. *Amyloid*. 2020;27(1):67–68. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1669554>.
32. Fogueu C., Manckoundia P., Pfitzenmeyer P., Dupond J. L. Peripheral neuropathy and Vth nerve palsy related to randall disease successfully treated by high-dose melphalan, autologous blood stem cell transplantation, and Vth nerve decompression surgery. *Case Rep Med*. 2010;2010:542925. <https://doi.org/10.1155/2010/542925>.
33. Luigetti M., Frisullo G., Laurenti L. et al. Light chain deposition in peripheral nerve as a cause of mononeuritis multiplex in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Sci*. 2010;291(1–2):89–91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.01.018>.
34. Popović M., Tavčar R., Glavac D. et al. Light chain deposition disease restricted to the brain: The first case report. *Hum Pathol*. 2007;38(1):179–84. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.07.010>.
35. Mercado J. J., Markert J. M., Meador W. et al. Primary CNS nonamyloidogenic light chain deposition disease: case report and brief review. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(8):755–760. <https://doi.org/10.1177/1066896917717338>.

36. Singh A., Okonkwo L., Hoffmann J. C. et al. Nonamyloid tumoral light-chain-deposition disease (aggregoma) of the paraspinal region. *Skeletal Radiol.* 2015;44(12):1839–43. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2223-4>.
37. Matjašič A., Wechtersbach K., Kavalar R. et al. Brain aggrecoma with clonal B-cell perivascular proliferation detected by next-generation sequencing. A case report and review of the literature. *Folia Neuropathol.* 2021;59(2):205–211. <https://doi.org/10.5114/fn.2021.106405>.
38. Skardelly M., Pantazis G., Bisdas S. et al. Primary cerebral low-grade B-cell lymphoma, monoclonal immunoglobulin deposition disease, cerebral light chain deposition disease and “aggregoma”: an update on classification and diagnosis. *BMC Neurol.* 2013;13:107. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-107>.
39. Wei C., Wang M., Li J. et al. Light chain deposition disease presenting with gastrointestinal disorder as primary manifestation: report of two cases and literature review. *J Int Med Res.* 2024;52(3):3000605241233972. <https://doi.org/10.1177/03000605241233972>.
40. Lestelle F., Beigelman C., Rotzinger D. et al. Phenotypes and outcome of diffuse pulmonary non-amyloid light chain deposition disease. *Respir Res.* 2024;25(1):159. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02798-y>.
41. Baqir M., Moua T., White D. et al. Pulmonary nodular and cystic light chain deposition disease: A retrospective review of 10 cases. *Respir Med.* 2020;164:105896. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105896>.
42. Khor A., Myers J. L., Tazelaar H. D., Kurtin P. J. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: clinicopathologic analysis of three cases. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(2):200–4. <https://doi.org/10.1309/3GEC-PW24-02F6-V8EK>.
43. Bhargava P., Rushin J. M., Rusnock E. J. et al. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):267–76. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213358.18380.d2>.
44. Colombat M., Holifanjaniaina S., Guillonneau F. et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis: a good diagnostic tool for cystic lung light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):404–5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0071LE>.
45. Colombat M., Mal H., Copie-Bergman C. et al. Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor. *Blood.* 2008;112(5):2004–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123596>.
46. Rajapreyar I., Joly J., Tallaj J. et al. Pulmonary vascular disease due to plasma cell dyscrasia. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;5(1):210–218. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.004>.
47. Claveau J. S., Wetter D. A., Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):58. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00661-1>.
48. Alegria-Landa V., Cerroni L., Kutzner H., Requena L. Paraprotein deposits in the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1145–1158. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.039>.
49. Topalidis C., Boulogeorgou K., Lazaridis A., Koletsa T. Light chain deposition disease: spotlight on a rare cutaneous disease. *Eur J Dermatol.* 2023;33(3):297–299. <https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4486>.
50. Safa G., Dhib M., Soubrane J. C. et al. Maladie des dépôts de chaînes lourdes et légères avec manifestations cutanées et rénales [Light and heavy chain deposition disease with cutaneous and renal manifestations]. *Ann Dermatol Venerol.* 1996;123(8):490–2. (In French).
51. Hendricks C., Fernández Figueras M. T., Liersch J. et al. Cutaneous light chain deposition disease: A report of 2 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(5):337–341. <https://doi.org/10.1097/DAD.000000000000099>.
52. O’Malley J. T., D’Agati V. D., Sherman W. H., Grossman M. E. Acquired cutis laxa associated with heavy chain deposition disease involving dermal elastic fibers. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1192–6. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.725>.
53. Dima D., Jiang D., Singh D. J. et al. Multiple myeloma therapy: Emerging trends and challenges. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4082. <https://doi.org/10.3390/cancers14174082>.
54. Aimo A., Vergaro G., Pucci A. et al. Cardiac light-chain deposition disease relapsing in the transplanted heart. *Amyloid.* 2017;24(2):135–137. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1334196>.

Информация об авторах

Храброва Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.

Information about authors

Maria S. Khrabrova, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Pavlov University, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), hrabrovamc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>.



Обзорная статья
УДК [616.366-003.7-089.85] : 616.36-003.826-036.8.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>

РОЛЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В ПРОГНОЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

С. Н. МЕХТИЕВ, О. А. МЕХТИЕВА

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

Поступила в редакцию 10.06.2024; одобрена после рецензирования 17.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Существует тесная взаимосвязь между желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), в основе которых лежат общие факторы риска, инсулинорезистентность, нарушения углеводного, липидного обмена, гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот, состояния кишечной микрофлоры. Холецистэктомия (ХЭ) у пациентов с ЖКБ в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования НЖБП и метаболических нарушений. В этой связи требуется индивидуальный подход к пациенту, страдающему ЖКБ и НЖБП, в отношении определения показаний для ХЭ. Пациентам с ЖКБ и НЖБП, перенесшим ХЭ, рекомендуется динамическое наблюдение, включающее контроль общего состояния, биохимических показателей печени, липидного, углеводного обмена, а также параметров фиброэластографии печени. Лечебные мероприятия у данной категории пациентов направлены на исключение факторов риска, строгое соблюдение диеты, режима физических нагрузок с целью коррекции ожирения, дислипидемии, гипергликемии; применение лекарственных средств, улучшающих состояние ГЭЦ, липидного и углеводного обмена, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени. При этом базисными препаратами в лечении данной категории пациентов являются урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, фосфолипиды, антиоксиданты, средства для лечения синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз печени, холецистэктомия, гепатоэнтеральная циркуляция, желчные кислоты, синдром избыточного бактериального роста, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота

Для цитирования: Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Роль желчнокаменной болезни и холецистэктомии в прогнозе неалкогольной жировой болезни печени: рекомендации по ведению пациентов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):41–49. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>.

* **Автор для переписки:** Сабир Насреддинович Мехтиев, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>.

Review article

THE ROLE OF CHOLELITHIASIS AND CHOLECYSTECTOMY IN THE PROGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: RECOMMENDATIONS FOR PATIENT MANAGEMENT

SABIR N. MEKHTIEV, OLGA A. MEKHTIEVA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 10.06.2024; approved after reviewing 10.06.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

There is a close connection between cholelithiasis (GSD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is based on common risk factors, insulin resistance, disorders of carbohydrate and lipid metabolism, hepato-enteric circulation (HEC) of bile acids and the state of intestinal microflora. Chole-cystectomy (CE) is currently considered as an independent risk factor for the development and progression of NAFLD and metabolic disorders in patients with cholelithiasis.

That is why a patient suffering from cholelithiasis and NAFLD needs an individual approach before cholecystectomy. Patients with cholelithiasis and NAFLD are recommended to undergo a dynamic monitoring after cholecystectomy. The monitoring includes a control of general condition, biochemical parameters of the liver, lipid and carbohydrate metabolism, liver fibroelastography parameters. The treatment for this category of patients is aimed at eliminating risk factors, strict adherence to diet, physical activity regimen, in order to correct obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, the use of drugs that improve the condition of the hepatocytes, lipid and carbohydrate metabolism, the metabolic function of hepatocytes and inhibiting the processes of fibrogenesis in liver. At the same time, the common medicines of this category of patients are ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, phospholipids, antioxidants, and drugs to cure bacterial overgrowth syndrome in the intestines.

Keywords: cholelithiasis, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, liver fibrosis, cholecystectomy, hepato-enteric circulation, bile acids, bacterial overgrowth syndrome, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid

For citation: Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. The role of cholelithiasis and cholecystectomy in the prognosis of non-alcoholic fatty liver disease: Recommendations for patient management. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):41–49. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-41-49>.

* **Corresponding author:** Sabir N. Mekhtiev, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди взрослого населения на сегодняшний день составляет 10–15% и продолжает увеличиваться [1]. При этом обнаруживается тесная взаимосвязь ЖКБ с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), общепопуляционная встречаемость которой достигает 32,4% и нарастает с каждым годом [2].

Несмотря на существенно изменившиеся представления о роли желчного пузыря (ЖП) в организме человека, холецистэктомия (ХЭ) остается одной из самых частых операций [2, 3]. Для многих практикующих врачей плановая лапароскопическая ХЭ является предпочтительным методом лечения ЖКБ в связи с опасениями по поводу развития осложнений ЖКБ, таких как острый холецистит, билиарнозависимый панкреатит, механическая желтуха, холангит и другие. При этом известно, что клинические симптомы появляются у 1–4% пациентов с ЖКБ в год, а годичная частота перечисленных осложнений составляет всего 0,1–0,3% [2, 3].

Высокая распространенность ЖКБ и НЖБП, а также частое применение ХЭ при данной коморбидной патологии ставят перед врачами-клиницистами важные вопросы: в чем заключается роль ЖП у пациентов с НЖБП, какие существуют механизмы взаимосвязи между ЖКБ и НЖБП, как определяются показания для проведения ХЭ у больных НЖБП, какие возможны последствия и как следует курировать данную категорию пациентов после ХЭ?

Значение ЖП для пациента с НЖБП

На сегодняшний день известно, что ЖП – это не простой резервуар для накопления и концентрирования желчи, а орган, необходимый для поддержания эффективной гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) и сохранения метаболического гомеостаза липидов и желчных кислот [4, 5, 6]. Клетки ЖП способны абсорбировать избыточный холестерин и синтезировать антихолецистокинин, который ограничивает действие холецистокинина в межпищеварительный период и тем самым способствует расслаблению ЖП и повышению тонуса сфинктера Одди. Благодаря моторной функции ЖП регулируется поступление желчных кислот в тонкую кишку и их ГЭЦ. Желчные кислоты играют большую роль в процессе пищеварения. Они способствуют перевариванию и всасыванию жиров за счет их эмульгирования и активации панкреатической липазы, стимулируют кишечную перистальтику, препятствуют развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке вследствие их бактерицидных свойств. Важно отметить, что в настоящее время желчные кислоты пузырной желчи рассматриваются как важный фактор регуляции липидного, углеводного и основного обменов через их воздействие в качестве сигнальных молекул на

фарнезоидный X-рецептор (FXR), мембранный рецептор желчных кислот (TGR5), а также стимуляцию синтеза в энтероцитах фактора роста фибробластов (FGF 15/19), который способен подавлять глюконеогенез, стимулировать синтез гликогена и белков в печени. Тем самым, желчные кислоты способны регулировать экспрессию глюкагоноподобного пептида, проглюкагона, блокировать воспаление в печени, эндотелии и жировой ткани, регулировать процессы липолиза и постпрандиальной гликемии [4, 5]. В свою очередь, желчные кислоты печеночной желчи, не прошедшие концентрирование и изменение молекулярной структуры в ЖП вследствие ХЭ, меняют свою сигнальную реакцию на эти виды рецепторов, способствуя развитию инсулинорезистентности и другим метаболическим нарушениям.

Таким образом, можно определенно утверждать, что ЖП у пациента с НЖБП играет важную роль не только в обеспечении эффективного процесса пищеварения (в особенности переваривания и всасывания жиров, а также жирорастворимых витаминов), в противостоянии развитию СИБР в тонкой кишке, но и в регуляции жирового, углеводного и основного обменов, за счет участия в ГЭЦ и поддержания баланса желчных кислот.

Патогенетические механизмы взаимосвязи ЖКБ и НЖБП

Частое сочетание ЖКБ и НЖБП обусловлено наличием общих факторов риска данных заболеваний, к которым относятся такие как: наследственная предрасположенность; женский пол; возраст старше 45 лет; высококалорийная диета с избытком насыщенных животных жиров, фруктозы и углеводов, дефицит растительной клетчатки; низкая физическая активность; висцеральное ожирение; дислипидемия; сахарный диабет 2 типа (СД); прием ряда лекарственных препаратов (синтетические эстрогены, цефтриаксон, глюкокортикоиды и др.) [7]. По данным крупного наблюдательного исследования с участием более 7500 пациентов, риск развития ЖКБ увеличивается почти в 4 раза у пациентов с наличием метаболического синдрома (МС), независимо от пола [8]. В то же время, при НЖБП – полный МС выявляется у 42,5% пациентов, ожирение – у 51%, СД 2 типа – у 22,5%, гиперлипидемия – у 70%, артериальная гипертензия у 40% [9]. Метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением более 79 тыс. пациентов в возрасте от 45 до 60 лет, показал, что у пациентов с НЖБП риск ЖКБ увеличен в 1,5 раза. Причем, при наличии нескольких компонентов МС у этих больных, вероятность развития ЖКБ по-вышается в 3–5,5 раз [10, 11]. Авторами было отмечено, что распространенность ЖКБ увеличивается соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности в печени [12, 13, 14].

Остается неясным, какое из этих патологических состояний развивается первично, или они формируются параллельно. Можно предположить факт взаимного отягощения данных заболеваний, при этом нельзя отрицать первоначально компенсирующую роль ЖП в отношении накопления избытка липидов и их «концентрирования» в стенке и полости ЖП. Так, известно, что при НЖБП более чем в 50% случаев выявляется холестероз ЖП и билиарный сладж [14, 15].

В основе патогенетической взаимосвязи ЖКБ и НЖБП рассматриваются такие факторы, как инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, расстройство ГЭЦ с нарушением сигнальной функции желчных кислот. ИР способствует развитию гиперсимпатикотонии, которая, в свою очередь, оказывает тормозящее влияние на сократительную способность ЖП. Инсулин также подавляет моторику ЖП, способствуя развитию застоя желчи. Нарушение экскреции холестерина с желчью через основной путь его выведения способствует отложению липидов в печени. Повышение тонуса симпатической нервной системы стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, способствует повышению концентрации жирных кислот. В результате увеличивается синтез холестерина и триглицеридов в гепатоцитах, происходит накопление в них и крови липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности. Атерогенные нарушения липидного обмена у больных ЖКБ встречаются от 27 до 81%, а у больных НЖБП – от 20 до 81% случаев, что демонстрирует общие этиопатогенетические предпосылки развития этих заболеваний [4, 15, 16].

Расстройство ГЭЦ желчных кислот, изменение их соотношения, повышение билиарной секреции холестерина приводят к развитию нарушений реологических свойств желчи. При этом недостаточная эффективность сигнальной функции желчных кислот вызывает дезинтеграцию работы FXR и TGR5 и усугубление нарушений метаболизма липидов и глюкозы, а также энергетического гомеостаза в печени и жировой ткани у больных с ЖКБ и НЖБП [4].

Влияние ХЭ при ЖКБ на развитие НЖБП

На сегодняшний день ХЭ у пациентов с ЖКБ рассматривается как самостоятельный фактор развития и прогрессирования НЖБП [17]. По данным ряда исследований было выявлено, что в течение 1 года после ХЭ НЖБП развивается у 36,6% больных, а в течение 4 лет – у 42,5% пациентов [10, 18]. При этом после ХЭ обнаруживается более раннее выявление фиброза печени, относительно естественного течения НЖБП, тяжесть которого ассоциирована с длительностью периода после ХЭ [12]. В результате другого анализа, включившего 12 тыс. пациентов США, было показано, что НЖБП без ЖКБ встречается в 17,9% случаев, НЖБП с ЖКБ выявляется у 34,4% больных, а НЖБП после ХЭ обнаруживается у 48,4% пациентов (рис. 1). При последующем мультивариантном анализе факторов риска НЖБП и ЖКБ было установлено, что именно ХЭ, а не сама по себе ЖКБ, повышает риск НЖБП в 2,4 раза [16, 19].

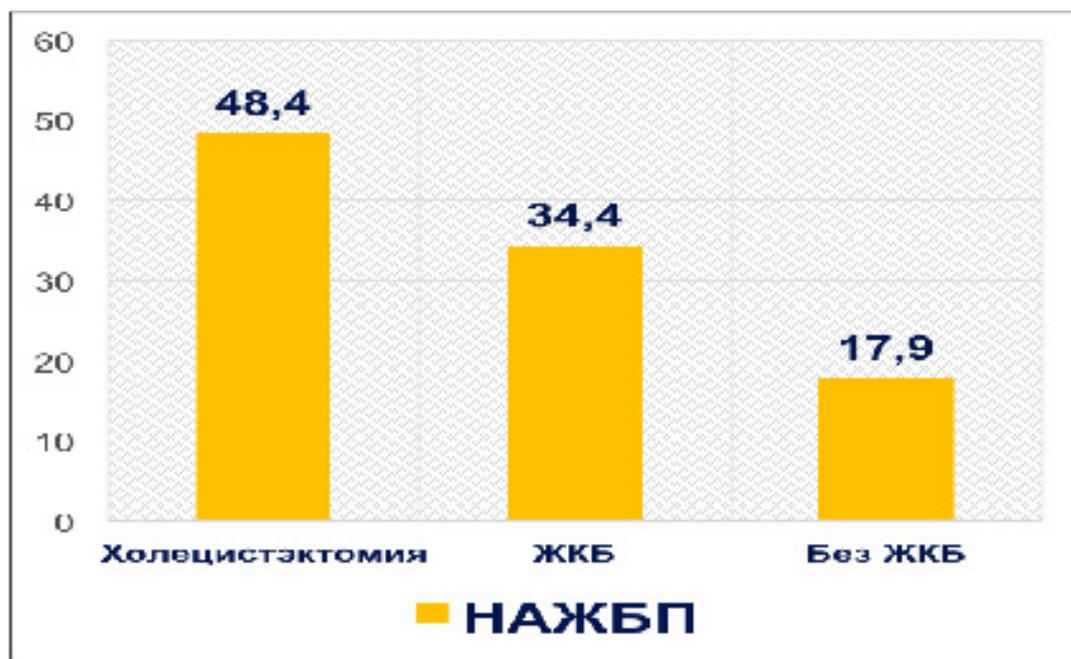


Рис. 1. Распространенность НЖБП у пациентов с ЖКБ после ХЭ [19]

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

Fig. 1. Prevalence of NAFLD in patients with cholelithiasis after cholecystectomy [19]

Эти данные были подтверждены в корейском поперечном исследовании, продемонстрировавшем увеличение риска развития НЖБП после ХЭ на 35% [20].

В результате метаанализа, включившего 12 исследований (9 поперечных, 2 когортных, 1 по типу случай контроль), было сделано заключение об увеличении риска НЖБП у пациентов с ЖКБ в 1,38 раза, а после произведенной у них ХЭ — в 1,75 раза [10].

В основе развития и прогрессирования НЖБП после ХЭ прежде всего лежит нарушение ГЭЦ и изменение сигнальной функции желчных кислот, что приводит к подавлению гормональных факторов (FGF-15/19, ГПП-1), участвующих в метаболизме липидов и глюкозы [7, 21, 22]. В результате происходит прогрессирование метаболических нарушений — дислипидемии, гиперинсулинемии и ИР [23, 24]. Кроме этого, увеличение циркулирующего пула гидрофобных желчных кислот после ХЭ, обладающих гепатотоксичными свойствами, способствует развитию стеатоза, апоптоза и некроза печеночной ткани. При этом некоторые из желчных кислот обладают канцерогенными свойствами [25].

Отсутствие эффекта концентрирования желчи при удалении ЖП приводит к развитию СИБР в тонкой кишке. Избыточная микробная контаминация

вызывает преждевременную деконъюгацию желчных кислот, нарушение их всасывания в подвздошной кишке, что усугубляет нарушения ГЭЦ и билиарную недостаточность. Кроме этого, СИБР и связанные с этим эндотоксинемия и продукция различных цитокинов приводят к стимуляции купферовских макрофагов, прогрессированию воспаления и фиброгенеза в печеночной ткани [4].

Развитие фиброзных изменений печени при НЖБП является серьезным фактором, влияющим на прогноз жизни пациента, так как повышаются риски развития сердечнососудистых осложнений в 3–5 раз и гепатоцеллюлярной карциномы, даже до этапа формирования цирроза печени [9, 26].

Определение показаний для ХЭ у больных ЖКБ и НЖБП

По мнению многих специалистов, принципиально важной в настоящее время представляется стратегия максимально длительного сохранения ЖП у пациентов с МС и НЖБП, в особенности на I стадии (билиарного сладжа) и II стадии (бессимптомного камненосительства). В этой связи определяются индивидуальные показания для выполнения ХЭ при ЖКБ, в том числе при НЖБП (табл. 1).

Таблица 1

Показания для проведения ХЭ у пациентов с ЖКБ и НЖБП [2, 3]

Table 1

Indications for cholecystectomy in patients with cholelithiasis and NAFLD

Показания	Комментарии
Плановая ХЭ	
Камни ЖП, проявляющиеся клиническими симптомами (наличие 2 и более желчных колик)	ХЭ показана, так как у 50% больных ЖКБ колики склонны к рецидивированию в течение года. При этом у пациентов с ЖКБ без желчных колик в течение последних 5 лет можно воздержаться от оперативного вмешательства
«Фарфоровый» ЖП (с очаговой кальцификацией)	ХЭ показана, так как даже при бессимптомном камненосительстве риск карциномы ЖП в данном случае составляет 7%. По мнению специалистов, у пациентов с гомогенной кальцификацией ЖП, подтвержденной данными компьютерной томографии, при отсутствии других показаний от ХЭ можно воздержаться ввиду крайне низкой частоты развития рака ЖП
Отключенный (нефункционирующий) ЖП	Необходимо первоначально выполнение визуализирующих методов исследования (эндосонографии, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии), учитывая разные причины (конкремент или замаскообразная желчь в шейке ЖП, полное заполнение ЖП камнями, стриктура пузырного протока, склероз стенки ЖП)
Камни размером более 3 см	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика. Однако крупные конкременты могут вызывать пролежень стенки ЖП и обтурацию тонкой кишки
Множественные конкременты, занимающие более 1/3 ЖП	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика
Низкая фракция выброса ЖП (менее 30%) после желчегонного завтрака	Относительное показание. При отсутствии других показаний может быть выбрана выжидательная тактика

Полипы ЖП более 10 мм и быстро растущие (более 2 мм в 6 месяцев). Подозрение на аденокарциному ЖП — при наличии одиночного полипа, с неровным контуром, пониженной эхогенности, с признаками васкуляризации	ХЭ показана, так как до 50% полипов более 10 мм содержат карциному. Для дифференциальной диагностики характера полипа размером 6–10 мм и в случае подозрения на рак ЖП показано проведение эндосонографии
Экстренная ХЭ	
Острый холецистит	Рекомендуется проведение ранней лапароскопической ХЭ (в течение 72 часов от момента госпитализации). Если не проведено плановое хирургическое лечение в течение недели из-за поздней диагностики или по медицинским противопоказаниям, то следует воздержаться от ХЭ в течение 6 недель, так как частота осложнений ХЭ в период между 7 и 45 днями в 2–3 раза выше, чем при вмешательстве в раннем периоде или после окончания 6-недельного перерыва
Острый или рецидивирующий панкреатит	При данных осложнениях ЖКБ увеличиваются периоперационные риски и сроки госпитализации, вследствие необходимости проведения открытой ХЭ
Обтурационная желтуха	
Холангит	
Перфорация и пенетрация ЖП и формирование свищей	
Эмпиема ЖП	
Водянка ЖП	
Синдром Мириizzi (обструкция общего печеночного протока в результате сдавления камнем, находящимся в пузырном протоке или шейке ЖП)	
Холедохолитиаз	Предпочтительно применение эндоскопических методов лечения

Рекомендации по ведению пациентов с ЖКБ и НЖБП после ХЭ

В связи с неблагоприятными последствиями ХЭ у больных НЖБП в виде усугубления нарушений липидного, углеводного и основного обменов, а также прогрессирования стеатоза и фиброзного процесса в ткани печени, данная категория пациентов нуждается в дополнительном наблюдении, лечении и профилактике после оперативного вмешательства. Следует также не забывать врачебную позицию, что «ХЭ не излечивает пациента от ЖКБ».

Важным направлением терапии является воздействие на общие факторы риска развития ЖКБ и НЖБП. Это, прежде всего, специальная диета и физические нагрузки, направленные на снижение массы тела на 5–10% (безопасно снижение до 500 г в неделю) [27].

Рекомендуется переход на «средиземноморскую диету», богатую растительной клетчаткой, с калорийностью до 1500 ккал/сут и содержанием белка до 1,5 г/кг: растительные масла, в которых сбалансировано соотношение омега-3 и омега-6 жирных кислот (например, оливковое масло первого холодного отжима, льняное), овощи и фрукты (красный лук, брокколи, цветная капуста, тимьян, яблоки, цитрусовые), цельные зерна (рожь, киноа), рыба (лосось, тунец, скумбрия) и морепродукты [28]. Важным аспектом является коррекция пищевого поведения, отказ от употребления фаст-фудов, фруктозосодержащих продуктов. Физические нагрузки должны составлять не менее 30–40 мин в день 3 раза в неделю (предпочтительно

аэробные, наиболее приемлемые и комфортные для самого пациента), целесообразна ходьба не менее 10 тыс. шагов в день или не менее 30 мин 5 раз в неделю.

По возможности рекомендуется исключить длительный прием препаратов, ухудшающих реологические свойства желчи (пероральных контрацептивов, фибратов, цефтриаксона, соматостатина), а также средств, ухудшающих морфофункциональное состояние печени (амиодарона, эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных препаратов).

Основные направления медикаментозной терапии пациентов с ЖКБ и НЖБП после ХЭ включают:

1. Коррекцию ГЭЦ, реологических свойств желчи и желчеоттока: препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), листьев артишока, дополнительно в ряде случаев — селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин, тримебутин) [13, 29, 30, 31].
2. Лечение СИБР и нормализацию состояния кишечной микробиоты: рифаксимин, метабиотики, симбиотики, пребиотики [32].
3. Терапию стеатоза печени и нормализацию метаболических функций гепатоцитов: гепатопротекторы с антиоксидантными свойствами: препараты янтарной, липоевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, УДХК [33, 34].
4. Замедление процессов фиброгенеза в печени: глицирризиновая кислота + фосфолипиды, силимарины (парентеральные формы), УДХК [35, 36].
5. Улучшение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке: ферменты, антациды.

6. Коррекцию липидного и углеводного обменов до достижения целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c), параметров липидограммы: статины, эзимиб, метформин, УДХК, экстракт листьев артишока. При наличии СД 2 типа пациентам требуется индивидуаль-ный подбор сахароснижающей терапии.

В качестве базисной терапии у данной категории больных в настоящее время используется УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела однократно на ночь длительно, так как именно этот препарат способен положительно воздействовать на все звенья ГЭЦ желчных кислот [2, 29, 31]. УДХК улучшает реологические свойства желчи, препятствуя формированию конкрементов в протоковой билиарной системе. Это особенно важно учитывать при целенаправленном снижении веса у пациента с ожирением и избыточной массой тела. Поэтому УДХК включена в перечень лекарственных средств у худеющих пациентов с НЖБП для профилактики у них камнеобразования [18]. Кроме этого, УДХК в настоящее время является средством, необходимым при коррекции дислипидемии, «спутником» статиновой терапии, учитывая ее позитивные эффекты в отношении активации фарнезоид X-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5, а

также снижения секреции холестерина в желчь. В качестве адьювантной терапии может применяться также экстракт листьев артишока, способный уменьшать образование de novo молекул холестерина путем ингибирования ГМГКоА-редуктазы, а также увеличивать выведение холестерина вместе с желчью [37].

Учитывая риски прогрессирования НЖБП после ХЭ пациентам рекомендуется назначение гепатопротекторов. Из всего арсенала данных средств наиболее предпочтительными являются препараты, обладающие антиоксидантными и антифибротическими свойствами. В этой связи может быть рекомендован комбинированный лекарственный препарат, который содержит УДХК и соль глицирризиновой кислоты (глицирризинат натрия), обладающую доказанным антифибротическим, противовоспалительным действием, вследствие угнетения образования провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1). Помимо этого, глицирризиновая кислота обладает антиоксидантной активностью — связывает свободные кислородные радикалы, подавляет синтез NO [35, 36].

Собственные рекомендации по наблюдению и лечению пациента с ЖКБ и НЖБП после ХЭ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Рекомендации по наблюдению и лечению пациента с ЖКБ и НЖБП после ХЭ

Table 2

Recommendations for monitoring and treatment of patients with cholelithiasis and non-clinical disease after cholecystectomy

Срок после ХЭ	Диагностические мероприятия	Лечебно-профилактические мероприятия
В первые 2–4 недели	-Контроль клинического и биохимического анализа крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина и его фракций, липидограммы, глюкозы) -УЗИ брюшной полости (по показаниям)	-Селективные спазмолитики (гимекромон, мебеверин) -Ферменты — по показаниям -Энтеросорбенты (полиметилсилоксана полигидрат, смектит диоктаэдрический) или антациды (алюминия фосфат) — при развитии хологенной диареи -Ингибиторы протонной помпы (рабепразол) — при наличии признаков панкреатита
Через 1–3 месяца	-Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, липидограммы, глюкозы, HbA1	-По показаниям (при развитии папил-лита, СИБР) — курс рифаксимины (или нифуроксазида, ципрофлоксацина) 7–10 дней -Курс про-метабиотиков — до 4 недель -Курс УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день до 8–24 недель
Через 6 месяцев	-Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1 -Фиброэластография печени	-Повторные курсы УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день до 4–52 недель -Коррекция дислипидемии (статины, эзимиб) -Курсы пре-про-метабиотиков; лечение СИБР — по показаниям
Через 12 месяцев и ежегодно	-УЗИ брюшной полости -Фиброэластография печени -Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, липидограммы, глюкозы, HbA1 -Фиброэластография печени	-Повторные курсы УДХК или УДХК + глицирризинат натрия по 1 капсуле 3 раза в день 8 недель -Коррекция дислипидемии -Курсы пре-про-метабиотиков; лечение СИБР — по показаниям

Таким образом, ХЭ у пациентов с ЖКБ в настоящее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития и прогрессирования НЖБП, а также нарушений липидного, углеводного обменов и ИР. В этой связи требуется индивидуальный подход к пациенту, страдающему ЖКБ и НЖБП, в отношении определения абсолютных показаний для ХЭ. При отсутствии клинических проявлений ЖКБ по возможности целесообразно выбрать выжидательную тактику с исключением воздействия факторов, способных вызвать осложнения.

Пациентам с ЖКБ и НЖБП, перенесшим ХЭ, через 3–6–12 месяцев и далее ежегодно рекомендуется динамическое наблюдение, направленное на выявление и своевременную коррекцию нарушений липидного и углеводного обменов, уменьшение прогрессирования воспалительных и фиброзных изменений в печени. Диспансерное наблюдение такого пациента должно включать контроль общего состояния, биохимических показателей крови и параметров фиброэластографии печени.

Основные лечебные мероприятия у больных ЖКБ и НЖБП после ХЭ включают: исключение факторов риска, строгое соблюдение диеты (предпочтительно «средиземноморской»), режима физических нагрузок, направленных на коррекцию ожирения, дислипидемии, гипергликемии, применение лекарственных средств, улучшающих состояние ГЭЦ, липидного и углеводного обменов, метаболической функции гепатоцитов и тормозящих процессы фиброгенеза в печени. При этом, базисными препаратами в лечении данной категории пациентов являются УДХК, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, УДХК + глицирризинат натрия, антиоксиданты, метабиотики.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016. № 3. С. 64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Riazi K., Azhari H., Charette J. H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 7, № 9. P. 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
- EASL clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of cholelithiasis // *Journal of Hepatology.* 2016. № 65. P. 146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
- Буеверов А. О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2019. Т. 29, № 1. С. 17–23.
- Лебедева О. В., Буеверов А. О., Буеверова Е. Л., Никитина Л. О. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин // *Альманах клинической медицины.* 2017. № 45(5). С. 384–391. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391>.
- Loria P., Lonardo A., Lombardini S. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors // *J. Gastroenterol., Hepatol.* 2005. Vol. 20, № 8. P. 1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
- Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, 1 Suppl. P. 47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
- Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2012. № 18. P. 4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
- Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* 2016. Vol. 64, № 1. P. 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis // *Dig Dis Sci.* 2016. Vol. 61, № 8. P. 2389–96. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
- Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N. C., Motola-Kuba D. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // *World J Gastroenterol.* 2005. Vol. 11, № 11. P. 1653–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i11.1653>.
- Fracanzani A. L., Valenti L., Russello M. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, № 7. P. e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
- Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. аг-во, 2011. 880 с.
- Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Леденцова С. С., Маньяков А. В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом // *Терапевтический архив.* 2016. № 9. С. 78–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688978-83>.
- Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome // *Turk J Gastroenterol.* 2010. № 21. P. 411–15. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
- Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. № 108. P. 952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.
- Reddy S. K., Zhan M., Alexander H. R., El-Kamary S. S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 45. P. 8301–11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301>.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 1388–402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз // *Лечащий врач.* 2017. № 3. С. 77–82.
- Kwak M. S., Kim D., Chung G. E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population // *World J Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, № 20. P. 6287–95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.

21. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152, № 7. P. 1679–94.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.
22. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // *Am. J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 108, № 6. P. 959–61. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
23. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice // *Liver Int*. 2011. Vol. 31, № 1. P. 52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
24. Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones // *Nat Med*. 2008. Vol. 14. P. 778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
25. Debruyne P. R., Bruyneel E. A., Li X. et al. The role of bile acids in carcinogenesis // *Mutat. Res*. 2001. Vol. 480–481. P. 359–369. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00195-6](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00195-6).
26. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology*. 2015. Vol. 61, № 5. P. 1547–54. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
27. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. Т. 2, № 138. С. 22–37.
28. Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2018. №28(5). С. 105–116. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
29. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. Vol. 18, № 10. P. 963–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
30. Мишушкин О. Н. Применение препарата «Одестон» (Нумесгомопе) в клинической практике: пособие для врачей общей практики – терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских институтов. М. : АдамантЪ, 2014. 80 с.
31. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology*. 2003. № 39. P. 770–778. <https://doi.org/10.1002/hep.20092>.
32. Селиверстов П. В., Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения // *Фарматека*. 2018. № 3. С. 68–75. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s3.68-74>.
33. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач*. 2010. № 2. С. 43–45. [https://doi.org/10.1016/s1474-5151\(11\)60076-5](https://doi.org/10.1016/s1474-5151(11)60076-5).
34. Дударенко С. В., Коваленко А. Л., Прокопенко С. М., Белогурова Е. В. Применение ремаксола в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 30, № 6. С. 89–94.
35. Окочитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. Т. 184, № 12. P. 96–108. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
36. Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug // *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. № 559. P. 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>.
37. Bundy R., Walker A. F., Middleton R. W. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial // *Phytomedicine*. 2008. № 15. P. 668–75. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.

References

1. Ivashkin V. T., Maev I. V., Baranskaya E. K. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Ross. magazine gastroenterol., hepatol., coloproctol*. 2016;(3):64–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
2. Riazi K., Azhari H., Charette J. H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0).
3. EASL clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Journal of Hepatology*. 2016;(65):146–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>.
4. Bueverov A. O. Clinical and pathogenetic parallels of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Ros. magazine gastroenterol. hepatol. coloproctol*. 2019;29(1):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-23>.
5. Lebedeva O. V., Bueverov A. O., Bueverova E. L., Nikitina L. O. The influence of cholecystectomy at a young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384–391. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391>.
6. Loria P., Lonardo A., Lombardini S. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J. Gastroenterol., Hepatol*. 2005;20(8):1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x>.
7. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):47–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
8. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;(18):4215–4220. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i31.4215>.
9. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
10. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–96. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>.
11. Méndez-Sánchez N., Chavez-Tapia N. C., Motola-Kuba D. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i11.1653>.
12. Fracanzani A. L., Valenti L., Russello M. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041183>.
13. Ilchenko A. A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for doctors. 2nd ed., revised. and additional. Moscow, Med. information ag-vo, 2011. 880 p. (In Russ.).
14. Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Ledentsova S. S., Manyakov A. V. Non-alcoholic steatohepatitis and biliary sludge in persons with metabolic syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;(9):78–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688978-83>.
15. Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2010;(21):411–15. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0128>.
16. Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;(108):952–958. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.70>.

17. Reddy S. K., Zhan M., Alexander H. R., El-Kamary S. S. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(45):8301–11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301>.
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004).
19. Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. Gallstone disease and non-alcoholic fatty liver disease: combination and prognosis. *Attending physician.* 2017;(3):77–82. (In Russ.).
20. Kwak M. S., Kim D., Chung G. E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015;21(20):6287–95. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>.
21. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2017;152(7):1679–94.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.055>.
22. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(6):959–61. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.84>.
23. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice. *Liver Int.* 2011;31(1):52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02361.x>.
24. Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med.* 2008;14:778–782. <https://doi.org/10.1038/nm1785>.
25. Debruyne P. R., Bruyneel E. A., Li X. et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2001;(480–481):359–369. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00195-6](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00195-6).
26. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547–54. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
27. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(2):22–37. (In Russ.).
28. Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T. Liver and nutrition. Optimal diet for non-alcoholic fatty liver disease. *Ros. magazine gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 2018.;28(5):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
29. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
30. Minushkin O. N. The use of the drug “Odeston” (Hymecromone) in clinical practice: a manual for general practitioners – therapists, gastroenterologists, students of medical institutes. Moscow, Adamant, 2014. 80 p. (In Russ.).
31. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2003;(39):770–778. <https://doi.org/10.1002/hep.20092>.
32. Seliverstov P. V., Skvortsova T. E., Sitkin S. I., Radchenko V. G. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new look at old relationships. *Pharmateka.* 2018;(3):68–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74>.
33. Drapkina O. M., Korneeva O. N., Ivashkin V. T. Therapy of non-alcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on essential phospholipids. *Attending physician.* 2010;(2):43–45. (In Russ.). [https://doi.org/10.1016/s1474-5151\(11\)60076-5](https://doi.org/10.1016/s1474-5151(11)60076-5).
34. Dudarenko S. V., Kovalenko A. L., Prokopenko S. M., Belogurova E. V. The use of remacсол in the treatment of metabolic syndrome in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2016;30(6):89–94. (In Russ.).
35. Okovity S. V., Raikhelson K. L., Volnukhin A. V., Kudlay D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020;184(12):96–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108>.
36. Selyutina O. Yu., Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *International Journal of Pharmaceutics.* 2019;(559):271–279. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047>.
37. Bundy R., Walker A. F., Middleton R. W. Artichoke leaf extract (*Cynarascolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;(15):668–75. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001>.

Информация об авторах

Мехтиев Сабир Насрединович, 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 им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>; **Мехтиева Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), olgam-pantera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>.

Information about authors

Sabir N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), sabirm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>; **Olga A. Mekhtieva**, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), olgam-pantera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>.



Обзорная статья
УДК 616.36-08 : 615.244.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>

ОБЕТИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

В. А. ПРИХОДЬКО^{1*}, Е. А. КАРЕЛИНА¹,
С. В. ОКОВИТЫЙ^{1,2}

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

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 08.07.2024; одобрена после рецензирования 12.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Обетихолевая кислота — первый представитель класса селективных агонистов фарнезоидного X-рецептора, зарегистрированный за рубежом (с августа 2024 г. — и в РФ) для лечения первичного билиарного холангита у больных с субоптимальным ответом на монотерапию урсодезоксихолевой кислотой или ее непереносимостью. Настоящий обзор посвящен особенностям и перспективам применения препаратов обетихолевой кислоты как при первичном билиарном холангите, так и других заболеваниях гепатобилиарной системы, включая неалкогольный (метаболически-ассоциированный) стеатогепатит.

Ключевые слова: обетихолевая кислота, первичный билиарный холангит, агонисты фарнезоидного X-рецептора, холестатические заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатобилиарная система

Для цитирования: Приходько В. А., Карелина Е. А., Оковитый С. В. Обетихолевая кислота в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):50–55. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>.

* **Автор для переписки:** Вероника Александровна Приходько, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>.

Review article

OBETICHOLIC ACID FOR THE TREATMENT OF HEPATOBILIARY DISORDERS

VERONIKA A. PRIKHODKO^{1*},
EKATERINA A. KARELINA¹, SERGEY V. OKOVITYI^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 08.07.2024; approved after reviewing 12.09.2024 accepted for publication 25.09.2024.

Summary

Obeticholic acid is the first-in-class selective farnesoid X receptor agonist that is approved in several countries (since August 2024, including Russia) for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to monotherapy with ursodeoxycholic acid or intolerance thereof. The present paper reviews the aspects and prospects of the use of obeticholic acid in primary biliary cholangitis as well as other hepatobiliary diseases, including non-alcoholic (metabolic dysfunction-associated) steatohepatitis.

Keywords: obeticholic acid, primary biliary cholangitis, farnesoid X receptor agonists, cholestatic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatobiliary system

For citation: Prihodko V. A., Karelina E. A., Okovityi S. V. Obeticholic acid for the treatment of hepatobiliary disorders. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):50–55. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>.

* **Corresponding author:** Veronika A. Prihodko, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>.

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее — первичный билиарный цирроз) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением и разрушением междольковых желчных протоков, что приводит к прогрессирующему внутрипеченочному холестазу. ПБХ выявляется в среднем у 15 человек из 100 тыс. мирового населения и достаточно сильно варьируется по географическому и этническому признакам [1]. В России распространенность ПБХ до сих пор не оценена точно [2]. Заболеваемость значительно (на порядок) выше среди женщин и имеет наибольшие значения в группе среднего возраста (40–60 лет) [1].

На момент постановки диагноза заболевание протекает бессимптомно у большинства пациентов, однако практически у всех из них в течение 10 последующих лет возникают характерные симптомы, такие как хроническая усталость и повышенная утомляемость, кожный зуд, ксантомы, нарушения сна и аффективные расстройства (преимущественно депрессивные состояния) [1]. Хронический холестаз при ПБХ является доказанным фактором риска метаболических заболеваний костей, дислипидемий и нарушений обмена жирорастворимых витаминов, а также гепатоцеллюлярного рака. До 73% больных ПБХ сталкиваются с теми или иными внепеченочными осложнениями или ассоциированными состояниями, наибольшую частоту встречаемости из которых имеют синдром

Шегрена, тиреоидит Хашимото и склеродермия, также имеющие аутоиммунную природу [3].

Без лечения ПБХ прогрессирует с исходом в цирроз печени (ЦП) и терминальную печеночную недостаточность в течение 4 лет у половины пациентов с пятилетней выживаемостью на уровне 79% [1]. Длительное время единственным способом лечения ПБХ была трансплантация печени, проводившаяся, как правило, на терминальных стадиях болезни, имевшая низкую доступность и высокий риск осложнений. В 1997 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрило к применению по этому показанию урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в суточной дозе 13–15 мг/кг, по настоящий день составляющую первую линию фармакотерапии ПБХ [4, 5, 6].

Тем не менее, прием УДХК в среднем обеспечивает 15-летнюю выживаемость пациентов лишь на уровне 66% [1], а около трети больных (чаще — более молодые) демонстрируют субоптимальный ответ на монотерапию этим препаратом [2]. В качестве возможных вариантов решения проблемы рассматривается добавление в режиме off-label будесонида или производных фиброевой кислоты, таких как безафибрат [4, 5]. В 2016 г. FDA и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрили к применению у взрослых больных ПБХ с неудовлетворительным ответом на монотерапию УДХК или ее непереносимостью препарат Ocaliva® в форме

таблеток для приема внутрь, содержащих 5 или 10 мг обетихолевой кислоты (ОХК) [7]. Впоследствии препарат был также одобрен к применению на территориях Великобритании, Австралии и Канады.

Обетихолевая кислота в лечении первичного билиарного холангита

ОХК (6 α -этилхенодезоксихолевая, 3 α ,7 α -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота) представляет собой полусинтетический аналог хенодезоксихолевой кислоты и является первым представителем класса селективных агонистов ядерного фарнезоидного X-рецептора (FXR) (EC₅₀ = 99 нМ) (рис. 1А) [8]. FXR преимущественно экспрессируются в тканях печени и дистальной части тонкой кишки и играют роль транскрипционных факторов, связывающихся со специфическими участками ДНК в составе гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами (рис. 1В) [9]. FXR подавляют биосинтез желчных кислот путем репрессии скорость-лимитирующего фермента холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), а также через активацию сигнальных путей факторов роста фибробластов-19 и -4. Таким образом, ОХК является средством патогенетической терапии ПБХ, направленным в первую очередь на уменьшение общего уровня желчных кислот, обладающих цитотоксичностью, провоспалительными и профиброгенными свойствами (рис. 1С) [10, 11].

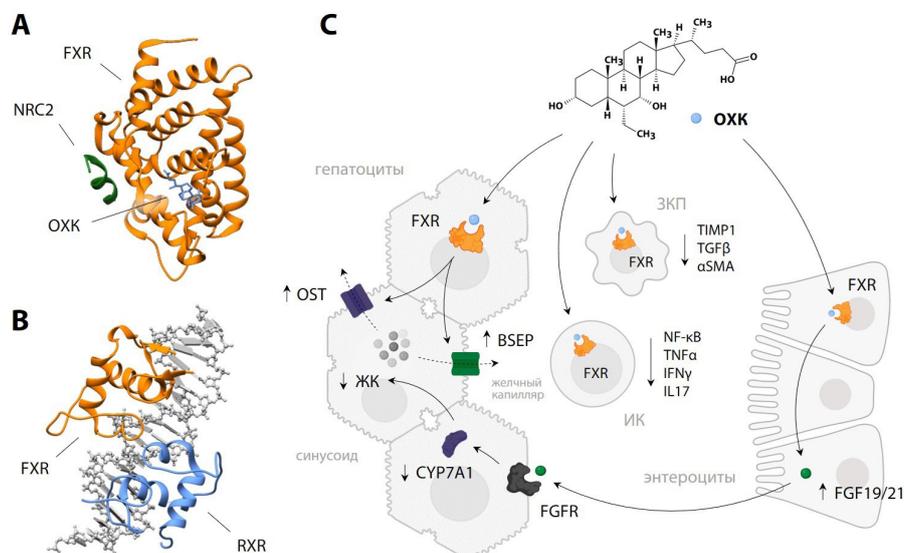


Рис. 1. (А) Лиганд-связывающий домен фарнезоидного X-рецептора (FXR) в комплексе с пептидом-коактиватором NRC2 и обетихолевой кислотой (ОХК) [12]. (В) Гетеродимер FXR и ретиноидного X-рецептора в комплексе с участком ДНК [9]. (С) Основные молекулярные механизмы действия ОХК (адаптировано из [13]). FXR — фарнезоидный X-рецептор, NRC2 — коактиватор-2 ядерного рецептора, RXR — ретиноидный X-рецептор, OST — транспортер растворенных органических соединений и стероидов, BSEP — насос-экспортер желчных кислот, CYP7A1 — холестерол-7 α -гидроксилаза, FGFR — рецептор фактора роста фибробластов, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, TGF β — трансформирующий фактор роста- β , α SMA — α -гладкомышечный актин, NF- κ B — ядерный фактор- κ B, TNF α — фактор некроза опухоли- α , IFN γ — интерферон- γ , IL17 — интерлейкин-17, FGF — фактор роста фибробластов, ОХК — обетихолевая кислота, ЗКП — звездчатая клетка печени, ИК — иммунная клетка

Fig. 1. (A) Ligand-binding domain of farnesoid X receptor (FXR) in complex with NRC2 coactivator peptide and obeticholic acid (OCA) [12]. (B) A FXR-retinoid X receptor heterodimer bound to a DNA site [9]. (C) Principal molecular mechanisms of action for OCA (adapted from [13]). FXR — farnesoid X receptor, NRC2 — nuclear receptor coactivator 2, RXR — retinoid X receptor, OST — organic solute and steroid transporter, BSEP — bile salt export pump, CYP7A1 — cholesterol 7 α -hydroxylase, FGFR — fibroblast growth factor receptor, TIMP1 — tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TGF β — transforming growth factor β , α SMA — α -smooth muscle actin, NF- κ B — nuclear factor κ B, TNF α — tumour necrosis factor α , IFN γ — interferon γ , IL17 — interleukin 17, FGF — fibroblast growth factor, OXA [OCA] — obeticholic acid, ЗКП [HSC] — hepatic stellate cell, ИК [IC] — immune cell

Эффективность и безопасность ОХК при ПБХ на момент регистрации были оценены в четырех рандомизированных плацебо-контролируемых интервенционных клинических исследованиях, суммарно включивших 450 пациентов [10]. Авторы наиболее раннего исследования I фазы (NCT03253276) с использованием метода позитронной эмиссионной томографии с ¹¹C-холилсаркозином показали, что ОХК при 3-месячном курсовом приеме сокращает общее время экспозиции гепатоцитов к желчным кислотам. В исследованиях II фазы (NCT00570765, NCT00550862) ОХК в дозах 10, 25 и 50 мг в комбинации с УДХК или в дозах 10 или 50 мг в режиме монотерапии эффективно снижала основные показатели активности заболевания (уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы и аланинаминотрансферазы), однако ее переносимость в высоких дозах была неудовлетворительной. Наиболее характерный побочный эффект — кожный зуд — выявлялся у 70% и 90% пациентов, получавших ОХК в дозах 10 и 50 мг/д соответственно против 35% группы плацебо, а его тяжесть приводила к отказу от терапии у более чем 1/10 больных [10].

Клиническое исследование III фазы POISE (NCT01473524), включавшее 12-месячный интервенционный период и последующую 5-летнюю наблюдательную программу, продемонстрировало достаточную эффективность сниженных доз ОХК (5–10 мг/д) в отношении ЩФ как основного маркера активности ПБХ лишь при максимальной длительности (12 месяцев) ежедневного приема, в том числе в комбинации с УДХК. При этом частота возникновения кожного зуда в группах 5–10 и 10 мг/д превышала таковую в группе плацебо приблизительно в 1,5 и 1,8 раз соответственно, а серьезные побочные эффекты возникали при приеме ОХК в 3–4 раза чаще по сравнению с плацебо [14]. На основании этих данных стартовая суточная доза препарата была определена как 5 мг, а переход к 10 мг/д — рекомендован только после не менее 3 месяцев приема при условии хорошей переносимости [15]. Наиболее частыми ($\geq 5\%$) побочными эффектами ОХК являются кожный зуд, повышенная утомляемость, абдоминальные боль или дискомфорт, сыпь, боль в области ротоглотки, головокружение, запор, артралгия, нарушения функции щитовидной железы и экзема. В связи с повышенной вероятностью развития тяжелых нежелательных реакций у пациентов с нарушениями функции печени рекомендуется титровать дозу ОХК в начальный период лечения [15].

В 2018 г. после анализа данных постмаркетинговых исследований в инструкцию по применению ОХК было внесено предупреждение о риске терминальной печеночной недостаточности и летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП (класс С/В по Чайлду-Пью) при избыточно частом приеме ОХК [15]. Впоследствии преду-

ждение было расширено с включением всех пациентов с ЦП на фоне ПБХ вне зависимости от стадии, и в список абсолютных противопоказаний к приему ОХК были включены декомпенсация ЦП на момент принятия решения или в анамнезе, а также компенсированный ЦП с признаками портальной гипертензии (асцитом, варикозным расширением вен пищевода, персистирующей тромбоцитопенией), печеночной энцефалопатии и/или коагулопатии [15].

Абсолютная биодоступность ОХК при приеме внутрь равна 17%, время достижения максимальной концентрации в плазме составляет около 1,5 часов, общая экспозиция увеличивается дозозависимо и не зависит от приема пищи. Объем распределения в равновесном состоянии равен 618 л, степень связывания с белками плазмы превышает 99%. В виде конъюгатов с остатками глицина и таурина ОХК подвергается энтерогепатической циркуляции, постепенно возвращаясь в свободную форму при участии кишечной микробиоты и экскретируясь с желчью [7]. ОХК является слабым ингибитором цитохрома CYP1A2, но не оказывает влияния на активность цитохромов CYP3A, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19, а также не взаимодействует с транспортерами BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и P-гликопротеином. Необходимо с осторожностью применять ОХК одновременно с препаратами, метаболизирующимися при участии CYP1A2, например, варфарином, тизанидином, теофиллином и кофеином [7, 16].

Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности ОХК у больных ПБХ анонсировано проведение ретроспективного исследования HEROES PBC (NCT05292872) [17] с оценкой конечной точки, включающей смерть от любой причины, потребность в трансплантации печени и/или госпитализацию по поводу декомпенсации печеночной недостаточности, в течение более 5,5 лет после начала терапии. Предварительный анализ имеющихся данных свидетельствует об адекватном биохимическом ответе на 12-месячный курс терапии ОХК у не менее чем 70% больных ПБХ, ранее не ответивших на лечение УДХК [10]. Кроме этого, средняя продолжительность жизни без потребности в трансплантации печени среди пациентов, получающих ОХК, приблизительно в 3 раза превышает таковую при лечении УДХК [18]. Установлено, что назначение тройной схемы с включением УДХК, ОХК и фенофибрата или безафибрата не только увеличивает общий терапевтический эффект, но и позволяет избежать развития кожного зуда у большей доли пациентов [10].

Обетихоловая кислота в лечении других заболеваний

Поскольку FXR является в высокой степени универсальным транскрипционным регулятором

обмена холестерина, углеводов и липидов, а также других процессов, представляющих терапевтические мишени, общие для многих заболеваний гепатобилиарной системы, рассматривается возможность расширения спектра показаний к применению ОХК за пределы ПБХ. В клинических исследованиях показана ее эффективность при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) на доцирротических стадиях, сочетанных НАСГ и сахарном диабете II типа, хологенной диарее и первичном склерозирующем холангите [11]. Кроме этого, проводится экспериментальная и клиническая оценка ее потенциального влияния на течение стеатоза печени на фоне ожирения [19], состояния вследствие атрезии желчевыводящих путей [20], пищевода Барретта (NCT04939051) [21] и семейного аденоматозного полипоза (NCT05223036) [22].

ОХК и другие агонисты FXR (тропифексор, цилфексор и др.) представляют особый интерес с точки зрения фармакотерапии неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезни печени и/или НАСГ [23]. По данным метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований, включивших суммарно более 2 250 пациентов с прецирротическим НАСГ, ОХК значительно уменьшает выраженность цитолиза, стеатоза и фиброза печени, а также снижает уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в плазме крови по сравнению с плацебо [24]. Несмотря на многообещающие первые результаты, разработчику Intercept Pharmaceuticals было отказано в регистрации таблетированной формы ОХК (25 мг) по показанию «НАСГ» в 2019 г., а затем повторно — в 2023 г. — на основании недостаточной убедительности данных о долгосрочной эффективности препарата, а также существенного риска нежелательных эффектов, в том числе тяжелых реакций гепатотоксичности, после чего разработка препарата в этом направлении была прекращена [25].

С 2022 г. на базе Университета Танты (Египет) проводится рандомизированное клиническое исследование (NCT05573204) с включением 60 больных прецирротическими стадиями НАСГ, посвященное оценке эффективности и безопасности более низкой (10 мг/д) дозы ОХК сравнении с витамином Е на протяжении полугода [26]. На территории ЕС проводятся 12 клинических исследований с целью оценки влияния ОХК на течение компенсированного цирроза в исходе НАСГ, хологенной диареи, морбидного ожирения и желчно-каменной болезни, первичного склерозирующего холангита, а также на состав кишечного микробиома и кишечную перистальтику у здоровых добровольцев [27].

1 августа 2024 г. российская компания «Салют-Фарма» получила регистрационное удостоверение на препарат (торговое наименование «Обетихолевая кислота»), содержащий 5 или 10 мг ОХК в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [28].

Препарат показан для лечения ПБХ у взрослых с недостаточным терапевтическим ответом на УДХК (в комбинации с ней) либо с ее непереносимостью (в качестве средства монотерапии). Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/д внутрь вне зависимости от приема пищи с возможностью дальнейшего увеличения до 10 мг/д не ранее чем через 6 месяцев терапии. Противопоказания, особые указания и меры предосторожности, возможные нежелательные реакции соответствуют таковым у зарубежных аналогов. Согласно информационному листку-вкладышу, лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу с целью быстрого выявления новых сведений о безопасности [28].

Заключение

ОХК стала первым представителем класса селективных агонистов FXR и первым лекарственным препаратом, получившим одобрение к применению у больных ПБХ, не отвечающих на терапию УДХК или не имеющих возможности получать ее. В августе 2024 г. препарат ОХК был впервые зарегистрирован на территории РФ. С учетом профиля безопасности ОХК наиболее перспективным современным направлением является поиск возможностей снижения ее эффективных доз за счет комбинирования с препаратами с альтернативными механизмами действия. Синергичные комбинации с включением ОХК рассматриваются как перспективные новые средства терапии не только ПБХ и других патологий гепатобилиарной системы, но и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, хронической болезни почек, мужского бесплодия и иных состояний.

Вклад авторов

V. A. Prikhodko — анализ литературных данных, подготовка рукописи, подготовка иллюстрации.

E. A. Karelina — анализ литературных данных.

S. V. Okovityi — редакция рукописи, научное руководство.

Authors' contributions

V. A. Prikhodko — literature analysis, writing the draft, preparing the illustration.

E. A. Karelina — literature analysis.

S. V. Okovityi — editing the draft, supervising the research.

Конфликт интересов

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Trivella J., John B. V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment // *Hepatology*. 2023. Vol. 7, № 6. P. e0179. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000179>.

2. Винницкая Е. В., Абсандзе К. Г., Архипова Е. В. и др. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии // Доктор.Ру. 2019. №3 (158). С. 33–39.
3. Chalifoux S. L., Konyn P. G., Choi G., Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis // *Gut Liver*. 2017. Vol. 11, № 6. P. 771–780. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>.
4. Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 2. С. 41–57.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
6. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J. et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2019. Vol. 69, № 1. P. 394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
7. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Approval label. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207999s000lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
8. Fiorucci S., Clerici C., Antonelli E. et al. Protective effects of 6-ethyl chenodeoxycholic acid, a farnesoid X receptor ligand, in estrogen-induced cholestasis // *J Pharmacol Exp Ther*. 2005. Vol. 313, № 2. P. 604–612. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079665>.
9. Jiang L., Liu X., Liang X. et al. Structural basis of the farnesoid X receptor/retinoid X receptor heterodimer on inverted repeat DNA // *Comput Struct Biotechnol J*. 2023. Vol. 21. P. 3149–3157. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.026>.
10. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Obeticholic acid for primary biliary cholangitis // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 10. P. 2464. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102464>.
11. Keshvani C., Kopel J., Goyal H. Obeticholic Acid – A Pharmacological and Clinical Review // *Future Pharmacology*. 2023. Vol. 3, № 1. P. 238–251. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010017>.
12. Mi L. Z., Devarakonda S., Harp J. M. et al. Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR // *Mol Cell*. 2003. Vol. 11, № 4. P. 1093–1100. <https://doi.org/10.1016/s1097-2765.030300112-6>.
13. Khanna A., Jones D. E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis // *Therap Adv Gastroenterol*. 2017. Vol. 10, № 10. P. 791–803. <https://doi.org/10.1177/1756283X17728669>.
14. Nevens F., Andreone P., Mazzella G. et al. POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, № 7. P. 631–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal1509840>.
15. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Package insert. 2022. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207999s008lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
16. Edwards J. E., Eliot L., Parkinson A. et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between obeticholic acid and caffeine, midazolam, warfarin, dextromethorphan, omeprazole, rosuvastatin, and digoxin in phase 1 studies in healthy subjects // *Adv Ther*. 2017. Vol. 34, № 9. P. 2120–2138. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0601-0>.
17. Real-World Data Study to Evaluate the Effectiveness of OCA on Hepatic Outcomes in PBC Patients (HEROES PBC). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05292872> (accessed: 2.09.2024).
18. Murillo Perez C. F., Fisher H., Hiu S. et al. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 163, № 6. P. 1630–1642.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054>.
19. Zhang H., Dong M., Liu X. Obeticholic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis by activating brown fat // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22, № 3. P. 991. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10423>.
20. Yan M., Hou L., Cai Y. et al. Effects of intestinal FXR-related molecules on intestinal mucosal barriers in biliary tract obstruction // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13:906452. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906452>.
21. Obeticholic acid for prevention in Barrett’s esophagus. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939051> (accessed: 2.09.2024).
22. Testing obeticholic acid for familial adenomatous polyposis. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223036> (accessed: 2.09.2024).
23. Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Okovityi S. V. Pharmacotherapy for Non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 2. P. 274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>.
24. Zhao J., Li B., Zhang K., Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, № 7. P. e37271. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037271>
25. FDA briefing document (NDA 212833). 2023. <https://www.fda.gov/media/168215/download> (accessed on 02 Sep 2024)
26. Comparative study between obeticholic acid versus vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05573204> (accessed: 2.09.2024).
27. European Union drug regulating authorities clinical trials database. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> (accessed: 2.09.2024).
28. Государственный реестр лекарственных средств. Обетихоловая кислота. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b83541bb-0351-4d3c-b21c-4f8356742241 (дата обращения: 2.09.2024).

References

1. Trivella J., John B. V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatology Commun*. 2023;7(6):e0179. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000179>.
2. Vinnitskaya E. V., Absandze K. G., Arkhipova E. V. et al. Primary biliary cholangitis and ursodeoxycholic acid: therapy progress and challenges. *Doctor.Ru*. 2019;(3(158)):33–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39>.
3. Chalifoux S. L., Konyn P. G., Choi G., Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):771–780. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>.
4. Ivashkin V. T., Shirokova Ye. N., Mayevskaya M. V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.).
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
6. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J. et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
7. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Approval label. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207999s000lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
8. Fiorucci S., Clerici C., Antonelli E. et al. Protective effects of 6-ethyl chenodeoxycholic acid, a farnesoid X receptor ligand, in estrogen-induced cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(2):604–612. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079665>.

9. Jiang L., Liu X., Liang X. et al. Structural basis of the farnesoid X receptor/retinoid X receptor heterodimer on inverted repeat DNA. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;21:3149–3157. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.026>.
10. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Obeticholic acid for primary biliary cholangitis. *Biomedicines*. 2022;10(10):2464. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102464>.
11. Keshvani C., Kopel J., Goyal H. Obeticholic Acid – A pharmacological and clinical review. *Future Pharmacology*. 2023;3(1):238–251. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010017>.
12. Mi L. Z., Devarakonda S., Harp J. M. et al. Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR. *Mol Cell*. 2003;11(4):1093–1100. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00112-6).
13. Khanna A., Jones D. E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(10):791–803. <https://doi.org/10.1177/1756283X17728669>.
14. Nevens F., Andreone P., Mazzella G. et al. POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal509840>.
15. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Package insert. 2022. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207999s0081bl.pdf (accessed: 2.09.2024).
16. Edwards J. E., Eliot L., Parkinson A. et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between obeticholic acid and caffeine, midazolam, warfarin, dextromethorphan, omeprazole, rosvastatin, and digoxin in phase I studies in healthy subjects. *Adv Ther*. 2017;34(9):2120–2138. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0601-0>.
17. Real-World Data Study to Evaluate the Effectiveness of OCA on Hepatic Outcomes in PBC Patients (HEROES PBC). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05292872> (accessed: 2.09.2024).
18. Murillo Perez C. F., Fisher H., Hiu S. et al. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1630–1642.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054>.
19. Zhang H., Dong M., Liu X. Obeticholic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis by activating brown fat. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):991. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10423>.
20. Yan M., Hou L., Cai Y. et al. Effects of intestinal FXR-related molecules on intestinal mucosal barriers in biliary tract obstruction. *Front Pharmacol*. 2022;13:906452. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906452>.
21. Obeticholic acid for prevention in Barrett’s esophagus. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939051> (accessed: 2.09.2024).
22. Testing obeticholic acid for familial adenomatous polyposis. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223036> (accessed: 2.09.2024).
23. Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Okovityi S. V. Pharmacotherapy for Non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates. *Biomedicines*. 2022;10(2):274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>.
24. Zhao J., Li B., Zhang K., Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(7):e37271. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000037271>.
25. FDA briefing document (NDA 212833). 2023. <https://www.fda.gov/media/168215/download> (accessed on 02 Sep 2024).
26. Comparative study between obeticholic acid versus vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05573204> (accessed: 2.09.2024).
27. European Union drug regulating authorities clinical trials database. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> (accessed: 2.09.2024).
28. Russian State Drug Register. Obeticholic acid. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b83541bb-0351-4d3c-b21c-4f8356742241 (accessed: 2.09.2024).

Информация об авторах

Вероника Александровна Приходько, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; **Екатерина Андреевна Карелина**, студент фармацевтического факультета, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), ekaterina.karelina@spcpcu.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>; **Сергей Владимирович Оковитый**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), sergey.okovityi@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Information about authors

Veronika A. Prikhodko, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; **Ekaterina A. Karelina**, Student of the Pharmaceutical Faculty, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), ekaterina.karelina@spcpcu.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>; **Sergey V. Okovityi**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), Professor at the Scientific and Clinical Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), sergey.okovityi@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.



Научная статья
УДК 616.131-008.331.1-07.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-56-64>

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТЕНЗИИ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

А. А. ЧУРКО*, А. И. НИКОНОВА, Л. А. ХАЛИЛОВА,
И. Ю. ПАНИНА, А. Н. КУЛИКОВ

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

Поступила в редакцию 20.08.2024; одобрена после рецензирования 24.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое состояние, характеризующееся повышением давления в сосудах малого круга кровообращения, причиной которого может быть широкий спектр патологии. В течение последних десятилетий произошел значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития ЛГ и ее этиологии, однако, диагностика данного состояния по-прежнему остается сложной клинической задачей из-за отсутствия специфических симптомов, необходимости подтверждения диагноза с помощью инструментальных исследований, доступных на уровне экспертных центров. В данном материале представлены некоторые аспекты начального этапа диагностического алгоритма ЛГ — непосредственного исследования пациента и роль трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, одышка, физикальное обследование, правожелудочковая сердечная недостаточность, эхокардиография

Для цитирования: Чурко А. А., Халилова Л. А., Никонова А. И., Панина И. Ю., Куликов А. Н. Проблемы диагностики гипертензии малого круга кровообращения. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):56–64. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-56-64>.

* **Автор для переписки:** Анна Аркадьевна Чурко, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917>.

Original Article

ISSUES IN DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION

ANNA A. CHURKO*, ANASTASIA I. NIKONOVA, LEYLA A. HALILOVA,
IRINA YU. PANINA, ALEXANDER N. KULIKOV

Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Received 20.08.2024; approved after reviewing 24.09.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

Pulmonary hypertension (PH) — is a pathophysiological condition, which characterized by pressure elevation in pulmonary vascular bed without regard to its causes. Despite the great progress in understanding of etiology, pathophysiology and molecular mechanisms of PH, clinical diagnosis is still a great challenge for the medical practitioner. Lack of specific symptoms, demand of wide range of knowledge, necessity of well-equipped hospital — all these reasons lead to late diagnosis and treatment. In this article we provide brief information of clinical evaluation in case of PH and transthoracic echocardiography as a first step of instrumental examination towards precise diagnosis.

Keywords: pulmonary hypertension, dyspnea, physical examination, right heart failure, echocardiography

For citation: Churko A. A., Nikonova A. I., Halilova L. A., Panina I. Yu., Kulikov A. N. Issues in diagnosis of pulmonary hypertension. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):56–64. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-56-64>.

* **Corresponding author:** Anna A. Churko, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917>.

Введение

Диагностика легочной гипертензии (ЛГ) является актуальной и сложной задачей современной медицины. По современным представлениям, ЛГ страдает 1% населения планеты, а в возрастной группе старше 65 лет ЛГ встречается у каждого 10 пациента, однако уверенно судить об истинной распространенности данного состояния сложно, так как пул пациентов представлен широким кругом заболеваний различной этиологии, патогенеза и прогноза [1]. Успехи фармакотерапии и хирургического лечения последних лет улучшили контроль ЛГ, однако сохраняется необходимость в ранней диагностике данного состояния с целью подбора наиболее оптимальных стратегий лечения. Целью данного обзора является обобщение имеющихся

литературных данных об актуальных диагностических алгоритмах ЛГ и выделение краеугольных вопросов клинической диагностики данного состояния.

Исторический очерк

Первый клинический случай ЛГ был описан немецким врачом Эрнстом фон Ромбергом в 1891 г. в Немецком архиве клинической медицины. На вскрытии 24-летнего пациента, страдавшего одышкой, сонливостью и цианозом, были обнаружены изменения легочной артерии в виде утолщения и уплотнения без патологических признаков со стороны легких [2]. В начале XX века вклад в описание и выделение ЛГ как отдельного диагностического феномена внесли арген-

тинские врачи — Абель Айерза в 1901 г. описал 38-летнего пациента с жалобами на продуктивный кашель, одышкой в покое, при аутопсии которого были выявлены изменения легочных сосудов в виде утолщения интимы и меди, микротромбы в сосудах, а также изменения правого желудочка и правого предсердия. Ученик профессора Айерзы, Франциско Аррилага, в 1913 г. описал серию клинических случаев, имевших такие общие симптомы как одышка, слабость, полицитемия и сходные изменения легочного сосудистого русла, однако отметил, что симптомы, возможно, имеют различную этиологию. В размышлениях о природе изменений легочных сосудов обсуждался даже сифилис. В 1935 г. британский патолог Оскар Бреннер описал 100 результатов аутопсий, опроверг сифилитическую теорию как возможную причину изменений легочного сосудистого русла и ввел термин «легочная гипертензия». Бреннер предположил, что изменения, описанные А. Айерза, являются не отдельной нозологической единицей, а перестройкой легочных сосудов в ответ на повышение давления и являются причиной правожелудочковой сердечной недостаточности. В 1940 — 50-х гг. структурные изменения легочного русла были сопоставлены с данными электрокардиографии и рентгенограмм, однако принципиально новым этапом диагностики ЛГ стало внедрение катетеризации правых отделов сердца в клиническую практику. Американские пульмонологи Андре Курнан и Дикинсон Ричардс впервые произвели прямую манометрию в правых камерах сердца и легочной артерии, за что в 1956 г. были удостоены Нобелевской премии.

На протяжении последующих десятилетий происходило накопление данных об этиологии и патогенезе ЛГ. В 1956 — 1958 гг. австралийский кардиолог Пол Вуд выделил и обосновал четыре механизма ЛГ: пассивный, облитерирующий/обструктивный, гиперкинетический и вазоконстрикторный. Любая из этих форм может сосуществовать с другой, что приводит к варианту смешанной ЛГ [3]. В 1960-х гг. резкий всплеск заболеваемости ЛГ был отмечен среди пациентов, принимавших препарат для подавления аппетита — аминорекса фумарат. Появление ЛГ только у части пациентов стало предположением о наличии возможной генетической предрасположенности. В 1973 г. под эгидой ВОЗ прошла первая согласительная конференция, целью которой была унификация номенклатуры ЛГ и предложение по созданию регистра пациентов с первичной ЛГ. Также был определен золотой стандарт диагностики ЛГ — давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., измеренное методом катетеризации сердца [4]. В 1990-х гг. у пациентов с первичной ЛГ были получены первые доказательства генетической предрасположенности к заболеванию. В 1997 г. Вильям Николс обнаружил, что в семьях с высокой распространенностью ЛГ присутствуют изменения на плече Q 2 хромосомы [5]. Затем, в 1998 г. Земин Дэнг и коллеги определили, что у больных первичной ЛГ выявляются мутации в гене, кодирующем рецептор

типа II к белку костного морфогенеза (BMPR 2) [6]. Таким образом, история изучения ЛГ проделала путь от единичных наблюдений до сложных генетических методик, однако, несмотря на успехи технического прогресса, и в настоящее время диагностика ЛГ является проблемой, требующей усилий мультидисциплинарной команды специалистов.

Сложность формирования диагностических алгоритмов определяется многофакторной природой ЛГ, отсутствием специфических симптомов, а также важностью оснащенности современными средствами диагностики.

Актуальные клинические рекомендации «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» в редакции 2023 г. определяют ЛГ как «гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) >20 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца (ЧВКС)».

Таким образом, для диагностики данного состояния необходимо проведение инвазивного, трудоемкого и дорогостоящего исследования. Однако с позиции врача-клинициста первым этапом диагностики является выявление субъективных и объективных симптомов, обусловленных гипертензией в малом круге кровообращения. Следуя общепринятой методике осмотра, необходимо проведение детального расспроса и физикального обследования, с которого начинается формирование диагностической гипотезы. Целям своевременной диагностики служит глубокое понимание патогенеза симптомов легочной гипертензии.

Основные понятия гемодинамики малого круга кровообращения

Движущей силой кровотока выступает средний градиент давления — разность давлений в начальном и конечном участке сосудистой системы. **Сердечный выброс (СВ)** как гомеостатическая величина определяется отношением градиента давлений к сосудистому сопротивлению. Для малого круга кровообращения это отношение транспульмонального градиента давления (**ТПГ**) к **легочному сосудистому сопротивлению (ЛСС)**, т. е. $СВ = ТПГ / ЛСС$. ТПГ — это разность между **средним давлением в легочной артерии (ДЛА)** и **давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)**, косвенно характеризующим давление в левом предсердии. В свою очередь, $ТПГ (ДЛА - ДЗЛА) = СВ \cdot ЛСС$.

Таким образом, повышение ДЛА при неизменной величине СВ может быть вызвано либо повышением ЛСС (за счет констрикции артериол малого круга), либо увеличением ДЗЛА (т. е. давления в левом предсердии или в венах малого круга).

В норме ДЛА составляет 15 мм рт. ст. в состоянии покоя, повышаясь на треть при небольшой физической нагрузке [7]. ДЗЛА определяют при раздувании воздушного баллона в просвете одной из ветвей ЛА, в норме оно не должно превышать 15 мм рт. ст. ДЗЛА

косвенно характеризует давление в полости левого предсердия (ЛП) и конечное диастолическое давление в полости левого желудочка (ЛЖ). При снижении насосной функции ЛЖ происходит рост ДЗЛА, а поддержание требуемого СВ обеспечивает более высокое ДЛА. Такую ЛГ называют «посткапиллярной», она характерна для заболеваний левых отделов сердца.

ЛСС также играет важную роль в формировании ЛГ и определяется как отношение транспульмонального градиента (срДЛА – ДЗЛА) к СВ и выражается в единицах Вуда (мм рт. ст./л/мин). ЛСС отражает сопротивление артериального русла легочных сосудов и в норме равно 1 единице Вуда. При возрастании ЛСС также развивается ЛГ, которую называют «артериальной». При этой форме ЛГ ЛСС и ДЛА вне зависимости от причины увеличиваются в покое и еще больше возрастают при нагрузке, формируя постнагрузку для правого желудочка (ПЖ), приводя к его ремоделированию – сначала концентрической гипертрофии, а затем к расширению его полости со снижением сократительной способности. По мере прогрессирования заболевания одышка, являющаяся в данном случае признаком дисфункции ПЖ, будет усугубляться от одышки при физической нагрузке вплоть до одышки в покое. Даже при сохранной функции ЛЖ нарушение наполнения малого круга вследствие диастолической и систолической дисфункции ПЖ приводит к недозаполнению левых отделов; а при дальнейшем росте конечно-диастолического давления и размеров ПЖ возникает компрессия ЛЖ, приводящая к повышению давления наполнения и в нем самом. Наличие самостоятельной патологии ЛЖ, ускоряет развитие бивентрикулярной сердечной недостаточности (СН).

Субъективные симптомы ЛГ

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на одышку, общую слабость и сердцебиение, синкопальные состояния, периферические отеки [8]. По литературным данным, на момент установки диагноза жалобы на одышку возникают у 87 – 98% больных, общую слабость отмечают 26 – 73% пациентов, дискомфорт в грудной клетке или боль – 8 – 48%, отеки – 21 – 38%, синкопе – 8 – 36%, ощущение сердцебиения – 6 – 33%, головокружение – 11 – 26%, кашель беспокоит каждого пятого пациента [9, 10]. Среди наиболее редких субъективных симптомов – тревожное расстройство и кровохарканье, которые встречаются у 5 – 6% больных. Поскольку ни один из перечисленных симптомов не является специфическим, только комплексная семиологическая диагностика способна навести врача на мысль о наличии ЛГ. Так, например, самый чувствительный симптом ЛГ – одышка, обладает крайне низкой специфичностью и требует дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний и состояний. Первой подсказкой к диагнозу могут быть данные физического обследования (см. ниже). **Одышка** при ЛГ возникает как следствие нарушения вентиляционно-

перфузионного соотношения – снижение перфузии на фоне недостаточного заполнения сосудов малого круга при альвеолярной гипервентиляции, а также за счет снижения транспорта газов через утолщенную альвеолярно-капиллярную мембрану. Возникающая гипоксемия и гиперкапния приводят к раздражению хеморецепторов и возникновению одышки [11]. **Общая и мышечная слабость**, повышенная утомляемость обусловлены нарушением перфузии скелетных мышц при неэффективном наполнении левых камер сердца и повышении тонуса артериол, ассоциированного активацией прессорных систем (симпатической нервной системы, эндотелина-1), снижением способности капиллярного русла мышц к расширению). По данным некоторых авторов, выраженность общей слабости и утомляемости не всегда коррелирует с гемодинамической тяжестью ЛГ, однако специфическое лечение достоверно снижает выраженность этих инвалидизирующих симптомов и улучшает качество жизни пациентов [10, 12]. **Боль в грудной клетке** при ЛГ локализована за грудиной, носит давящий, сжимающий характер, усиливается при физической нагрузке, как правило, ассоциирована с одышкой. Большинство исследователей считают, что боль обусловлена компрессией левой коронарной артерии легочным стволом, что и объясняет сходные характеристики со стенокардией, однако не исключено развитие относительной коронарной недостаточности на фоне низкого сердечного выброса [13]. **Отеки** при ЛГ обусловлены преимущественно увеличением гидростатического давления в венозном русле большого круга кровообращения. При длительно существующей ЛГ развитие сердечного фиброза печени приводит к нарушению белково-синтетической функции, гипоальбуминемии и снижению онкотического давления плазмы в капиллярах. **Пресинкопе и синкопальные состояния** могут возникать при значительном снижении сердечного выброса, а также быть следствием неэффективной гемодинамики при развитии аритмий. Ощущение **сердцебиения** чаще всего обусловлено синусовой тахикардией, возникающей на фоне симпатической активации. С другой стороны, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца могут быть субъективным эквивалентом нарушений ритма, возникающих на фоне структурной перестройки миокарда. **Кашель** при ЛГ обусловлен раздражением кашлевых рецепторов на фоне отека слизистой бронхов, может сочетаться с **кровохарканьем** (у пациентов с ЛГ, обусловленной врожденными пороками сердца, источником кровотечения являются измененные бронхиальные артерии; у остальных пациентов частота кровохарканья очень низка) и **осиплостью голоса** (за счет сдавления ЛА возвратного нерва).

Для оценки выраженности симптомов принято использовать классификацию функционального статуса, одобренную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), приведенную в актуальных клинических рекомендациях [14] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация функционального статуса пациентов с легочной гипертензией (ВОЗ)

Table 1

World Health Organization (WHO) classification of functional status of patients with pulmonary hypertension

Класс	Описание
I ФК	Нет ограничений физической активности, отсутствуют одышка, усталость, боли в груди или пресинкопальные состояния.
II ФК	Легкое ограничение физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная физическая активность вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или пресинкопальные состояния.
III ФК	Значительное ограничение физической активности. В состоянии покоя дискомфорта нет, но физическая активность меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или пресинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя усиливаются при минимальной физической активности. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

Помимо оценки функционального класса по классификации ВОЗ, диагностику ЛГ дополняют тестом с 6-минутной ходьбой для оценки физической работоспособности, удобным и для первичной диагностики, и для динамического наблюдения на фоне терапии. Однако данные крупного метаанализа не выявили взаимосвязи между изменением дистанции теста и исходами (смертностью, потребностью в госпитализации, трансплантации легких или комплекса сердце – легкие и др.) [8].

Объективные симптомы ЛГ

Симптомы ЛГ, выявляемые при физикальном обследовании пациента, могут свидетельствовать как о наличии непосредственно самой ЛГ, так и указывать на ее причину. В табл. 2 перечислены основные физикальные симптомы, прямо или косвенно указывающие на вероятность наличия ЛГ.

Таблица 2

Физикальные симптомы ЛГ

Table 2

Signs of pulmonary hypertension

Метод исследования	Симптом	Значение
	Цианоз	
	Центральный	Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, внутрилегочные шунты
	Периферический	Замедление периферического кровотока при СН с увеличением содержания восстановленного гемоглобина в тканях
	Смешанный	Сочетание причин
	Набухание шейных вен	ПЖ СН
	Увеличение А-волны венозного пульса	Нарушение наполнения ПЖ
	Высокое ЦВД	ПЖ СН Гипергидратация
	Сердечный толчок	Гипертрофия ПЖ
	Положительный гепатоюгулярный рефлюкс	ПЖ СН Высокое ЦВД
Пальпация/ осмотр	Отеки	ПЖ СН
	Асцит	
	Акцент II тона на легочной артерии	Высокое давление в ЛА
	Правожелудочковый IV тон	Гипертрофия ПЖ с нарушением релаксации
	Правожелудочковый III тон	ПЖ СН
	Систолический шум в точках выслушивания ТК	Трикуспидальная регургитация
	Диастолический шум в точке выслушивания клапана ЛА	Относительная недостаточность клапана ЛА

Примечание: СН — сердечная недостаточность, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан, ЦВД — центральное венозное давление.

По данным литературы наиболее частым аускультативным феноменом является акцент II тона на легочной артерии (93%), в 40% случаев выявляется систолический шум трикуспидальной регургитации, усиливающийся на вдохе, значительно реже — в 13% — диастолический шум относительной пульмональной недостаточности (шум Грэхема — Стилла), IV тон, отражающий нарушенное наполнение в диастолу неподатливого

ПЖ — в 38% случаев, III тон, характеризующий повышение давления наполнения ПЖ — в 23% [9, 15].

Для облегчения диагностических алгоритмов, а также структуризации причин ЛГ, в настоящее время принята клиническая классификация, состоящая из 5 групп, сформированных на основе общих патофизиологических механизмов и клинических проявлений (табл. 2) [15, 16].

Таблица 3
Клиническая классификация ЛГ
Table 3
Clinical classification of pulmonary hypertension

Группа ЛГ	Характеристика группы
I. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)	1.1. Идиопатическая (ИЛАГ) 1.1.1. Отрицательный тест на вазореактивность 1.2.2. Положительный тест на вазореактивность 1.2. Наследственная * (НЛАГ) 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами* 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Врожденными пороками сердца (простые системно-легочные шунты) 1.4.2. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.3. ВИЧ-инфекцией 1.4.4. Портальной гипертензией 1.4.5. Шистосомозом 1.5. ЛАГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз) 1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных
II. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых отделов сердца	2.1. Сердечная недостаточность: 2.1.1. с сохраненной фракцией выброса 2.1.2. со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса 2.2. Клапанная патология 2.3. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ
III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией	3.1. ХОБЛ 3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивными нарушениями 3.4. Гиповентиляционный синдром 3.5. Гипоксия без заболеваний легких (высокогорная ЛГ) 3.6. Аномалии развития легких
IV. ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии	4.1. Хроническая тромбоземболическая ЛГ 4.2. Другие обструкции легочной артерии
V. Легочная гипертензия неизвестного и/или смешанного генеза	5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные нарушения 5.3. Метаболические нарушения 5.4. Хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа 5.5. Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. *Среди пациентов НЛАГ, ЛАГ, индуцированной лекарствами/токсинами, как при ИЛАГ, выделяются подгруппы с отрицательным и положительным тестом на вазореактивность. Тест на вазореактивность проводится во время чрезвенозной катетеризации сердца с использованием внутривенных или ингаляционных вазодилататоров.

Насыщенность данной классификации наглядно демонстрирует широкое распространение ЛГ у пациентов с различными нозологиями [17].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) I типа по клинической классификации ЛГ относится к числу орфанных заболеваний. По данным российского регистра ЛАГ на 2020 г. в Российской Федерации было зарегистрировано чуть более 700 пациентов с I типом ЛГ [18]. От момента появления первых жалоб до первого обращения пациента к врачу проходит в среднем 4,5 месяца и больше 2-х месяцев требуется для установления диагноза [19], что демонстрирует сложность диагностики данного состояния.

Наиболее часто встречающейся группой ЛГ является вторая — связанная с заболеваниями левых отделов сердца, на втором месте по распространенности — ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких (III группа), затем — группа IV — ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии. К V группе ЛГ смешанного/неизвестного генеза традиционно относят пациентов, механизм развития ЛГ у которых не укладывается в предшествующие варианты. Несмотря на то, что удельный вес I группы среди всех пациентов с ЛГ крайне мал, именно на эту группу направлена разработка новых фармакологических средств, в то время как лечение остальных пациентов, страдающих «вторичной» по отношению к какой-либо патологии ЛГ, остается в рамках коррекции основного заболевания.

Эпидемиологические данные традиционно зависят от уровня осведомленности врачей, степени технической оснащенности и критериев установления диагноза. Несмотря на определение, требующее для подтверждения ЛГ выполнения катетеризации правых отделов сердца, невозможно представить себе проведение данной процедуры у всех пациентов, имеющих симптомы перегруз-

ки сосудов малого круга кровообращения. Более того, в актуальных клинических рекомендациях проведение ЧВКС не показано для пациентов с II и III группой ЛГ, если в лечебной стратегии не планируется проведения трансплантации сердца или комплекса сердце-легкие [14]. С целью рутинной доступной диагностики **вероятности** ЛГ во всем мире распространено использование трансторакальной эхокардиографии. Проводят комплексное исследование с оценкой не только вероятности ЛГ, но и определения структурных параметров правых и левых отделов сердца, а также расчет некоторых гемодинамических показателей. Эхокардиография в ряде случаев является инструментом для выявления непосредственной причины ЛГ (например, II группа клинической классификации), а также неинвазивным способом оценки эффективности проводимой терапии в динамике, однако на пути к окончательной верификации ЛГ является лишь первым шагом инструментальной диагностики.

В руки любого практикующего врача терапевтической специальности не раз попадал протокол эхокардиографического исследования с результатом **расчета систолического давления в легочной артерии (рСДАА)**. Данный показатель представляет собой производную **пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации (V_{тр})**, которая и является основным параметром для определения вероятности ЛГ. Градации вероятности оценивают как «низкую», «среднюю» и «высокую» в зависимости от V_{тр} и дополнительных ЭХО-признаков со стороны желудочков сердца, легочной артерии, а также нижней полой вены и правого предсердия (табл. 3).

Таблица 4

Определение вероятности легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Table 4

Echocardiographic probability of pulmonary hypertension

Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8 или не измеряется	нет	низкая
≤ 2,8 или не измеряется	да*	средняя
2,9 – 3,4	нет	средняя
2,9 – 3,4	да*	высокая
> 3,4	не требуется	высокая

Примечание: ЭхоКГ — эхокардиография, * необходимо наличие дополнительных признаков как минимум из 2 разных категорий (со стороны желудочков, легочной артерии, нижней полой вены и правого предсердия).

РСДЛА возможно оценивать только при отсутствии препятствий на пути оттока из ПЖ — сужения выносящего тракта ПЖ, клапанного и надклапанного стеноза ЛА. При отсутствии данных изменений расчет СДЛА производится по следующей формуле:

$$p_{\text{СДЛА}} = P_{\text{СГДтк}} + D_{\text{пп}}$$

где $P_{\text{СГДтк}}$ — пиковый систолический градиент давления на ТК (систолический градиент давления между ПЖ и ПП);

$D_{\text{пп}}$ — давление в ПП.

Расчет пикового систолического градиента давления на ТК ($P_{\text{СГДтк}}$) происходит с использованием упрощенного уравнения Бернулли, свидетельствующего о том, что величину градиента давления в сечении сосуда можно определить через квадрат

Заключение

Диагностика ЛГ по сей день является комплексной проблемой, решение которой зачастую требует усилий врачей многих специальностей и обследования в специализированном центре. Отчасти это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями кровообращения малого круга, включающими: недоступность для непосредственного наблюдения, низкие градиенты давления, большой удельный вес сопротивления венозного русла в формировании транспульмонального градиента давления. С другой стороны, специфичность субъективных симптомов, характерных для ЛГ, достаточно низка и, по большей части, обусловлена ПЖ СН, что часто служит причиной задержки инструментального скрининга ЛГ. Более того, существует некоторое терминологическое несоответствие. ЛГ определяют как гемо-

Таблица 5

Определение давления в правом предсердии по данным трансторакальной эхокардиографии

Table 5

Echocardiographic evaluation of right atrial pressure

Диаметр НПВ	Спадение на форсированном вдохе, %	Давление в ПП, мм рт. ст.
< 2,1 см	> 50%	3 (0–5) — норма
> 2,1 см	< 50%	15 (10–15) — высокое

линейной скорости кровотока в этом сечении. Таким образом, систолический градиент давления между ПЖ и ПП рассчитывается по следующей формуле:

$$P_{\text{СГДтк}} = 4 \times V_{\text{тр}}^2, \text{ где}$$

$V_{\text{тр}}$ — пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации, упомянутая выше.

Затем проводят косвенную оценку давления в правом предсердии ($D_{\text{пп}}$) с помощью оценки колебаний диаметра нижней полой вены в зависимости от фаз дыхания по алгоритму, описанному в табл. 4.

Если диаметр НПВ и выраженность ее спадения на вдохе не соответствуют критериям нормального или высокого давления в ПП, используют промежуточное значение — 8 мм рт. ст. (5–10 мм рт. ст.).

Таким образом, исходя из формул, становится понятно, что наибольший вклад в финальный расчет СДЛА вносит пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации.

По результатам метаанализа 27 исследований, включавших сравнение точности измерений давления в ЛА с помощью эхокардиографии и ЧВКС среди 4 тыс. пациентов, трансторакальная эхокардиография достигла 85% чувствительности и 74% специфичности [20].

динамическое и патофизиологическое состояние, для диагностики которого обязательно проведение катетеризации и манометрии правых отделов сердца, и одновременно под ЛГ понимают клинический синдром, вызывающий развитие ПЖ СН. Помимо этого, выполнение ЧВКС обязательно только для I группы пациентов с ЛГ и только в клинике экспертного уровня. Таким образом, клинко-патофизиологический синдром ЛГ вторичного генеза выходит далеко за рамки ЛАГ и предполагает более простой диагностический алгоритм без использования дорогостоящих инвазивных методик.

Трансторакальная эхокардиография остается наиболее доступным методом скрининга ЛГ, однако процедура этой оценки требует от врача, владеющего методикой, внимательности, опыта и учета факторов, способных исказить результат исследования. При диагностике ЛГ важен анализ полученных при обследовании симптомов с точки зрения возможных патофизиологических механизмов ее развития, а в случае вторичной ЛГ — выявление симптомов болезни, которая может являться причиной ЛГ. Лечебная стратегия таких пациентов определяется не столько фактом повышения давления в сосудах малого круга кровообращения, сколько происхождением основной патологии.

Вклад авторов

Статья подготовлена по материалам Дайджеста внутренней медицины, проводимого на кафедре пропедевтики внутренних болезней с клиникой ПСПбГМУ, 2024 год.

Authors' contributions

The article was prepared according to the materials of the Digest of Internal Medicine held at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Clinic, PSPbSMU, 2024.

Конфликт интересов

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Lakhani S., Sunesara S., Ezhilarasan Santhi S. S. et al. Pulmonary hypertension: Revisiting the historical facts. *IntechOpen*, 2023. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1003984>.
2. Von Romberg E. [Über Sklerose der Lungenarterie] On sclerosis of pulmonary arteries // *Dtsch Arch Klin Med*. 1891–1892. Vol. 48. P. 197–206. (In German).
3. Newman J. H. Pulmonary hypertension by the method of Paul Wood // *Chest*. 2020. Vol. 158. P. 1164–71. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.035>.
4. Kovacs G., Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension. P. history, practical implications and current controversies // *Breathe*. 2021. Vol. 17. P. 210076. <https://doi.org/10.1183/20734735.0076-2021>.
5. Nichols W. C., Koller D. L., Slovis B. et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32 // *Nat Genet*. 1997. Vol. 15. P. 277–280. <https://doi.org/10.1038/ng0397-277>.
6. Deng Z., Morse J. H., Slager S. L. et al. Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-ii gene // *The American Journal of Human Genetics*. 2000. Vol. 67. P. 737–44. <https://doi.org/10.1086/303059>.
7. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review // *European Respiratory Journal*. 2009. Vol. 34. P. 888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
8. Архипова О. А., Валиева З. С., Мартынюк Т. В. и др. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным российского регистра // *Евразийский кардиологический журнал*. 2014. № 4. С. 44–53. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2014-4-44-53>.
9. Ley L., Grimminger F., Richter M. et al. The early detection of pulmonary hypertension // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0222>.
10. Tartavouille T. M., Karpinski A. C., Aubin A. et al. Multidimensional fatigue in pulmonary hypertension. P. prevalence, severity and predictors // *ERJ Open Res*. 2018. Vol. 4. P. 00079–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00079-2017>.
11. Neder J. A., Phillips D. B., O'Donnell D. E., Dempsey J. A. Excess ventilation and exertional dyspnoea in heart failure and pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2022. Vol. 60. P. 2200144. <https://doi.org/10.1183/13993003.00144-2022>.
12. Sahni S., Verma S., Singh K. et al. Fatigue in pulmonary hypertension patients // *Chest*. 2016. Vol. 150. P. 1163A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1272>.

13. Cabral D. R., Guimarães T., Almeida A. G. et al. Chest pain in a patient with pulmonary arterial hypertension // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2022. Vol. 41. P. 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.021>.
14. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Шмальц А. А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023) // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2024. № 1. С. 6–85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>.
15. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020. № 1. С. 78–122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>.
16. Simonneau G., Montani D., Celermajer D. S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 53. P. 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
17. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M. M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2023. Vol. 61. P. 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
18. Chazova I. Y., Martynyuk T. V., Valieva Z. S. et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry // *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>.
19. Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, №1. С. 25–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>.
20. Ni J. R., Yan P. J., Liu S. D. et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. P. e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>.

References

1. Lakhani S., Sunesara S., Ezhilarasan Santhi S. S. et al. Pulmonary hypertension: Revisiting the historical facts. *IntechOpen*, 2023. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1003984>.
2. Von Romberg E. [Über Sklerose der Lungenarterie] On sclerosis of pulmonary arteries. *Dtsch Arch Klin Med*. 1891–1892;48:197–206. (In German).
3. Newman J. H. Pulmonary hypertension by the method of Paul Wood. *Chest*. 2020;158:1164–71. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.035>.
4. Kovacs G., Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe*. 2021;17:210076. <https://doi.org/10.1183/20734735.0076-2021>.
5. Nichols W. C., Koller D. L., Slovis B. et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32. *Nat Genet*. 1997;15:277–280. <https://doi.org/10.1038/ng0397-277>.
6. Deng Z., Morse J. H., Slager S. L. et al. Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-ii gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;67:737–44. <https://doi.org/10.1086/303059>.
7. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34:888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
8. Arkhipova O. A., Valieva Z. S., Martynyuk T. V. et al. features of pulmonary arterial hypertension in the russian register. *Eurasian heart journal*. 2014;(4):44–53. (In Russ.).

9. Ley L., Grimminger F., Richter M. et al. The early detection of pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0222>.
10. Tartavouille T. M., Karpinski A. C., Aubin A. et al. Multidimensional fatigue in pulmonary hypertension: prevalence, severity and predictors. *ERJ Open Res*. 2018;4:00079–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00079-2017>.
11. Neder J. A., Phillips D. B., O'Donnell D. E., Dempsey J. A. Excess ventilation and exertional dyspnoea in heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60:2200144. <https://doi.org/10.1183/13993003.00144-2022>.
12. Sahni S., Verma S., Singh K. et al. Fatigue in pulmonary hypertension patients. *Chest*. 2016;150:1163A. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1272>.
13. Cabral D. R., Guimarães T., Almeida A. G. et al. Chest pain in a patient with pulmonary arterial hypertension. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2022;41:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.021>.
14. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Shmalts A. A. et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian heart journal*. 2024;(1):6–85. (In Russ.).
15. Chazova I. E., Martynyuk T. V., Valieva Z. S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78–122. (In Russ.).
16. Simonneau G., Montani D., Celermajer D. S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
17. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M. M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61:2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
18. Chazova I. Y., Martynyuk T. V., Valieva Z. S. et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020;2020:1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>.
19. Chazova I. E., Arkhipova O. A., Martynyuk T. V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91:25–31. (In Russ.).
20. Ni J. R., Yan P. J., Liu S. D. et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>.

Информация об авторах

Чурко Анна Аркадьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917-0375>; **Никонова Анастасия Игоревна**, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), anast.nikonova2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0229-780X>; **Халилова Лейла Ариф кызы**, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), leyla210598@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8763-8017>; **Панина Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0586-468X>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>.

Information about authors

Anna A. Churko, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917-0375>; **Anastasia I. Nikonova**, Senior Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), anast.nikonova2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-0229-780X>; **Leyla A. Halilova**, Senior Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), leyla210598@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8763-8017>; **Irina Yu. Panina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0586-468X>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>;



Научная статья

УДК [616.711-002 + 616.34-002]-092-08 : 615.276.2.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>

ОСЬ IL-23/IL-17 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

А. А. РУБИНШТЕЙН, Н. Д. ГАПОНОВ,
Д. А. ДАВЫДОВ, В. В. ДЮНЬДИК,
В. Н. МАРЧЕНКО, И. В. КУДРЯВЦЕВ

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

Поступила в редакцию 26.07.2024; одобрена после рецензирования 19.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Несмотря на очевидную роль IL-17 в патогенезе ВЗК и аксиального спондилоартрита, в последнее время при сочетании этих патологий применение таргетных препаратов, направленных на IL-17 и IL-23, требует особой осторожности. Так, при использовании ингибитора IL-17A у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, можно предотвратить прогрессирование спондилоартрита, но вызвать рецидив ВЗК. В свою очередь, при применении ингибитора IL-23 у таких пациентов можно ожидать ремиссию ВЗК, но прогрессирование спондилоартрита. Целью нашего литературного обзора является выявление и объяснение причины подобных наблюдений. При ВЗК IL-23 способствует формированию «патогенных» Th17, и, по-видимому, ингибирование этого цитокина обладает определенной эффективностью, так как продукция IL-17A «непатогенными» Th17 в слизистой оболочке кишечника остается неизменной. В то же время, при аксиальном спондилоартрите IL-23 может играть важную роль только в инициации патологического процесса, а не в поддержании воспалительных реакций, направленных на повреждение суставов при уже установленном заболевании, что может объяснять низкую эффективность таргетных препаратов, направленных на этот цитокин. Обострение ВЗК при ингибировании IL-17A может объясняться нарушением IL-17-индуцированных межклеточных эпителиальных контактов. Однако в терапии аксиального спондилоартрита ингибиторы IL-17A являются достаточно эффективными, так как препятствуют IL-17-индуцированному воспалению и разрушению костей. Мы также предполагаем, что IL-17A при аксиальном спондилоартрите, секретируется преимущественно клетками миелоидного ряда, а не Th17. Таким образом, в патогенезе аксиального спондилоартрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника, ось IL-23/IL-17 занимает одну из центральных ролей. Однако модуляция сигнального каскада IL-17 при данной ситуации остается до сих пор неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, IL-23, IL-17, Th17

Для цитирования: Рубинштейн А. А., Гапонов Д. А., Давыдов Д. А., Дюньдик В. В., Марченко В. Н., Кудрявцев И. В. Ось IL-23/IL-17 в патогенезе и терапии аксиального спондилоартрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(3):65–74. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>.

* **Автор для переписки:** Артем Аркадьевич Рубинштейн, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: E-mail: arrubin6@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>.

Original Article

IL-23/IL-17 AXIS IN THE PATHOGENESIS AND THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

ARTEM A. RUBINSTEIN, NILOKAY D. GAPONOV,
DENIS A. DAVYDOV, VLADIMIR V. DUN'DICK,
VALERY N. MARCHENKO, IGOR V. KUDRYAVTSEV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 26.07.2024; approved after reviewing 26.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

In spite of obvious role of IL-17 in the pathogenesis of IBD and axial spondyloarthritis, recently, in combination of these pathologies, usage of targeted drugs aimed at IL-17 and IL-23 requires special caution. Thus, using an IL-17A inhibitor in patients with axial spondyloarthritis associated with IBD, it is possible to prevent the progression of spondyloarthritis, but cause exacerbation of IBD. In turn, using an IL-23 inhibitor in such patients, can expect remission of IBD, but progression of spondyloarthritis. The purpose of our literature review is to identify and explain the cause of such observations. In IBD, IL-23 promotes the formation of "pathogenic" Th17, and inhibition of this cytokine appears to be somewhat effective, since IL-17A production by "nonpathogenic" Th17 in the intestinal mucosa remains unchanged. At the same time, in axial spondyloarthritis, IL-23 plays an important role only in the initiation of the pathological process, rather than in maintaining joint damage in an already established disease, which may explain the ineffectiveness of targeted drugs aimed at this cytokine. Exacerbation of IBD with IL-17A inhibition may be explained by disruption of IL-17-induced intercellular epithelial contacts. However, IL-17A inhibitors are quite effective in the treatment of axial spondyloarthritis, since they prevent IL-17-induced inflammation and bone destruction. We also suggest that IL-17A in axial spondyloarthritis is secreted predominantly by myeloid cells rather than Th17. Thus, in the pathogenesis of axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases, the IL-23/IL-17 axis plays a central role. However, modulation of the IL-17 signaling cascade in this situation remains ambiguous and requires further study.

Keywords: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, IL-23, IL-17, Th17

For citation: Rubinstein A. A., Gaponov N. D., Davydov D. A., Dun'dick V. V., Marchenko V. N., Kudryavtsev I. V. IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis and therapy of axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *New St. Petersburg Medical Records,* 2024;103(3):65–74. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>.

* **Corresponding author:** Artem A. Rubinstein, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: arrubin6@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>.

© СС Коллектив авторов, 2024

Введение

Группа спондилоартритов (СпА) включает аксиальный спондилоартрит (АксСпА), псориатический артрит (ПсА), спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и реактивный артрит (РеА) [1]. Спондилоартриты, ассоциированные с ВЗК, могут быть представлены аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК; периферическим артритом, ассоциированным с ВЗК и псориатическим артритом, как внекишечным проявлением ВЗК. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представлены язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) [2]. В настоящем обзоре будут рассматриваться современные представления о патогенезе аксиального спондилоартрита, ассоциированного с ВЗК, а также терапевтические подходы, основанные на применении препаратов на основе моноклональных антител.

Аксиальный спондилоартрит (АксСпА) — хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или осевого скелета, а также периферических суставов. Оно включает в себя как рентгенологический, так и нерентгенологический АксСпА, диагноз выставляется согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям [1, 3]. Активация иммунной системы, а также роль цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерлейкин-17 (IL-17), в поражении суставов и костей является ключевым механизмом патогенеза АксСпА. Фактор некроза опухоли и ось IL-23/IL-17 в настоящее время рассматриваются в качестве основных факторов, приводящих к продукции воспалительных цитокинов при АксСпА. Относительно недавно была доказана эффективность ингибиторов IL-17 при лечении данного заболевания, в то время как было обнаружено, что ингибиторы IL-23 обладают низкой эффективностью. TNF α и IL-17 вызывают разрушение кости путем активации остеокластов [4]. Однако в отсутствие остеокластов эти цитокины приводят к образованию кости. Следовательно, ингибирование IL-17 потенциально может препятствовать прогрессированию заболевания [4]. Согласно российским клиническим рекомендациям, в качестве генно-инженерных препаратов (ГИБП) первой линии при АксСпА рекомендуется использовать препараты-ингибиторы TNF α (анти-TNF α) и IL-17A (анти-IL-17A).

Болезнь Крона (БК) — хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, ремиттирующего и рецидивирующего характера, имеющая многофакторную этиологию, при которой взаимодействие генетики с окружающей средой приводит к манифестации заболевания [5]. Отличается трансмуральным, сегментарным и гранулематозным воспалением кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений. По-видимому, данная

патология возникает из-за нарушения процесса распознавания бактериальных антигенов дендритными клетками, что приводит к стимуляции различных типов клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, В-клетки, моноциты и естественные киллеры (6). Эти клетки, взаимодействуя с различными молекулами, активируют производство воспалительных цитокинов, что способствует воспалению слизистой оболочки. Наибольшие изменения при болезни Крона связаны с гиперактивностью CD4+ Т-клеток, которые вырабатывают провоспалительные цитокины в очаг поражения слизистой оболочки [7]. Исследования выявили преобладание в патогенезе таких субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов, как Th1 и Th17, а также цитокинов, к которым относятся TNF α , IL-12, IL-23 и IL-34 (6). В российских клинических рекомендациях в качестве ГИБП эффективно использование препаратов анти-TNF α , ингибитора IL-12 и IL-23 (устекинумаб), а также ингибитора интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб).

Язвенный колит (ЯК) — это воспалительное заболевание кишечника рецидивирующего и ремиттирующего характера, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки, которое начинается дистально и может распространяться проксимально, захватывая всю толстую кишку [8]. Патогенез ЯК является мультифакториальным и учитывает сочетание генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета с кишечной микрофлорой и влиянием факторов окружающей среды [9]. В качестве ГИБП при данной нозологии согласно российским клиническим рекомендациям доступны к применению анти-TNF α , ингибитор IL-12 и IL-23 (устекинумаб), ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб), а также ингибитор семейства янус-киназ (тофацитиниб).

Несмотря на очевидную роль IL-17 в патогенезе ВЗК и аксиального спондилоартрита, в последнее время при сочетании этих патологий применение таргетных препаратов, направленных на IL-17 и на IL-23, требует особой осторожности. Так, при использовании ингибитора IL-17 у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, можно предотвратить прогрессирование спондилоартрита, но получить обострение ВЗК [10]. В свою очередь, при применении ингибитора IL-23 у таких пациентов можно ожидать ремиссию ВЗК, но прогрессирование спондилоартрита [11]. Целью нашего литературного обзора является выявление и объяснение причины подобных наблюдений.

Опыт применения ингибиторов IL-23 и IL-17 у пациентов со СпА и ВЗК

В 2024 г. были опубликованы данные проведенного исследования, целью которого было определение частоты возникновения болезни Крона у пациентов, получающих терапию секукинумабом [12]. В него вошли 209 пациентов, из которых у 176 был анкилозирующий спондилит (АС), а у

33 — псориатический артрит. У 112 пациентов ранее был хотя бы один курс лечения препаратами анти-TNF α . ВЗК развился у 10 из 209 пациентов. Частота возникновения болезни Крона среди пациентов, получивших секукинумаб в качестве первого таргетного препарата, составила 1%. У пациентов, которые ранее получали препараты, направленные против TNF α , и впоследствии перешедшие на секукинумаб, частота возникновения болезни Крона составила 8% [12]. Можно сделать вывод, что предшествующая терапия анти-TNF α является фактором риска возникновения болезни Крона при смене терапии на секукинумаб.

В другой научной работе Онас и соавторы исследовали 306 пациентов, получающих секукинумаб [13]. У 124 из них был диагностирован анкилозирующий спондилит, у 182 — псориатический артрит. Неспецифические явления со стороны ЖКТ возникли у 24 пациентов, у 4 из них была диагностирована болезнь Крона. Также у 7 из 306 пациентов до начала терапии секукинумабом уже была верифицирована болезнь Крона, после инициации терапии у 5 из них симптомы обострились [13]. Таким образом, имеется негативный клинический опыт применения препаратов анти-IL-17A у пациентов со спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК.

Недавно была опубликована серия клинических случаев возникновения болезни Крона у пациентов, получавших ингибиторы IL-17 [14]. У 50-летнего мужчины с псориатическим артритом через 2 месяца терапии иксекизумабом развилась кровавая диарея. Была диагностирована болезнь Крона. После смены терапии на инфликсимаб и метотрексат удалось добиться клинической ремиссии БК. Следующий рассматриваемый клинический случай описывал смену терапии 39-летнего мужчины с анкилозирующим спондилитом с голimumаба и этанерцепта на секукинумаб в связи с неэффективностью первых. Через некоторое время пациент сообщил о резком появлении диареи и болей в животе, в течение года была диагностирована болезнь Крона. Проведена смена терапии на адалимумаб с частичным эффектом на болезнь Крона и анкилозирующий спондилит. В другом клиническом отчете 63-летняя женщина с псориатическим артритом обратилась в клинику по поводу диареи в течение трех недель, болей в животе и лихорадки. Из анамнеза известно, что она принимала иксекизумаб в течение 4 месяцев, ранее проводилась терапия адалимумабом, секукинумабом и этанерцептом, но без значимого эффекта. В лабораторных показателях обращали на себя внимание увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 154,9 мг/л в периферической крови, а также повышение фекального кальпротектина до 1710 мкг/г в каловых массах. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлено диффузное утолщение периферической стенки подвздошной кишки и поражение терми-

нального отдела подвздошной кишки. На ВКС — очаговая эритема и афтозные язвы в толстой кишке. Посев кала на *C. difficile* был отрицателен. На биопсии терминального отдела подвздошной кишки выявлено искажение архитектоники крипт и острое очаговое воспаление. Проведена смена терапии на инфликсимаб. Диарея у пациентки разрешилась, однако без улучшения течения артрита [14]. Данная серия клинических случаев демонстрирует не только воспаление кишечной стенки, вызванное препаратами анти-IL-17A, но и не всегда эффективное лечение СпА ингибиторами TNF α .

При анализе 21 клинического исследования пациентов со СпА, получающих секукинумаб, выявлено, что из 1380 больных ПсА возникло 3 случая язвенного колита (ЯК), 3 случая БК и 2 случая недифференцированного колита. У 7 из этих пациентов язвенный колит или болезнь Крона выявили впервые [15]. Среди 794 больных с АС выявлено 4 случая ЯК, 8 случаев БК и 1 недифференцированный случай воспалительного заболевания кишечника, причем у 9 пациентов ЯК или БК были впервые выявлены [15]. Относительно недавно был представлен клинический случай обращения в клинику мужчины 61 года в связи с болью в нижней части живота, диареей, кровью в стуле [10]. Из анамнеза известно, что 21 год назад пациенту был подтвержден HLA-B27 положительный аксиальный спондилоартрит. Первоначальная терапия напроксеном утратила эффекта, поэтому пациенту была произведена смена препарата на сульфасалазин. Однако из-за его слабой эффективности за 3 месяца перед обращением в клинику был добавлен секукинумаб. Препарат имел дозировку 150 мг и применялся 1 раз в 4 недели. После введения 3 дозы секукинумаба у пациента возникли жалобы со стороны ЖКТ. В анализах крови обращало на себя повышение уровня СРБ до 128 мг/л. После проведения МСКТ и ВКС был подтвержден диагноз язвенного колита, отменена терапия секукинумабом, назначен месалазин и инфликсимаб. После введения второй дозы инфликсимаба удалось добиться полного разрешения симптомов со стороны ЖКТ [10].

Относительно эффективности устекинумаба был представлен обзор, в котором обобщались данные об эффективности данного препарата при лечении внекишечных проявлений (артралгии, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит) воспалительных заболеваний кишечника [11]. В него было включено 8 ретроспективных и 1 проспективное исследование, в которых суммарно участвовали 254 пациента. В 3 исследованиях устекинумаб показал высокую эффективность при артралгиях и псориатическом артрите у 152 пациентов. Однако при аксиальном спондилоартрите устекинумаб оказался менее эффективным [11]. В 2019 г. проводилось рандомизированное исследование по оценке эффективности устекинумаба

у пациентов с аксиальным спондилоартритом [16]. В исследовании больные АС были разделены по следующим группам: группа 1 — пациенты с Rg-подтвержденным аксиальным спондилоартритом, никогда до этого не получавшие биологическую терапию; группа 2 — пациенты с Rg-подтвержденным аксиальным спондилоартритом, у которых терапия ингибиторами TNFA либо оказалась неэффективной, либо привела к тяжелым побочным эффектам; группа 3 — пациенты без Rg-признаков аксиального спондилоартрита, у которых терапия НПВС не привела к достаточному эффекту и у них планировалась терапия TNFA. Случайным образом больные каждой группы были разделены на 3 подгруппы: плацебо, пациенты, получающие устекинумаб в дозировке 45 мг, пациенты, получающие устекинумаб в дозировке 90 мг. При оценке эффективности терапии аксиального спондилоартрита по ASAS40 через 24 недели в первой группе произошло снижение в подгруппе плацебо на 28,4%, тогда как в подгруппах больных на терапии устекинумабом в дозировке 45 мг и 90 мг ASAS40 снизился на 31% и 28,1% соответственно. Статистически достоверной разницы в эффективности обнаружено не было, поэтому исследование было завершено как в 1 группе, так и в двух остальных [16].

Таким образом, при спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, назначение моноклональных препаратов, направленных на ось IL-23/IL-17, будет вызывать определенные трудности. Перспективы разработки новых препаратов будут складываться при более четком понимании патогенетических механизмов аутоиммунного процесса, возникающего в суставах и стенке кишечника.

Патогенетические основы оси IL-23/IL-17 при АС, ВЗК и аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК

Роль IL-23 и IL-17 в патогенезе СпА была доказана многочисленными исследованиями. D. Wendling и соавторы продемонстрировали увеличение IL-17 в периферической крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом [17]. Другими исследователями было обнаружено увеличение концентрации IL-17 в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов со спондилоартропатиями по сравнению с таковыми у пациентов с ревматоидным артритом [18]. В то же время, IL-23 также повышается в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом по сравнению со здоровыми донорами (19–21). Более того, L. Хуеу и соавторы показали, что уровни IL-17 и IL-23 в периферической крови больных анкилозирующим спондилитом положительно коррелируют с показателем BASDAI и отражают ответ на терапию ингибиторами TNFA [20]. Данные исследований последних лет показывают увеличение в периферической крови

клеток-продуцентов IL-17. Так, в периферической крови пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом отмечается увеличение Th17 (22). H. Shen и соавторы в своем исследовании показали повышение IL-17-продуцирующих CD4+ Т-лимфоцитов, относящихся преимущественно к клеткам памяти CD4+ CD45RO+ в периферической крови пациентов с анкилозирующим спондилитом (23). Большинство из этих клеток экспрессировали на своей поверхности как CCR6, так и CCR4, и только половина из них IL-23R. Однако большая часть CD4+ IL-17+ была способна секретировать также IFN γ [23]. В фасеточных суставах при АС было отмечено значительное увеличение клеток, секретирующих IL-17 [24]. При СпА воспаление, вызванное IL-17A, способствует эрозивному повреждению суставов и патологическому остеогенезу [25].

Недавние исследования микробиома кишечника больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, выявили повышение количества бактерий, относящихся к семействам *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae* и *Ruminococcaceae* с одновременным снижением численности представителей семейств *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae* [26]. Взаимодействие компонентов клеточной поверхности вышеперечисленных бактерий с иммунокомпетентными клетками может индуцировать дифференцировку клеток, секретирующих IL-17 и IL-22, программируя их патогенный потенциал [27]. В совокупности эти данные указывают на то, что микробный дисбиоз является триггером изменения гомеостаза через путь IL-23/IL-17, что приводит к воспалению кишечника и суставов. Последние исследования также отмечают увеличение «провоспалительных» CD14-CD16+ моноцитов у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК (28). Эти клетки индуцируют экспрессию CCR6 и способствуют секреции IL-1 и IL-6 при совместном культивировании с «наивными» CD4+ Т-клетками *in vitro* [28]. В другой работе клетки ILC3, продуцирующие IL-17 и IL-22, чаще присутствовали в кишечнике пациентов с аксиальным спондилоартритом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [29]. По-видимому, ILC3 преимущественно пролиферируют в воспаленных тканях кишечника у пациентов с АС, тогда как анти-TNFA терапия весьма эффективно снижает их уровень [29].

Как при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, так и при болезни Крона (БК) отмечается увеличение экспрессии IL-23 в инфильтрирующих кишечник моноцитах, а также в клетках Панета [30]. В отличие от БК, у пациентов со СпА, ассоциированным с ВЗК, IL-23 не был связан с повышением уровня IL-17 и IL-17-индуцирующих цитокинов IL-6 и IL-1 β [30]. Таким образом, приведенные результаты указывают на важную роль IL-17-секретирующих клеток при данных патологиях.

Следует отметить, что семейство IL-17 включает 6 цитокинов, из которых IL-17A и IL-17F являются наиболее изученными в настоящее время. Существует несколько типов клеток, способных к секреции IL-17A и IL-17F. К их числу относятся клетки системы приобретенного иммунитета и, прежде всего, это Th17, Tc17, а также клетки системы врожденного иммунитета – ILC3, iNKT клетки, T-клетки, кишечные клетки Панета, тучные клетки, клетки-индукторы лимфоидной ткани (MAIT) [31]. Клетки врожденного иммунитета, продуцирующие IL-17, обнаруживаются в коже, тканях слизистой оболочки кишечника и легких. Они играют роль в сохранении барьерной функции посредством регуляции антимикробных пептидов и межклеточных контактов эпителия.

Из вышеперечисленных клеток иммунной системы Th17 являются основными популяциями клеток, секретирующих IL-17. Существует теория о «патогенных» и «непатогенных» Th17. «Непатогенные» Th17 дифференцируются из Th0 под воздействием IL-6 и TGF β , выполняют свои физиологические функции и не обладают способностью к индукции аутоиммунного воспаления [32]. Большинство таких T-хелперов участвует в иммунном ответе слизистых оболочек. В кишечнике у здоровых людей Th17 находятся в собственной пластинке слизистой оболочки (*lamina propria*), секретируют IL-17, который поддерживает образование плотных соединений в клетках эпителия за счет активации клаудинов и окклюдина [33], а также выполняют защитные функции. «Непатогенные» Th17 на слизистых оболочках обеспечивают защиту против таких внеклеточных патогенов, как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, серовар *Salmonella enterica Enteritidis*, *Shigella flexneri* и других видов бактерий [34]. Кроме того, Th17 в Пейеровых бляшках могут превращаться в T-фолликулярные хелперные клетки (Tfh17) с высоким уровнем экспрессии Bcl-6 и IL-21, которые поддерживают дифференцировку В-лимфоцитов в IgA-секретирующих плазматитах с антигенспецифическими свойствами, что также участвует в поддержании защиты от патогенов на уровне слизистой оболочки [35]. «Патогенные» Th17 дифференцируются из Th0 при участии IL-1 и IL-23 и участвуют в индукции аутоиммунного воспаления, что было неоднократно доказано на животных моделях [36–41]. Однако есть определенная специфика «поляризации» Th0 в «патогенные» Th17. Так, IL-6 и IL-23 сами по себе не могут вызвать переключение фенотипа «наивного» T-хелпера в Th17 [32]. Тем не менее, IL-6 и IL-23 в сочетании с IL-1 β способны эффективно индуцировать «поляризацию» Th17 независимо от TGF β [32]. Одновременная стимуляция этими цитокинами способствует ко-экспрессии в «наивном» T-хелпере таких факторов транскрипции, как ROR γ t и T-bet, что соответствует фенотипу

клеток Th17.1 [32, 42]. Эти клетки способны секретировать как IL-17, так и IFN γ , обладают высоким пролиферативным потенциалом, а также способствуют развитию и поддержанию воспалительных реакций в тканях при аутоиммунных и аутовоспалительных патологиях. Действительно, у пациентов с АС отмечается увеличение относительного содержания этого фенотипа клеток в периферической крови [23]. При БК отмечается повышенная инфильтрация Th17.1 в гранулемах стенки кишечника [43]. Более того, эти клетки являются единственной субпопуляцией T-хелперов, экспрессирующих MDR1. Данная молекула отвечает за формирование стероидорезистентности у пациентов с БК [43]. Также стоит отметить, что IL-23 не требуется для дифференцировки и поддержания «непатогенных» клеток Th17 в слизистых оболочках, а также для их функциональной пластичности по отношению к Tfh17 [35], что отражает провоспалительную роль данного цитокина в поляризации Th17. Таким образом, приведенные результаты дают некоторое представление о том, почему препараты анти-IL-23 обладают высокой эффективностью по отношению к ВЗК, тогда как препараты, направленные против IL-17A, способствуют их обострению.

Недавно было показано, что T-клетки и ILC3 могут продуцировать IL-17A в ответ на цитокины, отличные от канонического IL-23. Эти альтернативные цитокины включают IL-7 и IL-9, которые необходимы для поддержания периферических врожденных популяций T-клеток [44–46]. Хотя ось IL-23/IL-17 играет центральную роль в патологии СпА, однако антитела, нацеленные на IL-17A и IL-23, показали разные уровни эффективности при различных подтипах СпА [47–49]. Ингибирование IL-23 у пациентов с рентгенологически подтвержденным АС не было эффективным [50, 51], тогда как терапия, блокирующая IL-17A, уменьшала воспаление и тяжесть заболевания [52]. Эти клинические данные подтверждаются результатами, полученными на модели трансгенных крыс [53]. Фенотип заболевания в этой модели напоминает человеческий СпА, поскольку у этих крыс развиваются признаки артрита и спондилита с воспалением и образованием новой кости. Когда ингибирование IL-23 было начато после того, как у крыс развилось установленное заболевание артритом и спондилитом, эффективности не наблюдалось. Напротив, блокирование IL-23R сразу после индукции спондилоартрита у крыс полностью предотвратило воспаление и образование новой кости [49]. На основании этих результатов можно предположить, что при СпА у человека применение анти-IL-23 может быть эффективным на доклинической стадии заболевания, когда специфические иммунные пути только начинают активироваться еще до того, как заболевание станет клинически манифестным.

При иммуногистохимическом анализе фасеточных суставов у пациентов с АС было показано, что большинство IL-17⁺ клеток были миелоидного происхождения, в то время как CD3⁺ Т-клетки реже были IL-17-положительными [24]. Другими исследователями было показано, что тучные клетки составляют основную популяцию клеток, экспрессирующих IL-17, в синовиальной оболочке при СпА [54]. Также в связи с результатами некоторых исследований не было обнаружено существенных различий в частоте клеток Th17 в крови между пациентами с АС и здоровыми людьми [24]. Другие исследователи показали, что в крови больных АС повышалось содержание IL-17A⁺ MAIT-клеток в крови по сравнению со здоровыми людьми [46, 55, 56]. Более того, по сравнению с ревматоидным артритом, в синовиальной жидкости пациентов с АС содержится больше IL-17A⁺ MAIT-клеток [46, 56]. Экспрессия маркера активации CD69 на IL-17A⁺ MAIT-клетках коррелировала с оценкой активности болезни анкилозирующего спондилита (ASDAS) [55]. Клетки ILC3, продуцирующие IL-17, были увеличены в периферической крови, синовиальной жидкости, кишечнике и красном костном мозге у пациентов с АС (29). Эти данные позволяют предположить, что Th17-клетки, возможно, не являются основным источником IL-17 при АС и аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, хотя изначально считалось, что основными продуцентами IL-17 при данных патологиях являются именно Th17 лимфоциты системы приобретенного иммунитета.

При АС инициация продукции IL-17 в MAIT-клетках не зависит от IL-23 [46]. Более того, в случае $\gamma\delta$ -Т-клеток продукция IL-17A также носит независимый от IL-23 характер [57]. И, наконец, iNKT клетки также продуцируют IL-17 независимо от наличия в окружающей среде IL-23 [58]. Вышеперечисленные данные в совокупности со сведениями о низкой эффективности препаратов, направленных на IL-23, у пациентов с АС позволяют предположить IL-23-независимый механизм синтеза IL-17 как основной в патогенезе АС.

Обсуждение и заключение

Таким образом, IL-17 выполняет защитную роль в иммунитете слизистых оболочек к бактериям и грибам, но также способствует воспалению и разрушению костей и хрящей при его хронической секреции. Необходимо также отметить, что локально-синтезируемые цитокины и остальные факторы микроокружения могут влиять на «поляризацию» и «пластичность» CD4⁺ Т-клеток. Так, IL-23 способствует формированию «патогенных» Th17, и, по-видимому, ингибирование этого цитокина при болезни Крона обладает определенной эффективностью. Однако

подобного эффекта при АС не отмечается, так как IL-23 не является ключевым в патогенезе аксиального спондилоартрита, как указывают приведенные выше результаты анализа литературы. Более того, это предположение подтверждается результатами двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, направленных на изучение ингибиторов IL-23 у пациентов с АС [50, 51]. Однако, учитывая результаты экспериментальной модели аксиального спондилоартрита [49], можно предположить, что продукция IL-17 при АС может быть IL-23-зависимой в дебюте заболевания, но независимой от IL-23 после манифестации заболевания. Таким образом, IL-23 может играть важную роль только в иницировании патологического процесса как при АС, так и при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, а не в сохранении повреждения суставов при уже установленном заболевании.

Другим нашим выводом является то, что IL-17 при АС и при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, секретируется преимущественно клетками миелоидного ряда, а не Th17. Действительно, несмотря на индукцию дифференцировки Th17 посредством воздействия IL-1 β и IL-6, ни тоцилизумаб (гуманизованное моноклональное антитело против рецептора IL-6), ни сарилумаб (полностью человеческое моноклональное антитело против IL-6R) не показали удовлетворительной эффективности у пациентов с активным АС [59, 60]. Ингибирование IL-1R с помощью анакинры (рекомбинантного антагониста рецептора IL-1) также не привело к улучшению АС (61). Эти результаты подразумевают, что Th17-клетки не являются основными воспалительными клетками в патогенезе АС, хотя IL-17A занимает ведущую роль в развитии и поддержании данной патологии.

При ВЗК ингибирование IL-17A приводит к обострению патологии, что объясняется нарушением IL-17-индуцированных межклеточных эпителиальных контактов. Однако ингибирование IL-23 является достаточно эффективным за счет подавления «патогенных» Th17 и сохранения «непатогенных» Th17, а также IL-17-секретирующих клеток врожденной иммунной системы в слизистой оболочке кишечника. Таким образом, можно сделать вывод, что IL-23 занимает одну из ключевых позиций в патогенезе ВЗК. Вместе с тем, моноклональная терапия аксиального спондилоартрита, ассоциированного с ВЗК, по-прежнему оставляет много открытых вопросов. На данный момент наиболее эффективными препаратами в качестве моноклональной терапии этой патологии выступают ингибиторы TNFa. Модуляция же сигнального каскада IL-17 при данной ситуации остается до сих пор неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

- Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68 Suppl 2. P. ii1–44.
- Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease. P. joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines // *J Crohns Colitis*. 2013. Vol. 7, № 7. P. 556–85.
- van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum*. 1984. Vol. 27, № 4. P. 361–8.
- Xiong Y., Cai M., Xu Y. et al. Joint together. P. The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 996103.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's disease. P. Medical treatment // *J Crohns Colitis*. 2020. Vol. 14, № 1. P. 4–22.
- Li N., Shi R. H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease // *World J Gastroenterol*. 2018. Vol. 24, № 1. P. 15–22.
- Вахитов Т. Я., Кудрявцев И. В., Саллы Т. С. и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1) // *Вопросы практической педиатрии*. 2020. Т. 15, № 6. С. 67–78.
- Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis. P. Medical Treatment // *J Crohns Colitis*. 2022. Vol. 16, № 1. P. 2–17.
- Segal J. P., LeBlanc J. F., Hart A. L. Ulcerative colitis: an update // *Clin Med Lond Engl*. 2021. Vol. 21, № 2. P. 135–9.
- Fobelo Lozano M. J., Serrano Giménez R., Castro Fernández M. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab // *J Crohns Colitis*. 2018. Vol. 12, № 9. P. 1131–3.
- Guillo L., D'Amico F., Danese S. et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: A systematic literature review // *J Crohns Colitis*. 2021. Vol. 15, № 7. P. 1236–43.
- Albayrak F., Gür M., Karataş A. et al. Is the use of secukinumab after anti-TNF therapy greater than expected for the risk of developing inflammatory bowel disease? // *Reumatol Clin*. 2024. Vol. 20, № 3. P. 123–7.
- Onac I. A., Clarke B. D., Tacu C. et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients // *Rheumatol Oxf Engl*. 2021. Vol. 60, № 11. P. 5233–8.
- Liu J., Aruljothy A., Narula N. et al. A187 association of il-17 inhibitor treatment with new or worsening inflammatory bowel disease: a case series // *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021. Vol. 4, № Suppl 1. P. 202–4.
- Schreiber S., Colombel J. F., Feagan B. G. et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab. P. a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, № 4. P. 473–9.
- Mease P. Ustekinumab fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: The importance of negative results // *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019. Vol. 71, № 2. P. 179–81.
- Wendling D., Cedoz J. P., Racadot E., Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis // *Joint Bone Spine*. 2007. Vol. 74, № 3. P. 304–5.
- Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34, № 11. P. 2285–90.
- Mei Y., Pan F., Gao J. et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol*. 2011. Vol. 30, № 2. P. 269–73.
- Xueyi L., Lina C., Zhenbiao W. et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy // *J Clin Immunol*. 2013. Vol. 33, № 1. P. 151–61.
- Chen W. S., Chang Y. S., Lin K. C. et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis // *J Chin Med Assoc JAMA*. 2012. Vol. 75, № 7. P. 303–8.
- Jandus C., Bioley G., Rivals J. P. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 58, № 8. P. 2307–17.
- Shen H., Goodall J. C., Hill Gaston J. S. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60, № 6. P. 1647–56.
- Appel H., Maier R., Wu P. et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response // *Arthritis Res Ther*. 2011. Vol. 13, № 3. P. R95.
- Chyuan I. T., Chen J. Y. Role of Interleukin-(IL-) 17 in the pathogenesis and targeted therapies in spondyloarthropathies // *Mediators Inflamm*. 2018. P. 2403935.
- Costello M. E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015. Vol. 67, № 3. P. 686–91.
- Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β // *Nature*. 2012. Vol. 484, № 7395. P. 514–8.
- Wright P. B., McEntegart A., McCarey D. et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation // *Rheumatol Oxf Engl*. 2016. Vol. 55, № 1. P. 120–32.
- Ciccio F., Guggino G., Rizzo A. et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 74, № 9. P. 1739–47.
- Ciccio F., Bombardieri M., Principato A. et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60, № 4. P. 955–65.
- Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system // *Nat Rev Immunol*. 2010. Vol. 10, № 7. P. 479–89.
- Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. P. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signaling // *Nature*. 2010. Vol. 467, № 7318. P. 967–71.
- Lee J. S., Tato C. M., Joyce-Shaikh B. et al. Interleukin-23-Independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability // *Immunity*. 2015. Vol. 43, № 4. P. 727–38.
- Knochelmann H. M., Dwyer C. J., Bailey S. R. et al. When worlds collide. P. Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity // *Cell Mol Immunol*. 2018. Vol. 15, № 5. P. 458–69.

35. Hirota K., Turner J. E., Villa M. et al. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses // *Nat Immunol*. 2013. Vol. 14, № 4. P. 372–9.
36. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // *Nature*. 2003. Vol. 421, № 6924. P. 744–8.
37. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation // *J Exp Med*. 2005. Vol. 201, № 2. P. 233–40.
38. Chung Y., Chang S. H., Martinez G. J. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling // *Immunity*. 2009. Vol. 30, № 4. P. 576–87.
39. Sutton C., Breerton C., Keogh B. et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis // *J Exp Med*. 2006. Vol. 203, № 7. P. 1685–91.
40. Matsuki T., Nakae S., Sudo K. et al. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Int Immunol*. 2006. Vol. 18, № 2. P. 399–407.
41. McGeachy M. J., Chen Y., Tato C. M. et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo // *Nat Immunol*. 2009. Vol. 10, № 3. P. 314–24.
42. Davydova A., Kurochkina Y., Goncharova V. et al. The Interleukine-17 cytokine family: Role in development and progression of spondyloarthritis, current and potential therapeutic inhibitors // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 5. P. 1328.
43. Ramesh R., Kozhaya L., McKevitt K. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids // *J Exp Med*. 2014. Vol. 211, № 1. P. 89–104.
44. Hassane M., Jouan Y., Creusat F. et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17A-producing innate T-cell response // *Mucosal Immunol*. 2020. Vol. 13, № 1. P. 128–39.
45. Webster K. E., Kim H. O., Kyriakopoulos K. et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival // *Mucosal Immunol*. 2014. Vol. 7, № 5. P. 1058–67.
46. Gracey E., Qaiyum Z., Almaghouth I. et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75, № 12. P. 2124–32.
47. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73, № 6. P. 990–9.
48. Deodhar A., Gottlieb A. B., Boehncke W. H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Lond Engl*. 2018. Vol. 391, № 10136. P. 2213–24.
49. van Tok M. N., Na S., Lao C. R. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1550.
50. Baeten D., Østergaard M., Wei J. C. C. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77, № 9. P. 1295–302.
51. Deodhar A., Gensler L. S., Sieper J. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019. Vol. 71, № 2. P. 258–70.
52. Baeten D., Baraliakos X., Braun J. et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Lond Engl*. 2013. Vol. 382, № 9906. P. 1705–13.
53. van Tok M. N., Satumtira N., Dorris M. et al. Innate immune activation can trigger experimental spondyloarthritis in HLA-B27/Huβ2m transgenic rats // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 920.
54. Noordenbos T., Yeremenko N., Gofita I. et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis // *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64, № 1. P. 99–109.
55. Hayashi E., Chiba A., Tada K. et al. Involvement of Mucosal-associated Invariant T cells in Ankylosing Spondylitis // *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43, № 9. P. 1695–703.
56. Toussirot É., Laheurte C., Gaugler B. et al. Increased IL-22- and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1610.
57. Cuthbert R. J., Watad A., Fragkakis E. M. et al. Evidence that tissue resident human enthesitis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, № 11. P. 1559–65.
58. Rosine N., Fogel O., Koturan S. et al. T cells in the pathogenesis of axial spondyloarthritis // *Joint Bone Spine*. 2023. Vol. 90, № 6. P. 105619.
59. Lekpa F. K., Poulain C., Wendling D. et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study // *Arthritis Res Ther*. 2012. Vol. 14, № 2. P. R53.
60. Sieper J., Braun J., Kay J. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN) // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 74, № 6. P. 1051–7.
61. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks // *Ann Rheum Dis*. 2005. Vol. 64, № 2. P. 296–8.

References

1. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:ii1–44.
2. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556–85.
3. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
4. Xiong Y., Cai M., Xu Y. et al. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2022;13:996103.
5. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
6. Li N., Shi R. H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):15–22.
7. Vakhitov T. Ya., Kudryavtsev I. V., Sall T. S. et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 1). *Clin Pract Pediatr*. 2020;15(6):67–78. (In Russ.).
8. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.
9. Segal J. P., LeBlanc J. F., Hart A. L. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med Lond Engl*. 2021;21(2):135–9.
10. Fobelo Lozano M. J., Serrano Giménez R., Castro Fernández M. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1131–3.

11. Guillo L., D'Amico F., Danese S. et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–43.
12. Albayrak F., Gür M., Karataş A. et al. Is the use of secukinumab after anti-TNF therapy greater than expected for the risk of developing inflammatory bowel disease? *Reumatol Clin*. 2024;20(3):123–7.
13. Onac I. A., Clarck B. D., Tacu C. et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021;60(11):5233–8.
14. Liu J., Aruljothy A., Narula N. et al. A187 association of il-17 inhibitor treatment with new or worsening inflammatory bowel disease: a case series. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(Suppl 1):202–4.
15. Schreiber S., Colombel J. F., Feagan B. G. et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):473–9.
16. Mease P. Ustekinumab Fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: The importance of negative results. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(2):179–81.
17. Wendling D., Cedoz J. P., Racadot E., Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):304–5.
18. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2285–90.
19. Mei Y., Pan F., Gao J. et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):269–73.
20. Xueyi L., Lina C., Zhenbiao W. et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):151–61.
21. Chen W. S., Chang Y. S., Lin K. C. et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc JCMSA*. 2012;75(7):303–8.
22. Jandus C., Bioley G., Rivals J. P. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2307–17.
23. Shen H., Goodall J. C., Hill Gaston J. S. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1647–56.
24. Appel H., Maier R., Wu P. et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R95.
25. Chyuan I. T., Chen J. Y. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the pathogenesis and targeted therapies in spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2403935.
26. Costello M. E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(3):686–91.
27. Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*. 2012;484(7395):514–8.
28. Wright P. B., McEntegart A., McCarey D. et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(1):120–32.
29. Ciccio F., Guggino G., Rizzo A. et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1739–47.
30. Ciccio F., Bombardieri M., Principato A. et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):955–65.
31. Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):479–89.
32. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. P. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature*. 2010;467(7318):967–71.
33. Lee J. S., Tato C. M., Joyce-Shaikh B. et al. Interleukin-23-Independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity*. 2015;43(4):727–38.
34. Knochelmann H. M., Dwyer C. J., Bailey S. R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(5):458–69.
35. Hirota K., Turner J. E., Villa M. et al. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat Immunol*. 2013;14(4):372–9.
36. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421(6924):744–8.
37. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–40.
38. Chung Y., Chang S. H., Martinez G. J. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576–87.
39. Sutton C., Brereton C., Keogh B. et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2006;203(7):1685–91.
40. Matsuki T., Nakae S., Sudo K. et al. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunol*. 2006;18(2):399–407.
41. McGeachy M. J., Chen Y., Tato C. M. et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314–24.
42. Davydova A., Kurochkina Y., Goncharova V. et al. The Interleukin-17 cytokine family: Role in development and progression of spondyloarthritis, current and potential therapeutic inhibitors. *Biomedicines*. 2023;11(5):1328.
43. Ramesh R., Kozhaya L., McKeivitt K. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med*. 2014;211(1):89–104.
44. Hassane M., Jouan Y., Creusat F. et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17A-producing innate T-cell response. *Mucosal Immunol*. 2020;13(1):128–39.
45. Webster K. E., Kim H. O., Kyriakou S. K. et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1058–67.
46. Gracey E., Qaiyum Z., Almaghouth I. et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2124–32.
47. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990–9.
48. Deodhar A., Gottlieb A. B., Boehncke W. H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10136):2213–24.
49. van Tok M. N., Na S., Lao C. R. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. *Front Immunol*. 2018;9:1550.

50. Baeten D., Østergaard M., Wei J. C. C. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295–302.
51. Deodhar A., Gensler L. S., Sieper J. et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(2):258–70.
52. Baeten D., Baraliakos X., Braun J. et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9906):1705–13.
53. van Tok M. N., Satumtira N., Dorris M. et al. Innate immune activation can trigger experimental spondyloarthritis in HLA-B27/Huβ2m transgenic rats. *Front Immunol.* 2017;8:920.
54. Noordenbos T., Yeremenko N., Gofita I. et al. Interleukin-17-positive cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):99–109.
55. Hayashi E., Chiba A., Tada K. et al. Involvement of Mucosal-associated Invariant T cells in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1695–703.
56. Toussiroit É., Laheurte C., Gaugler B. et al. Increased IL-22- and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2018;9:1610.
57. Cuthbert R. J., Watad A., Fragkakis E. M. et al. Evidence that tissue resident human enthesitis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1559–65.
58. Rosine N., Fogel O., Koturan S. et al. T cells in the pathogenesis of axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2023;90(6):105619.
59. Lekpa F. K., Poulain C., Wendling D. et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R53.
60. Sieper J., Braun J., Kay J. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1051–7.
61. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):296–8.

Информация об авторах

Рубинштейн Артем Аркадьевич, ординатор 1 года по направлению «общая врачебная практика (семейная медицина)», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Гапонов Николай Дмитриевич**, ординатор 1 года по направлению «кардиология», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nicholasgaaponov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0261-5175>; **Давыдов Денис Андреевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), davydov.rheum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Дюндик Владимир Витальевич**, ординатор 1 года по направлению «общая врачебная практика (семейная медицина)», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dvv990@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0740-7758>; **Марченко Валерий Николаевич**, 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 им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Кудрявцев Игорь Владимирович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>.

Information about authors

Artem A. Rubinstein, 1st Year Resident in the Direction of General Doctor (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Nikolay D. Gaponov**, 1st Year Resident in the Direction of Cardiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), nicholasgaaponov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0261-5175>; **Denis A. Davydov**, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Acad. M. V. Chernorutsky with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), davydov.rheum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Vladimir V. Dun'dick**, 1st Year Resident in the Direction of General Doctor (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), dvv990@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0740-7758>; **Valery N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Igor V. Kudryavtsev**, PhD (biology), Cand. of Sci. (Biol.), Assistant Professor of the Department of immunology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>.



Клинические случаи
УДК 616.34-002-06 : 616-005.6.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-75-80>

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

О. Ю. БАРЫШЕВА^{1,2}, А. М. ГОЛУБЕВА¹

¹Республиканская больница имени
В. А. Баранова, г. Петрозаводск, Россия

²Петрозаводский государственный
университет, г. Петрозаводск, Россия

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

Резюме

В настоящее время отмечается рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника. Особенностью данной группы заболеваний, помимо поражения желудочно-кишечного тракта, является высокая частота внекишечных проявлений, среди которых особый интерес вызывают тромботические осложнения, угрожающие жизни, мультифакторные, с малоизученным патогенезом, влияющие на проводимую терапию. Перед практикующим врачом стоит вопрос назначения антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии конкретному пациенту как с высоким риском кишечного кровотечения, так и с высоким риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. В статье представлены литературные данные и собственные наблюдения по данной теме. Приведены современные рекомендации по ведению пациентов. Представлен клинический случай, демонстрирующий особенности ведения пациента с болезнью Крона и тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, тромбозы, тромбоэмболия, риск кровотечения, терапия

Для цитирования: Барышева О. Ю., Голубева А. М. Тромбоэмболические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):75–80. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-75-80>.

* **Автор для переписки:** Ольга Юрьевна Барышева, Петрозаводский государственный университет», 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. E-mail: hosptherapy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>.

Clinical Cases

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

OLGA YU. BARYSHEVA^{1,2}, ANNA M. GOLUBEVA¹

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²Republic hospital named after V. A. Baranov, Petrozavodsk, Russia

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

Summary

Currently, there is an increase in the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases. A feature of this group of diseases, in addition to damage to the gastrointestinal tract, is the high frequency of extra-intestinal manifestations, among which thrombotic complications, life-threatening, multifactorial, with little studied pathogenesis, affecting the therapy, are of particular interest. The practitioner is faced with the issue of prescribing antiplatelet or anticoagulant therapy to a specific patient with both a high risk of intestinal bleeding and a high risk of thrombosis and thromboembolic complications. The article presents the literature data and own observations on this topic. Modern recommendations for the management of patients are given. A clinical case demonstrating the peculiarities of managing a patient with Crohn's disease and thrombotic complications is presented.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, thrombosis, thromboembolism, risk of bleeding, therapy

For citation: Barysheva O. Yu., Golubeva A. M. Thromboembolic complications in inflammatory bowel disease. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;103(3):75–80. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-75-80>.

* **Corresponding author:** Olga Yu. Barysheva, Petrozavodsk State University, Lenin Str., 33, 185910, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia. E-mail: hosptherapy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>.

Что известно на настоящее время о частоте встречаемости тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК)?

В проспективном наблюдательном исследовании по частоте тромбоэмболических осложнений, проведенном в Великобритании и включавшем 2 млн пациентов, выявлено, что среди

17 различных заболеваний ВЗК уступали только онкологической патологии и сердечной недостаточности [1].

В исследовании С. N. Bernstein et al. (2001) показатели заболеваемости (на 100 человеко-лет) тромбозом глубоких вен (ТГВ) колебались в пределах 0,07–0,3 среди пациентов с язвенным колитом (ЯК) [2].

По данным Международного консенсуса по профилактике венозной и артериальной тромбоэмболии у пациентов с ВЗК, принятого в ходе виртуальной встречи в мае 2020 г. с участием 14 международных экспертов по ВЗК и 3 экспертов по вопросам тромбозов из 12 стран мира, опубликованного 08.2021 г., ВЗК связаны с двукратным увеличением риска развития венозной тромбоэмболии, а также со значительным повышенным риском артериальных тромботических событий, особенно у молодых пациентов с активным заболеванием [3].

В 2019 г. опубликовано британское исследование, по результатам которого отмечено, что риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК увеличивается во время госпитализации и остается высоким в течение 3–6 месяцев после выписки. Риск увеличивался при совокупности таких параметров, как частые госпитализации, нахождение в палате интенсивной терапии, возраст старше 45 лет, продолжительность госпитализации более 7 дней, установка центрального венозного катетера. При этом максимальный риск осложнения наблюдался в первые 6 недель после выписки (12,3 на 1000 человек) [3].

Исследование Датского регистра также подтверждает высокую частоту ТЭО у больных с ВЗК [4].

Каковы могут быть причины такой частой коморбидности? Сочетание хронического воспаления и эрозивно-язвенного изменения слизистой кишки способствует активации каскада свертывающей системы, нарушает процессы фибринолиза, ухудшает механизмы антикоагуляции. Развитие тромботических осложнений обусловлено процессами гиперкоагуляции, дисфункции эндотелия, повышения уровня тромбоцитов, что, в свою очередь, поддерживают хроническое воспаление. В имеющихся публикациях дискутируется роль генетических факторов. Так, в статье А. А. Лишинской и др. (2022) из 112 больных ВЗК с клинически значимыми ТЭО у 45 (40,2%) выявлены генетические полиморфизмы [5].

Основными факторами риска развития ТЭО у пациентов с ВЗК является активность течения заболевания, госпитализация, оперативные вмешательства на кишечнике, беременность, курение, фенотипическая форма заболевания и проводимая медикаментозная терапия [3–7].

По данным Центра ВЗК ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В. А. Баранова», среди 92 пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ), у 4 пациентов с болезнью Крона (БК) имели место тромбозы глубоких вен нижних конечностей в дебюте заболевания в активной стадии, 1 пациент имел тромбоз селезеночной вены, 1 пациент имел тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии и формирование тромба правого предсердия.

Представляем клинический случай из нашей практики. Пациент К., 49 лет. Дебют заболевания в марте 2019 г. в виде диарейного синдрома, гематозезии, фебрильной лихорадки. Исключены острые кишечные инфекции. Амбулаторно обследован — лабораторно повышен уровень СРБ до 40 мг/л, по данным сигмоскопии — без подготовки — осмотр до 30 см — слизистая отечная, бугристая, с мелкими эрозиями, фибрином, легко кровоточит при контакте. Морфологически — картина не противоречит диагнозу язвенного колита. Диагностическое представление о дебюте язвенного колита, субтотальном поражении. В ходе первичного обследования выявлена тромбоэмболия легочной артерии низкого риска, тромбофлебит суральных вен обеих голеней, подострая стадия. К терапии подключен аликсабан 5 мг 2 раза в день перорально. По поводу ЯК получал терапию преднизолоном 1 мг/кг/сут перорально + месалазин 3 г/сут перорально. Госпитализирован для обследования и лечения в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова». Выполнена колоноскопия — илеоколит, инфильтративно-воспалительная форма, умеренная эндоскопическая активность. Взята биопсия из всех отделов толстой кишки и терминального отдела тонкой кишки, гистологически — глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу и мышечный слой, лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки.

Таким образом, диагностирована болезнь Крона, илеоколит, инфильтративно-воспалительная форма (A3, L3, B1).

Постепенно снижена доза преднизолона до полной отмены, отменен месалазин. Проведен курс терапии метронидазолом 500 мг 3 р/сут в течение 2 недель. К терапии добавлен азатиоприн 150 мг/сут. В феврале 2020 г. по лабораторным данным наблюдалась лейкопения в рамках приема азатиоприна — снижена доза азатиоприна до 100 мг/сут, на этом фоне уровень лейкоцитов $3,5 \times 10^9/л$. Лабораторной воспалительной активности нет. По эндоскопическим данным — в дистальном отделе сигмовидной и в прямой кишке слизистая умеренно гиперемирована, отечная, в дистальных отделах прямой кишки с мелкими эрозиями под фибрином и язвами неправильной формы, плоскими под светлым фибрином, контактная кровоточивость. Контактная кровоточивость в ободочной кишке.

Проведена комиссия по отбору на ГИБТ. С учетом отсутствия клинико-эндоскопического эффекта терапии азатиоприном, наличия лейкопении на фоне приема азатиоприна пациенту показана терапия ГИБТ, выбран цертолизумаба пэгол. На этот момент пациенту выполнено триплексное сканирование вен нижних конечностей — без патологии. Отменен аликсабан, рекомендован прием

аспирина 75 – 100 мг ежедневно, детралекса, компрессия на обе конечности.

В 10.2020 г. инициация терапии цертолизумабом пэгол 400 мг без осложнений.

В 11.2020 г. обострение заболевания – стул более 15 р/сут, выраженная гематохезия, нарастание болевого синдрома в животе, лихорадка ежедневно. Начата терапия метронидазолом 1500 мг/сут в/в в связи с непереносимостью перорального препарата, ципрофлоксацином 750 мг/сут перорально в течение 4 недель, преднизолон 2 мг/кг/сут внутривенно в течение недели с переходом на пероральный прием 1 мг/кг/сут. На фоне терапии отметил некоторое клиническое улучшение. Лабораторно анемии нет. СРБ 0,3 мг/л. Бакпосев кала – патогенной и условно-патогенной флоры не выявлено. РНГА на тифо-паратифозную группу отриц. Токсины клостридии в кале – отриц. ПЦР ЦМВ отриц. Фекальный кальпротектин 669 мкг/л. От выполнения видеокolonоскопии пациент категорически отказался. Амбулаторно снижена доза преднизолона до полной отмены, продолжена ГИБТ цертолизумабом пэгол.

Амбулаторно в последующем волнообразное течение заболевания с периодами диареи до 10 р/сут.

В 02.2021 г. по лабораторным данным воспалительной активности нет. По данным видеокolonоскопии обострение – в сигмовидной и прямой кишке стенки отечные, складки плохо расправляются, слизистая гиперемирована, выражено контактно кровоточит, отечная, в прямой кишке с мелкими эрозиями под светлым фибрином. На 28 и 18 см три полиповидных образования до 1,0 см в Д, отечные, гиперемированные, покрытые фибрином, контактно кровоточат, в прямой кишке мелкие псевдополипы с фибрином на верхушках. Гистологически – картина текущего эрозивного язвенного колита, может быть в том числе при болезни Крона толстой кишки. Пациент признан вторичным неответчиком на терапию цертолизумабом пэгол. Принято решение о переключении пациента на терапию ведолизумабом – первое введение ведолизумаба 300 мг внутривенно капельно 6.04.2021 г. без осложнений. На фоне терапии достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания. В последующем тромбоемболические осложнения у пациента не повторялись.

Представленный клинический случай изначально может казаться достаточно простым. Но если проанализировать анамнез пациента, то можно выявить целый ряд проблем, с которыми столкнулся врач-гастроэнтеролог.

Тромбоемболические осложнения у данного пациента возникли в активной фазе заболевания в дебюте при инициации терапии во время госпитализации. Наиболее вероятным механизмом развития тромбоемболических осложнений явилось активное воспаление с тромбоцитозом и эндотелиальной дисфункцией. У пациента имела

место гематохезия, при этом пациенту была назначена терапия аликсабаном. Прослеживается и сложность дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона. При обсуждении объема терапии возникает проблема стероидзависимости в дебюте и стероидрезистентности при очередной атаке заболевания: пациент признан вторичным неответчиком на терапию препаратом из группы ингибиторов фактора некроза опухолей альфа цертолизумабом пэгол с необходимостью переключения на терапию антиинтегриновым препаратом ведолизумаб. И все варианты терапии и профилактики должны быть рассмотрены с позиции риска ТЭО.

Согласно имеющимся литературным данным, так как венозная тромбоемболия связана с активностью ВЗК, профилактика ТЭО рекомендуется для всех пациентов с ВЗК, поступивших в стационар, и ее следует рассмотреть после выписки из больницы у пациентов после недавней операции, а также у амбулаторных пациентов с активным заболеванием [3].

Крайне важным представляется вопрос влияния препаратов, используемых в лечении ВЗК. Так, применение кортикостероидов у пациентов с ВЗК двукратно увеличивает риск развития ВТЭ. Напротив, риск тромбоемболии снижается при использовании анти-ФНО-агентов в 5 раз по сравнению со стероидами. Это подчеркивает важность оценки риска ВТЭ на фоне терапии стероидами при ВЗК, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска ВТЭ [9 – 10].

Всем пациентам с ВЗК рекомендовано обследование на предмет факторов риска ВТЭ в соответствии со следующими факторами риска [3]:

Основные факторы риска:

- онкопроцесс
- недавняя (в течение 3 месяцев) операция под наркозом >30 мин
- травма нижних конечностей
- тромбофилия высокого риска (например, антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина)
- иммобилизация (госпитализация >3 дней)

Второстепенные факторы риска:

- недавняя (в течение 3 месяцев) операция под наркозом <30 мин (ВТЭ после операции 2,3% случаев)
- венозный катетер
- пожилой возраст (>65 лет)
- беременность и послеродовой период (2 месяца после родов)
- оральные контрацептивы, содержащие эстрогены
- заместительная гормональная терапия
- тромбофилия более низкого риска (например, лейден-фактор v полиморфизм, мутация гена протромбина)
- анамнез венозной тромбоемболии

- гипергомоцистеинемия
- ожирение
- длительные рейсы.

В журнале *Gastroenterology* в 2014 г. вышли четкие и емкие рекомендации Канадской ассоциации гастроэнтерологов, охватывающие проблему тромботических осложнений у пациентов с ВЗК, которые могут быть взяты в практику [11].

Утверждение 1. У пациентов с ВЗК риск венозных ТЭО выше в 3 раза в сравнении с общей популяцией пациентов. Риск значительно увеличивается у госпитализированных больных. При этом ВЗК не является риском венозной тромбоэмболии, но является состоянием, при котором возрастает вероятность тромбоэмболии у госпитализированных пациентов.

У госпитализированных пациентов с ВЗК даже при условии ремиссии увеличивается риск тромбозов нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии по данным 3 крупных ретроспективных исследований. Абсолютный риск венозных ТЭО у пациентов с ВЗК во время ремиссии в период госпитализации в 20 раз выше в сравнении с пациентами с ремиссией ВЗК на амбулаторном этапе. По данным клинических исследований, в среднем ТЭО возникали через 74 дня после выписки из стационара пациентов с ВЗК, не подвергшихся оперативному лечению и через 26 дней после оперативного лечения соответственно.

Утверждение 2. Провоцирующим фактором и повышенным риском ТЭО при ВЗК является средняя и высокая активность заболевания. Активность заболевания должна быть учтена с использованием индекса Харви-Бредшоу для БК и индекса Мейо для ЯК соответственно.

Замечено, что тромботические осложнения чаще возникают у пациентов с тотальным поражением кишки при ЯК и пенетрирующей формой БК в активную фазу течения заболевания.

Утверждение 3. Риск венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ВЗК в 6 раз выше во время госпитализации.

Утверждение 4. У пациентов с ВЗК в стадии средней и высокой активности при условии отсутствия значимого кровотечения рекомендовано применение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами, низкими дозами нефракционированных гепаринов или фондапаринуксом с дальнейшим переходом на применение антагонистов витамина К по рекомендациям европейской ассоциации по ВЗК.

Утверждение 5. У пациентов с ВЗК в ремиссии, госпитализированных по другим сопутствующим патологиям, рекомендовано применение антикоагулянтной тромбопрофилактики. Данная рекомендация актуальна для госпитализаций свыше 48 часов.

Утверждение 6. У госпитализированных пациентов с ВЗК с картиной невыраженного гастро-

интестинального кровотечения в рамках данного заболевания рекомендована антикоагулянтная профилактика.

Утверждение 7. Для госпитализированных пациентов с ВЗК при значимом кишечном кровотечении рекомендовано проводить пневмотическую компрессию нижних конечностей в качестве тромбопрофилактики. Как только кишечное кровотечение купируется, рекомендовано проводить терапию антикоагулянтами.

Утверждение 8. Для пациентов, страдающих ВЗК, после оперативного вмешательства на органах малого таза или брюшной полости показана антикоагулянтная терапия во время пребывания в стационаре до выписки. При дополнительных рисках ТЭО в анамнезе, таких как онкопатология, тромбофилия, тромбоэмболии, рекомендована дополнительно механическая компрессия нижних конечностей.

Утверждение 9–10. У пациентов амбулаторного этапа на фоне текущего обострения ВЗК антикоагулянтная терапия не показана, если в прошлом нет указания на тромбоэмболические осложнения. Если же пациенту ранее проводилась антикоагулянтная терапия по поводу ТЭО (не считая послеоперационных ТЭО, которые редко дают рецидивы в будущем), то она может быть возобновлена в случае средней степени тяжести или тяжелой атаки ВЗК.

Утверждение 11. У пациентов с ВЗК в возрасте до 18 лет при отсутствии указаний на ТЭО в анамнезе показаний к антикоагулянтной терапии нет.

Утверждение 12. У пациенток с ВЗК с родоразрешением кесаревым сечением рекомендовано применять антикоагулянтную терапию.

Утверждение 13. У пациентов, страдающих ВЗК, при возникновении ТЭО целесообразно выполнять генетическое тестирование или исключение приобретенных состояний, способствующих гиперкоагуляции.

Утверждение 14. У пациентов с первым эпизодом венозной тромбоэмболии в момент ремиссии по ВЗК и в отсутствии другого провоцирующего фактора рекомендована антикоагулянтная терапия с периодическим пересмотром необходимости продолжения.

Утверждение 15. У взрослых пациентов и у детей с первым эпизодом венозной тромбоэмболии в момент ремиссии по ВЗК и при обратимом провоцирующем факторе (иммобилизация, травма, операция) рекомендована антикоагулянтная терапия в течение 3 месяцев минимум или в течение 1 месяца после устранения провоцирующего фактора. Если на момент впервые диагностированной венозной тромбоэмболии наблюдается активное течение ВЗК, то антикоагулянтная терапия должна быть отменена не ранее, чем через 3 месяца после достижения ремиссии по ВЗК.

Утверждение 16. У пациентов с ВЗК и острыми тромбозами вен брюшной полости (мезентериальных, селезеночной или портальной) рекомендована антикоагулянтная терапия.

При ЯК тромбоз вен брюшной полости наблюдается чаще после колэктомии. В случае отсутствия онкопатологии и цирроза печени у пациентов с ВЗК и тромбозом вен брюшной полости должно быть исключено миелопролиферативное заболевание с помощью выполнения тестирования на JAK2V617F.

При ремиссии ВЗК при обратимом провоцирующем факторе рекомендована антикоагулянтная терапия в течение 3 месяцев минимум или в течение 1 месяца после устранения провоцирующего фактора. Если же провоцирующий фактор на момент установки диагноза острого тромбоза вен брюшной полости не установлен и ВЗК находится в стадии ремиссии, то назначается антикоагулянтная терапия с постоянным мониторингом необходимости ее продления. Если на момент острого тромбоза вен брюшной полости наблюдается активное течение ВЗК, то антикоагулянтная терапия должна быть отменена не ранее, чем через 3 месяца после достижения ремиссии по ВЗК. У пациентов с ВЗК при случайном выявлении тромбоза вен органов брюшной полости без клинических проявлений показаний не рекомендована антикоагулянтная терапия.

В литературе описываются особенности течения ТЭО при ВЗК — наблюдается частое бессимптомное течение, высокий риск рецидивов, сниженная эффективность антикоагулянтной терапии и неблагоприятный прогноз. Обращает внимание, что склонность к тромботическим осложнениям повышается с возрастом у пациентов с ВЗК.

Пациенты с ВЗК должны быть информированы о дополнительных факторах риска ТЭО, таких как прием оральных контрацептивов и путешествия на длительные расстояния, которые можно предотвратить.

По лабораторным данным наблюдается выше уровень тромбин-антитромбина III, Д-димера и СРБ у пациентов с ТЭО, чем у пациентов без тромбозов с ВЗК. Хотя данные лабораторные параметры неоднозначно коррелируют с риском тромбозов, но могут быть учтены для оценки риска у бессимптомных пациентов.

Также отмечена гипергомоцистеинемия у пациентов с ВЗК, что, скорее всего, обусловлено гиперкатаболизмом и мальабсорбцией, однако большинство исследований не выявляют связи между гипергомоцистеинемией и риском тромбозов.

Консенсус по ведению пациентов с ВЗК предполагает профилактику тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с ВЗК в активной фазе. По данным этого консенсуса риск тромбоза глубоких вен снижается при профилактике низкомолекулярными гепаринами или фондапа-

ринуксом на 50%. Отмечено отсутствие значимой разницы в частоте развития кровотечений между теми, кто получал терапию антикоагулянтами и теми, кто ее не получал (0,26 vs. 0 на 1000 человеко-дней соответственно), даже в случае ректального кровотечения в рамках активности заболевания.

По общим данным, из прямых оральных антикоагулянтов предпочтительнее использование апиксабана с учетом наименьшего воздействия на кишечные кровотечения по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном.

Заключение

С учетом отсутствия однозначного алгоритма действий по ведению и профилактике тромботических осложнений у пациентов с ВЗК врачи-гастроэнтерологи часто не назначают антикоагулянтную терапию, а порой отменяют антикоагулянтную терапию, назначенную по другим нозологиям с целью уменьшения гематохезии.

По данным иностранной литературы до 65% врачей-гастроэнтерологов пренебрегают профилактическими мерами тромбоза глубоких вен у госпитализированных пациентов с ВЗК.

В практической деятельности всем врачам необходимо помнить о таком грозном осложнении ВЗК, как тромбозы нижних конечностей, мезентериальных вен, портальной и селезеночной вены. Оптимален мультидисциплинарный индивидуальный подход к каждому пациенту, особенно при госпитализации в период обострения со взвешенной оценкой риска тромбоэмболии и риска усиления кишечного кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии. Следует руководствоваться предложенными рекомендациями и своевременно назначать антикоагулянтную терапию, корректировать базисную терапию для скорейшего устранения факта обострения ВЗК.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов..

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Alkim H., Koksal A. R., Boga S. et al. Etiopathogenesis, prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017. Vol. 23, № 6. P. 501–510. <https://doi.org/10.1177/1076029616632906>.
2. Bernstein C. N., Blanchard J. F., Houston D. S., Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // *Thromb Haemost*. 2001. Vol. 85. P. 430–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11307809>.

3. Olivera I P. A., Zuily S., Kotze P. G. et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 18, № 12. P. 857–873. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8>.
4. Kappelman M. D., Horvath-Puho E., Sandler R. S. et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 7. P. 937–43. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228585>.
5. Лищинская А. А., Князев О. В., Каграманова А. В. и др. Частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94, № 2. С. 172–179. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201367>.
6. Isene R., Bernklev T., Høie O. et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis. P. results from a prospective, population-based European inception cohort // *Scand J Gastroenterol*. 2015. Vol. 50. P. 300–5. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.991752>.
7. Vegh Z., Kurti Z., Gonczi L. et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease // *Scand J Gastroenterol*. 2015. Vol. 50. P. 306–11. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1140807>.
8. Weng M. T., Park S. H., Matsuoka K. et al. Incidence and risk factor analysis of thromboembolic events in East Asian patients with inflammatory bowel disease, a multinational collaborative study // *Inflamm Bowel Dis*. 2018. Vol. 24. P. 1791–800. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy058>.
9. McCurdy J. D., Israel A., Hasan M. et al. Clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2019. Vol. 49, № 12. P. 1493–1501. <https://doi.org/10.1111/apt.15286>.
10. Sarlos P., Szemes K., Hegyi P. et al. Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: A meta-analysis // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018. Vol. 12, № 4. P. 489–498. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx162>.
11. Nguyen G. C., Bernstein C. N., Bitton A. et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. 835–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.042>.

References

1. Alkim H., Koksak A. R., Boga S. et al. Etiopathogenesis, prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(6):501–510. <https://doi.org/10.1177/1076029616632906>.
2. Bernstein C. N., Blanchard J. F., Houston D. S., Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85:430–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11307809>.
3. Olivera I P. A., Zuily S., Kotze P. G. et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):857–873. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8>.
4. Kappelman M. D., Horvath-Puho E., Sandler R. S. et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011;60(7):937–43. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228585>.
5. Lishchinskaya A. A., Knyazev O. V., Kagramanova A. V. et al. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Ter. Arkh*. 2022;94(2):172–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201367>.
6. Isene R., Bernklev T., Høie O. et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:300–5. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.991752>.
7. Vegh Z., Kurti Z., Gonczi L. et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:306–11. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1140807>.
8. Weng M. T., Park S. H., Matsuoka K. et al. Incidence and risk factor analysis of thromboembolic events in East Asian patients with inflammatory bowel disease, a multinational collaborative study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1791–800. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy058>.
9. McCurdy J. D., Israel A., Hasan M. et al. Clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(12):1493–1501. <https://doi.org/10.1111/apt.15286>.
10. Sarlos P., Szemes K., Hegyi P. et al. Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(4):489–498. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx162>.
11. Nguyen G. C., Bernstein C. N., Bitton A. et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146:835–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.042>.

Информация об авторах

Барышева Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института им. А. П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Россия), заведующая нефрологическим отделением, Республиканская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Россия), hosptherapy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>; **Голубева Анна Михайловна**, гастроэнтеролог нефрологического отделения, Республиканская больница им. В. А. Баранова (Петрозаводск, Россия), harloev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8073-9703>.

Information about authors

Olga Yu. Barysheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy from Medical Institute named after A. P. Zilber, Petrozavodsk State University (Petrozavodsk, Russia), Head of Nephrology Department Republic hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russia), hosptherapy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>; **Anna M. Golubeva**, Gastroenterologist of Nephrology Department Republic hospital named after V. A. Baranov (Petrozavodsk, Russia), harloev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8073-9703>.



Обзоры литературы
УДК 616-008.9-02 : [616.37-002 + 616.34].019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А. Н. ШИШКИН

Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 13.08.2024; одобрена после рецензирования 23.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

В статье представлены данные о патогенезе возникновения дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме. Описаны клинические и патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции. Отдельные виды бактерий микробиоты кишечника могут рассматриваться как предикторы развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, альбуминурия, микробиота

Для цитирования: Шишкин А. Н. Роль эндотелиальной дисфункции и кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(3):81–89. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>.

* **Автор для переписки:** Александр Николаевич Шишкин, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9. E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.

Clinical Cases

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT METABOLIC SYNDROME

ALEXANDER N. SHISHKIN

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 13.08.2024; approved after reviewing 23.09.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

In the article the data is about the pathogenesis of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. The clinical picture and pathogenic particularities are described. According to recent studies the role of gut microbiota in the development of metabolic syndrome is not in doubt. Specific bacteria species can be considered as predictors of the metabolic syndrome presence.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, albuminuria, microbiota

For citation: Shishkin A. N. Role of endothelial dysfunction and intestinal microbiota in the development metabolic syndrome. *New St. Petersburg Medical Records.* 2024;103(3):81–89. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-81-89>.

* **Corresponding author:** Alexandr N. Shishkin, Saint-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia. E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Метаболический синдром (МС) — основа развития инсулиннезависимого сахарного диабета, а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые на сегодня являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира [1]. Считают, что МС значительно увеличивает опасность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и риск смерти от них, а также повышает риск развития сахарного диабета [2, 3]. Установлено, что в таких странах, как Оман (25%), Иран (43%), Турция (40%) частота его среди женщин выше, чем среди мужчин (20, 25 и 28% соответственно). Однако в начале нынешнего столетия выяснилось, что МС среди

женщин растет более быстрыми темпами, чем среди мужчин.

Развитию МС способствуют как немодифицируемые (генетические, демографические — пол, возраст), так и модифицируемые (гиподинамия, употребление большого количества жирной пищи, стрессы, алкоголь, курение) факторы [4].

В последние годы понятие «МС» все время расширяется. В него теперь включают не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемию, микроальбуминурию, гипертрофию миокарда, повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повы-

шение концентрации некоторых реагентов острофазного ответа, активности ингибиторов активатора плазминогена, гиперандрогенизм и аномалии продукции некоторых регуляторных пептидов адипоцитарного происхождения (липокинов), а также дисфункцию эндотелия со снижением продукции окиси азота (NO) [4, 5].

Среди основных патогенетических механизмов МС наибольший интерес вызывает связь инсулинорезистентности с хроническим системным воспалением (ХСВ) и эндотелиальной дисфункцией. Разработано немало способов воздействия на данные механизмы, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [6, 7, 8].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. С момента открытия в 1980 г. того, что ацетилхолину требуется присутствие эндотелиальных клеток для осуществления вазодилатации, осознание важности слоя эндотелиальных клеток постоянно возрастало [9].

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которую условно называют самой большой «эндокринной железой» человека [10, 11].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов, с гипергликемией. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [12].

В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы [13].

Поскольку дисфункция эндотелия (ДЭ) связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [14, 15].

Тромбофилическая форма ДЭ обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся: фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), тромбоксан А₂, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся оксид азота (NO), PGI₂, экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбиногенез, активируют фибринолиз, и, тем самым, определяют тромборезистентность [16].

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждении сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете и опухолевых заболеваниях [17].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На луминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-2). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии Р- и Е-селектинов осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов (ролинг), а ICAM-1 и VCAM-2, взаимодействуя соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [18].

Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неоангиогенеза, процесса, в котором выделяют следующие стадии: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор

роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям [19].

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма.

К эндотелиальным факторам дилатации относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин, простагландин I₂, монооксид азота (NO), натрийуретический пептид С-типа, адреномедулин, анадамид, АТФ, АДФ, кинины. К факторам констрикции — эндотелин-1, тромбоксан А₂, простагландин H₂, 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота, ангиотензин II и другие факторы [20].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в однотипных сосудах разных регионов [21].

Важным направлением в изучении эндотелия явилось открытие оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы. Это открыло новое направление клинических и фундаментальных исследований об участии эндотелия в патогенезе АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. NO является основным мощным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения [22].

Были открыты еще несколько сосудорасширяющих субстанций. Выделение эндотелиального фактора гиперполяризации (EDHF) вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. Сосудорасширяющее действие эндотелиального гиперполяризующего фактора стимулируется брадикинином, ацетилхолином и многими другими веществами, которые стимулируют образование в эндотелии не только оксида азота, но и EDHF. EDHF образуется преимущественно в сосудах резистивного типа и в значительно меньших количествах — в более крупных артериях [23]. Предполагается, что NO имеет значение главным образом в артериях; в артериолах диаметром более 100 мкм NO и EDHF имеют равное значение, а в артериолах менее 100 мкм основным вазодилататором считается EDHF [24].

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди

сосудов принадлежит РААС. Главным фактором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента. Видимо, этот фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Вазоконстрикцию и пролиферацию АТ II осуществляет через так называемый 1-й тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [25].

Еще одним изученным вазоконстриктором является тромбоксан-Ф₂, который является метаболитом арахидоновой кислоты. Основным источником тромбоксана А₂ являются тромбоциты, однако его небольшое количество образуется в эндотелии. Сокращение гладкомышечных клеток при стимуляции ТР связано с уменьшением активности аденилатциклазы и повышением содержания внутриклеточного кальция [26].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [27].

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Эндотелиальная дисфункция, таким образом, воспринимается как проявление прогрессирования атеросклеротического процесса. В последние годы считается, что инсулинорезистентность является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, таким как гипертензия, ожирение, СД, дислипидемия и НТГ. Однако точный механизм, посредством чего ИР ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Сформулирована концепция общего сосудистого риска, которая рассматривает атеросклероз с точки зрения прогностического значения процессов, происходящих в сосудистой стенке [28].

Вследствие этого нельзя рассматривать метаболический синдром без эндотелиальной дисфункции. В настоящее время существует две точки зрения на причину эндотелиопатии при метаболическом синдроме. Странники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т. е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР — гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы

перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При артериальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности (ИР) и связанных с ней состояний. Действительно, для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиваться ИР [29]. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия.

Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь прогностическое значение. Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными авторами, в том числе и у больных с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами.

В одном из таких исследований, проводимых в США, было показано, что женщины с избыточной массой тела и ожирением, и наличием хотя бы одного фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеют эндотелиальную дисфункцию. Диагностика дисфункции эндотелия в этом исследовании проводилась с помощью теста с реактивной гиперемией на плечевой артерии, определялся С-реактивный белок как маркер эндотелиальной дисфункции, и проводился тредмил-тест, показатели которого, в частности пик VO_2 , оказались наиболее коррелируемыми со степенью эндотелиальной дисфункции [30].

Другое ретроспективное исследование показало связь между индексом массы тела и физической активностью у пациентов с ожирением с риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в зарубежной литературе активно обсуждаются накопленные сведения относительно роли инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), который играет неотъемлемую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [31].

В литературе активно обсуждается вопрос и о роли альбуминурии как о проявлении эндотелиальной дисфункции [32]. Альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В различных исследованиях было показано, что альбуминурия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых и других причин смертности при сахарном диабете, артериальной гипертензии [33].

Эксперты ВОЗ рекомендовали ежегодно определять экскрецию альбумина с мочой у больных СД 1 типа старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2 типа не старше 70 лет.

Наиболее значимыми причинами, обуславливающими нарушение экскреции белка с мочой, являются АГ и СД. Именно эти заболевания наиболее опасны для поражения почек как органов-мишеней. Кроме того, альбуминурия ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска – ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка, повышением С-реактивного протеина, дислипидемией. Из немодифицируемых факторов риска альбуминурии следует назвать мужской пол и пожилой возраст [34].

В отдельных работах показано, что альбуминурия в сочетании с метаболическим синдромом у женщин являются более мощным предиктором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем каждый из факторов по отдельности [35]. В этом исследовании авторы сделали вывод о том, что ранний скрининг альбуминурии у женщин старше 40 лет может выявлять группы пациенток с наиболее высоким риском смерти от сердечно-сосудистых катастроф, не считая выявления факторов риска самого метаболического синдрома.

В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа было выявлено, что альбуминурия является наиболее показательным предсказывающим фактором развития сердечно-сосудистой патологии у данной группы больных [36].

Новый аспект эндотелиальной функции обнаруживается при исследовании эндотелиальных клеток предшественников, которые являются изначально клетками красного костного мозга, имеют способность созревать до эндотелиальных клеток и несут физиологическую роль в восстановлении повреждений эндотелия.

Разработано немало способов воздействия на данные механизмы, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется роли кишечной

микробиоты в патогенезе метаболических нарушений всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [37].

При нарушении состава кишечной микробиоты, развитии дисбиоза, происходит избыточное образование и поступление в кровотоки эндотоксина, представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Доказано, что именно избыток эндотоксина приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, развитие эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, гиперинсулинизма, атерогенеза, служащими основой для прогрессирования метаболического синдрома [38, 39]. Понимание данных процессов в совокупности с полученными в результате современных исследований микробиоты данными позволит сделать выводы о возможности коррекции течения МС путем воздействия на дисбиоз кишечника.

Микробы (бактерии, археи, грибы, вирусы), колонизирующие кишечник человека, составляют комплексную экосистему. Существуют доказательства, подтверждающие их большое разнообразие во всем желудочно-кишечном тракте. Каждый индивид обладает уникальным набором микроорганизмов, который сильно зависит от ряда факторов: этническая принадлежность, возраст, окружающая среда, диета [40].

Среди всего разнообразия выделяют 7 типов: фирмикуты, бактероиды, актинобактерии, протеобактерии, цианобактерии, веррукобактерии, фузобактерии. Фирмикуты и бактероиды (*bacteroidetes*) представлены наибольшим видовым разнообразием и составляют 90% от общего числа всех представителей кишечной микробиоты [41, 42]. Среди данных типов немало представителей грамотрицательной флоры, являющихся главным источником липополисахарида, представляющего собой компонент наружной стенки наружной мембраны клеточной стенки [41]. Именно он запускает цепочку реакций, которая приводит к экспрессии генов различных цитокинов, NO-синтазы и других молекул, определяющих воспалительный ответ клетки. Происходит запуск клеточных функций, обеспечивающих фагоцитоз, антигенную презентацию, синтез NO и свободных форм кислорода, синтез медиаторов воспаления. Кроме того, запускаются гены цитокинов IL-12, 23, 27, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов 1-го типа [42]. Таким образом, формируется системный воспалительный ответ под влиянием избытка именно грамотрицательной микробиоты кишечника, что вносит вклад в развитие и прогрессирование каждого из компонентов метаболического синдрома.

Говоря об ожирении как о процессе, играющем ключевую роль в развитии метаболического син-

дрома и целого ряда нозологий, стоит помнить об этиологии ожирения как о сочетании внешних и внутренних факторов, способствующих накоплению жировой ткани. Среди внутренних факторов в последние годы все больше внимания заслуживает микробиота кишечника, оценивается роль изменений ее состава как первостепенного пускового фактора развития метаболического синдрома [43, 44].

В экспериментах было продемонстрировано, что после восьминедельной диеты с высоким содержанием жиров у мышей с микробиотой в отличие от стерильных собратьев отмечался больший набор веса, накопление триглицеридов в адипоцитах, более активное всасывание моносахаридов из кишечника и усиленное окисление жирных кислот в мышцах и печени [63]. Также на мышах было доказано, что микроорганизмы кишечника способны усиливать анаболические процессы независимо от той или иной диеты [45].

По современным представлениям абсолютное большинство в составе микробиоты человека занимают микроорганизмы, относящиеся к двум крупным — бактероидам и фирмикутам, каждое состоит из множества родов. Говоря о составе микробиоты кишечника при ожирении применительно к человеку, у пациентов с избыточной массой тела было выявлено увеличение числа фирмикутов при снижении числа бактероидов [46]. При этом снижение массы тела не менее чем на 6% приводило к увеличению числа бактероидов. В ряде исследований рассматривался такой вероятный маркер дисбиоза при ожирении и МС, как соотношение самых больших по представительству филов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) [47]. Аналогичные изменения состава микробиоты были получены в одном из последних исследований с участием групп женщин с ожирением и с метаболическим синдромом: в сравнении с контрольной группой отмечено большее количество фирмикутов при меньшем количестве бактероидов и актинобактерий [48]. Однако в других исследованиях были получены иные результаты среди пациентов с ожирением: уменьшение числа фирмикутов при увеличении числа бактероидов [68], а также увеличение числа актинобактерий при снижении числа бактероидов и при неизменном количестве фирмикутов, что подтверждает неоднозначность изменений типового состава микробиоты при ожирении [49, 50].

Что касается отдельных представителей микробиоты кишечника, то проведено немало исследований, подтверждающих рост условно-патогенных микроорганизмов среди людей с избыточной массой тела или ожирением. Так, например, было обнаружено избыточное содержание *Staphylococcus aureus* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (протеобактерии) в образцах кала среди беременных женщин, страдающих ожирением, и среди

детей с избыточной массой тела [51, 52, 53]. Также N. Fei и L. Zhao (2013) описали значительный рост числа бактерий рода *Enterobacter* (протеобактерии) у китайцев с ожирением, гипертензией и гипергликемией. Более того, в дальнейшем среди похудевших на фоне 23-недельной диеты в рамках исследования отмечалось значительное снижение числа бактерий *Enterobacter* [54].

Нельзя не отметить и роль *Faecalibacterium prausnitzii*, низкое содержание которой коррелирует с хроническим неспецифическим воспалением, проявлениями метаболического синдрома [55, 56]. Данная бактерия обладает противовоспалительными свойствами и укрепляет кишечный барьер, таким образом, предотвращая развитие эндотоксинемии. В ряде метаанализов отмечена обратная связь между индексом массы тела и количеством *F. prausnitzii*, что подтверждает роль данной бактерии как индикатора хорошего метаболизма при ее достаточном количестве, или же индикатора риска развития ожирения при снижении ее числа [57].

Многие авторы подчеркивают неоднозначность изменений типового состава кишечной микробиоты при ожирении, что ставит под сомнение возможность оценить вклад целых типов бактерий в накоплении жира и заставляет задуматься о роли именно отдельных видов и их метаболитов, либо о необходимости дальнейших исследований типового состава микробиоты кишечника [58].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным состояниям. Важным звеном в патогенезе развития и поддержания метаболических нарушений может быть состояние микробиома кишечника. Учитывая роль микробиоты толстого кишечника также в нарушениях функции эндотелия, дальнейшее изучение этой проблемы позволит уточнить клинические особенности, оценить взаимосвязь этих процессов и позволит разработать новые терапевтические подходы к лечению.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов..

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 1. Критерии, эпидемиология, этиология // Вестник СПбГУ. 2007. Серия 11, вып. 1. С. 13–16.
2. Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis // Preventive Medicine Reports. 2017. Vol. 7. P. 211–215.
3. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 179–184.
4. Dunstan D. W., Zimmet P. Z., Welborn T. A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 829–34.
5. Proença I. M., Allegretti J. R., Bernardo W. M. et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials // Nutrition Research. 2020. Vol. 83. P. 1–14.
6. Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 4. С. 311–325.
7. International Diabetes Federation. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide // Backgrounder I. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P. 1–7. [7 screens, 2 June 2005]. URL: http://www.saegre.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/junio2005/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed: 20.08.24).
8. Шишкин А. Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиции доказательной медицины // Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости. 2008. Т. 3. С. 16–19.
9. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Строев Ю. И. Понятие о метаболическом синдроме // Патофизиология. Т. II. Патохимия. Патофизиология эндокринной системы и метаболизма. 3-е изд. СПб., 2007.
10. Иванова О. В., Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы – 1) // Тер. Архив. 1997. Т. 6. С. 75–78.
11. Adams M. R., Robinson J., McCredie R. et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. Vol. 32, № 1. P. 123–127.
12. Cai H., Harrison D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress // Circ. Res. 2000. Vol. 87. P. 840–844.
13. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / под ред. чл.- корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
14. Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Меншутина М. А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 28–42.
15. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. С. 4–38.
16. Britten M. B., Zeiher A. M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options // J Intern Med. 1999. Vol. 245, № 4. P. 315–321.
17. Шишкин А. Н., Князева А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21, № 3(83). С. 4–11. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11>.
18. Noguera A., Busquets X., Sauleda J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease // Am J Crit Care Med. 1998. Vol. 158, № 5. P. 1664–1668.
19. Marie I., Beny J. L. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis // J Invest Dermatol. 2002. Vol. 119, № 6. P. 1379–1385.

20. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С. Проблемы оксида азота и цикличности в **биологии** и медицине // Успехи современной биологии. 2005. № 1. С. 41–65.
21. Bruno R. M., Reesink K. D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017. № 27. P. 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.004>.
22. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб, 2003. С. 4–39.
23. Paloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // Am J Cardiol. 2004. Vol. 93, № 7. P. 933–935.
24. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // ПМЖ. 2001. Т. 9, № 2. С. 88.
25. Lippincott M. F., Carlow A., Desai A. et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease // The Am Coll of Cardiol. 2008. Vol. 102, issue 3. P. 348–52.
26. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // Circulation. 2006. 113. P. 499–506.
27. Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. V. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS) // Am Heart J. 2008. Vol. 156. P. 405–410.
28. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders // Circ Res. 2021. Vol. 128, № 1. P. 136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
29. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31, Suppl. 1, P. S12–S54.
30. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women // Circulation. 2006. Vol. 113. P. 499–506.
31. Ravera M., Ratto E., Vettoretti S. et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension // J Nephrol. 2002. Vol. 15. P. 519–524.
32. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications // Am J Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 973–995.
33. Van den Beld A. W., Bots M. L., Janssen J. A. et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men // Am J Epidemiol. 2003. Vol. 157. P. 25–31.
34. Jassal S.K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study) // Am J Cardiol. 2008. Vol. 101. P. 1275–1280.
35. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk // Am J Hipertens. 2004. Vol. 17. P. 986–93.
36. Гриневич В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003. № 3. С. 13–20.
37. Cani P. D., Delzenne N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism // Current Pharmaceutical Design. 2009. Vol. 15, № 13. P. 1546–1558.
38. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the Microbiota // Gastroenterology. 2009. Vol. 136, Issue 5. P. 1476–1483.
39. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota. P. new horizons in obesity treatment // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009. Vol. 53, № 2. P. 139–144.
40. Hugon, P., Lagier, J. C., Colson P. et al. Repertoire of human gut microbes // Microb. Pathog. 2017. Vol. 106. P. 103–112.
41. Callaway E. Microbiome privacy risk // Nature. 2015. Vol. 521. P. 136.
42. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature. 2012. Vol. 486, Issue 7402. P. 222–227.
43. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders // Circ Res. 2021. Vol. 128, № 1. P. 136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
44. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308. P. 1635–1638.
45. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core // Environ. Microbiol. 2009. Vol. 11, Issue 11. P. 2574–2584.
46. Simbirtsev A. S., Gromov A. Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines // Cytokines and Inflammation. 2005. Vol. 4, Issue 1. P. 310–318.
47. Pircalabioru G. G., Ilie I., Oprea L. et al. Microbiome, mycobiome and related metabolites alterations in patients with metabolic syndrome – a pilot study // Metabolites. 2022. Vol. 12, № 3. P. 218. <https://doi.org/10.3390/metabo12030218>.
48. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. Vol. 102, Issue 31. P. 11070–11075.
49. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Human gut microbes associated with obesity // Nature. 2006. Vol. 444, Issue 7122. P. 1022–1023.
50. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A. et al. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 438.
51. Magne F., Gotteland M., Gauthier L. et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? // Nutrients. 2020. Vol. 12. № 5. P. 1474.
52. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // Obesity (Silver Spring). 2010. Vol. 18. P. 190–195.
53. Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women // Br J Nutr. 2010. Vol. 104, Issue 1. P. 83–92.
54. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice // The ISME Journal. 2013. Vol. 7, Issue 4. P. 880–884.
55. Remely M., Hippe B., Geretschlaeger I. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia after fasting: a pilot study // Wien Klin Wochenschr. 2015. Vol. 127, Issue 9–10. P. 394–398.
56. Zupancic M. L., Cantarel B. L., Liu Z. et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7, Issue 8. P. e43052.
57. Verdum F. J., Fuentes S., de Jonge C. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21, Issue 12. P. 607–615.
58. Ивашкин В. Т., Медведев О. С., Полуэктова Е. А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. № 2 (32). С. 19–34.

References

1. Stroyev Yu. L., Tsoy M. V., Churilov L. P., Shishk'in A. N. Classic and Modern Concepts of the Metabolic Syndrome. Part 1. Criteria, Epidemiology, Etiology. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2007;11(1):13–16. (In Russ.).
2. Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W. et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2017;7:211–215.
3. Lemieux I., Pascot A., Couillard C. et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179–184.
4. Dunstan D. W., Zimmet P. Z., Welborn T. A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829–34.
5. Proença I. M., Allegretti J. R., Bernardo W. M. et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutrition Research*. 2020;83:1–14.
6. Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Mel'nichenko G. A. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>.
7. International Diabetes Federation. Promoting diabetes care, prevention and cure worldwide. Backgrounder I. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome: 1–7. [7 screens, 2 June 2005]. URL: http://www.saegre.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/junio2005/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed: 20.08.24).
8. Shishkin A. N. Modern strategy of therapy of endothelial dysfunction from the position of evidence-based medicine. *Novye St. Petersburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2008;3:16–19. (In Russ.).
9. Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Stroyev Y. I. The concept of metabolic syndrome. Pathophysiology. Vol. II. Pathochemistry. Pathophysiology of the endocrine system and metabolism. 3rd ed. St. Petersburg, 2007. (In Russ.).
10. Ivanova O. V., Soboleva G. N., Karpov Y. A. Endothelial dysfunction – an important stage in the development of atherosclerotic vascular lesions (literature review – 1) *Ter. Archiv*. 1997;6:75–78. (In Russ.).
11. Adams M. R., Robinson J., McCredie R. et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;32(1):123–127.
12. Cai H., Harrison D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ. Res*. 2000;87:840–844.
13. Roitberg G. E. Metabolic syndrome / eds by corr. member of RAMS G. E. Roitberg. M., MED-press-inform, 2007. 224 p. (In Russ.).
14. Panina I. Yu., Rumyantsev A. Sh., Menshutina M. A. et al. Features of endothelial function in chronic kidney disease. Literature review and own data. *Nephrology*. 2007;11(4):28–42. (In Russ.).
15. Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Physiology and pathophysiology of endothelium. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacologic correction / eds by N. N. Petrishchev. St. Petersburg, Publishing house of St. Petersburg State Medical University, 2003. P. 4–38. (In Russ.).
16. Britten M. B., Zeiher A. M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med*. 1999;245(4):315–321.
17. Shishkin A. N., Kniazeva A. I. Endothelial dysfunction in patients with obesity. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2022;21(3):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-3-4-11>.
18. Noguera A., Busquets X., Sauleda J. et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*. 1998;158(5):1664–1668.
19. Marie I., Beny J. L. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1379–1385.
20. Reutov V. P., Sorokina E. G., Kositzyn N. S. Problems of nitric oxide and cyclic recurrence in biology and medicine. *Adv. Current Biol*. 2005;(1):41–65. (In Russ.).
21. Bruno R. M., Reesink K. D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;(27):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.004>.
22. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction / eds by N. N. Petrishchev. SPb, 2003. P. 4–39. (In Russ.).
23. Paloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):933–935.
24. Shestakova M. V. Endothelial dysfunction – cause or consequence of metabolic syndrome? *RMZH*. 2001;9(2):88. (In Russ.).
25. Lippincott M. F., Carlow A., Desai A. et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *The Am Coll of Cardiol*. 2008;102(iss.3):348–52.
26. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499–506.
27. Suzuki T., Hirata K., Elkind M. S. V. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS). *Am Heart J*. 2008;156:405–410.
28. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
29. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl. 1):S12–S54.
30. Li T. Y., Rana J. S., Manson J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006;113:499–506.
31. Ravera M., Ratto E., Vettoretti S. et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol*. 2002;15:519–524.
32. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:973–995.
33. Van den Beld A. W., Bots M. L., Janssen J. A. et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol*. 2003;157:25–31.
34. Jassal S.K., Langenberg C., von Muhlen D., Bergstrom J., Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2008;101:1275–1280.
35. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hipertens*. 2004;17:986–93.
36. Grinevich V. B., Zakharchenko M. M. Modern ideas about the importance of human intestinal microbiocenosis and ways of correction of its disorders. *Novye Sankt-Petersburgskie Vrachebnye Vedomosti*. 2003;(3):13–20. (In Russ.).
37. Cani P. D., Delzenne N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15(13):1546–1558.
38. Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the Microbiota. *Gastroenterology*. 2009;136(Iss.5):1476–1483.
39. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):139–144.
40. Hugon, P., Lagier, J. C., Colson P. et al. Repertoire of human gut microbes. *Microb. Pathog*. 2017;106:103–112.

41. Callaway E. Microbiome privacy risk. *Nature*. 2015;521:136.
42. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227.
43. Zhao S., Kusminski C. M., Scherer P. E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136–149. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.314458>.
44. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–1638.
45. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ. Microbiol*. 2009;11(11):2574–2584.
46. Simbirtsev A. S., Gromov A. Y. Functional polymorphism gene regulatory cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2005;4(1):310–318.
47. Pircalabioru G. G., Ilie I., Oprea L. et al. Microbiome, mycobiome and related metabolites alterations in patients with metabolic syndrome – a pilot study. *Metabolites*. 2022;12(3):218. <https://doi.org/10.3390/metabo12030218>.
48. Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070–11075.
49. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023.
50. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A. et al. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:438.
51. Magne F., Gotteland M., Gauthier L. et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474.
52. Schwiertz A., Taras D., Schafer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:190–195.
53. Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010;104(1):83–92.
54. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME Journal*. 2013;7(4):880–884.
55. Remely M., Hippe B., Geretschlaeger I. et al. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(9–10):394–398.
56. Zupancic M. L., Cantarel B. L., Liu Z. et al. Analysis of the gut microbiota in the old order Amish and its relation to the metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(8):e43052.
57. Verdum F. J., Fuentes S., de Jonge C. et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):607–615.
58. Ivashkin V. T., Medvedev O. S., Poluektova E. A. et al. Direct and indirect methods of studying human microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;2(32):19–34. (In Russ.).

Информация об авторах

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.

Information about authors

Alexandr N. Shishkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>.



Клинические случаи

УДК 616.127 : 615.277.3-06 : 612.119-089.843

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>

ЦИКЛОФOSFAMИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНОЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В. А. ШУРАКОВА¹, А. Н. КУЛИКОВ¹, А. Г. КУЧЕР¹,
И. Ю. ПАНИНА¹, А. Ю. ПОЛУШИН¹, Ю. Р. ЗАЛЯЛОВ¹,
Е. И. ЛОПАТИНА¹, А. А. ЦЫНЧЕНКО¹

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. 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

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему. Несмотря на значительные успехи в лечении, РС остается серьезной проблемой здравоохранения, требующей разработки новых терапевтических подходов. Высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является одним из перспективных методов лечения РС, показывающим долгосрочный эффект. Однако проведение ВИСТ-ауто-ТГСК сопровождается риском развития кардиотоксичности, что значительно ограничивает ее применение и требует пристального внимания.

В данной статье представлен успешно разрешившийся случай токсической кардиомиопатии, вызванной ВИСТ-ауто-ТГСК у молодой женщины с рассеянным склерозом без кардиоваскулярной патологии в анамнезе.

Цель статьи — привлечь внимание к проблеме кардиотоксичности ВИСТ-ауто-ТГСК при лечении РС, подчеркнуть необходимость разработки новых стратегий для снижения этого риска и повышения безопасности метода. В статье будут рассмотрены механизмы кардиотоксичности, вызванные компонентами ВИСТ, клинические проявления и методы диагностики сердечных осложнений.

Ключевые слова: циклофосфамид, кардиомиопатия, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, высокочувствительный тропонин, NT-proBNP, эхокардиография

Для цитирования: Шуракова В. А., Куликов А. Н., Кучер А. Г., Панина И. Ю., Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р.

Клинический случай циклофосфамид-ассоциированной кардиомиопатии, как осложнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;103(3):90–98. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>.

* **Автор для переписки:** Вера Андреевна Шуракова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>.

Clinical Cases

CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED CARDIOMYOPATHY AS A COMPLICATION OF AUTOLOGICAL HEMAPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS

VERA A. SHURAKOVA¹, ALEXANDER N. KULIKOV¹,
ANATOLY G. KUCHER¹, IRINA YU. PANINA¹,
ALEXEY YU. POLUSHIN¹, YURI R. ZALYALOV¹,
EVGENIYA I. LOPATINA¹, ALEXANDER A. TSYNCHENKO¹

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system. Despite significant advances in treatment, MS remains a serious health problem requiring the development of new therapeutic approaches. High-dose immunosuppressive therapy (HIST) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is one of the promising methods of treating MS, showing a long-term effect. However, the implementation of HIST-auto-HSCT is accompanied by a risk of cardiotoxicity, which significantly limits its use and requires close attention. This article presents a successfully resolved case of toxic cardiomyopathy, caused by HIST-auto-HSCT in a woman without a history of cardiovascular pathology.

The purpose of the article is to draw attention to the problem of cardiotoxicity of HIST-auto-HSCT in the treatment of MS, to emphasize the need to develop new strategies to reduce this risk and improve the safety of the method. The article will consider the mechanisms of cardiotoxicity caused by the components of HIST, as well as risk factors, clinical manifestations and diagnostic methods of cardiac complications.

Keywords: cyclophosphamide, cardiomyopathy, cardiotoxicity, heart failure, high-sensitivity troponin, NT-proBNP, echocardiography

For citation: Shurakova V. A., Kulikov A. N., Kucher A. G., Panina I. Yu., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy as a complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis. *New St. Petersburg Medical Records.* 2024;103(3):90–98. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-90-98>.

* **Corresponding author:** Vera A. Shurakova, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Введение

Высокодозная иммуносупрессивная терапия (ВИСТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является перспективным методом лечения рассеянного склероза, с помощью которого достигается длительная ремиссия заболевания. Широкое применение данного метода ограничивается риском развития побочных эффектов, в том числе кардиотоксичности за счет применения циклофосфамида, используемого в режимах мобилизации и кондиционирования. Он сам и его метаболиты вызывают апоптоз кардиомиоцитов за счет уменьшения доступной энергии, увеличения количества активных форм кислорода и усиления воспаления, что приводит к развитию ишемии миокарда, кардиомиопатии и сердечной недостаточности [1]. Современные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии подчеркивают важность ранней диагностики доклинической дисфункции миокарда с помощью 2D/3D эхокардиографии и оценки сердечных биомаркеров [2, 3, 4]. Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие скорректировать дозу препарата и предотвратить развитие летального исхода до начала химиотерапии, а проведение лабораторных и инструментальных исследований с целью выявления субклинической кардиотоксичности рутинно не применяется в клинической практике.

Данная статья призвана привлечь внимание к проблеме кардиотоксичности при назначении циклофосфамида и подчеркнуть необходимость индивидуального подхода в диагностике, терапии и разработке новых стратегий для снижения риска развития сердечных осложнений.

Описание клинического случая

Больная Е., 37 лет, поступила планово 15 мая 2023 г. в отделение научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России с целью проведения ВИСТ и ауто-ТГСК.

При поступлении предъявляла жалобы на эпизоды онемения левой половины лица, возникающее и усиливающееся на фоне стресса, общую слабость и быструю утомляемость. Жалоб на повышение артериального давления, боли ангинозного характера, ощущения перебоев в работе сердца, учащенного или неритмичного сердцебиения, одышки, отеков не было.

Из анамнеза известно о рецидивирующе-ремиттирующем типе рассеянного склероза, EDSS 1,0 баллов (согласно критериям McDonald от 2017 г.), дебютировавшего с марта 2021 г. с онемения левой половины лица на фоне стресса и переутомления.

По данным МРТ головного мозга с контрастированием — множественные очаги демиелинизации с накоплением контрастного вещества в височно-затылочной области слева. Получала пульс-терапию ГКС с положительным эффектом. За период течения заболевания отмечались повторные клинические и рентгенологические обострения (февраль 2022 г., сентябрь 2022 г., март 2023 г.). От терапии ПИТРС категорически отказалась. Данных за наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе не было, регулярно проходила медицинские осмотры. Единственная беременность в 23 года (2009 г.), во время которой протеинурии, артериальной гипертензии, периферических отеков не было. Роды срочные, ребенок здоров. По данным ЭХО-КГ на амбулаторном этапе (май 2023 г.): камеры сердца не расширены, стенки не изменены, систолическая и диастолическая функции обоих желудочков не нарушены. При амбулаторном лабораторном исследовании патологических отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено.

В ходе активного расспроса по системам жалоб на боли в грудной клетке и за грудиной, одышку, сердцебиение не предъявляла.

Объективно: общее состояние удовлетвори-тельное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 23 ед. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета, обычной влажности. Температура тела нормальная. Периферические лимфатические узлы и щитовидная железа не увеличены. Отеков нет.

Сердечно-сосудистая система: пульс: 72 уд/мин ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения, не напряжен, стенка артерии вне пульсовой волны не пальпируется. Перкуторно — границы относительной и абсолютной тупости сердца не смещены. Тоны сердца громкие: I тон не изменен, II тон не изменен, шумов нет. АД 110/70 мм рт. ст., D=S.

Дыхательная система: грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в дыхании. ЧДД: 15 в мин, перкуторно: ясный легочный звук над симметричными участками легких, при аускультации над всей поверхностью легких везикулярное дыхание, побочных дыхательных шумов нет. SpO₂ = 98%.

Язык розовый, влажный, чистый. Живот правильной формы, не увеличен в объеме. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Выслушивается нормальная перистальтика. Шумов в проекции аорты, почечных артерий и чревного ствола не определяется. Почки не пальпируются, поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон.

Лабораторно: тропонин I высокочувствительный 2,4 нг/л, NT-proBNP 146,4 пг/мл, ХС общий

4,3 ммоль/л, ЛПВП 1,39 ммоль/л, ЛПОНП 0,5 ммоль/л, ЛПНП 2,41 ммоль/л, ТГ 1,08 ммоль/л, коэффициент атерогенности 2,1. Прочие лабораторные показатели (глюкоза, креатинин, общий белок, билирубин, трансаминазы, калий, натрий, хлор) также в пределах референсных значений, стандартные параметры коагуляции крови (протромбиновое время, АЧТВ, МНО, фибриноген) в пределах нормы.

В ходе дообследования установлены показания к проведению ВИСТ-ауто-ТГСК, с 25 мая 2023 г. начата стимуляция колониестимулирующим фактором в дозе 10 – 12 мг/сут (филграстим), 02 июня 2023 г. проведен сеанс афереза периферических гемопоэтических стволовых клеток: суммарно забрано и криоконсервировано $4,1 \cdot 10^6$ /кг CD 34+ -клеток.

С 08 июня 2023 г. начата высокодозная иммуносупрессивная терапия (Циклофосфамид суммарно 12000 мг на -5, -4, -3, -2 дни АТГСК соответственно, Флюдарабин 200 мг суммарно на -5, -4, -3, -2 дни АТГСК, АТГ (тимоглобулин) на -5, -4 дни АТГСК. Жалоб не предъявляла, при контроле лабораторных показателей на (-2) день ауто-ТГСК (11.06.23 г.) отмечалось повышение уровня NT-proBNP до 2428 пг/мл при нормальном уровне высокочувствительного тропонина I – 1,9 нг/л. С учетом тенденции к тахикардии (на фоне введения инфузионной терапии) даны В-адреноблокаторы – Метопролол 25 мг в сут, прочие физикальные данные без динамики.

13 июня 2023 г. выполнена ауто-ТГСК, перенесла удовлетворительно, при регистрации ЭКГ отмечено умеренное снижение вольтажа. 16 июня 2023 г. (+ 2 день ауто-ТГСК) отмечается ухудшение состояния в виде появления и нарастания одышки в покое, увеличения ЧДД до 25/мин, снижение SpO2 до 90%, АД 90/60 мм рт. ст. (лежа), ЧСС 100 уд/мин, аускультативно – тоны сердца равномерно приглушены, при этом I тон над верхушкой ослаблен, дополнительные тоны (в том числе патологический

S3) не определялись, шумов нет, при аускультации легких – дыхание жесткое, влажные мелкопузырчатые хрипы диффузно над всей поверхностью легких. Отмечены пастозность голеней, отечность мягких тканей лица и поясницы при сохраненной функции почек (уровень креатинина в норме). Лабораторно: отмечается нарастание уровня тропонина I высокочувствительного до 968 нг/л, уровня NT-proBNP до 12500 пг/мл. На ЭКГ – увеличение ЧСС до 100 уд/мин, снижение вольтажа ЭКГ, изменений процессов реполяризации нет (рис 1). По данным ЭХОКГ – снижение фракции выброса левого желудочка до 49%, появление бивентрикулярной диастолической дисфункции с признаками высокого давления наполнения (E/e' в динамике 5,49→9,17), признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (увеличение толщины межжелудочковой перегородки с 8 до 16 мм и задней стенки с 7 до 15 мм), утолщение стенки правого желудочка, появление жидкости в полости перикарда с толщиной слоя до 10 мм, без явлений тампонады сердца (рис. 2–3). По данным мультиспиральной компьютерной томографии – интерстициальные изменения над всеми легочными полями, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Сложилось представление о циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии, осложненной острой левожелудочковой сердечной недостаточностью Killip-3. Незамедлительно начата диуретическая терапия по контролем суточного баланса жидкости (петлевые диуретики – фуросемид в дозе 120 мг в сут непрерывно через инфузомат, калий-сберегающие диуретики – Спиринолактон 100 мг в сут), продолжена терапия В-блокаторами (метопролол 50 мг/сут), от терапии ингибиторами РААС и ингибиторами НГЛТ-2 было решено воздержаться в связи со склонностью к гипотонии. Дальнейшая динамика лабораторных показателей и данных эхокардиографии представлены на графике (рис. 4) и в табл. 1.

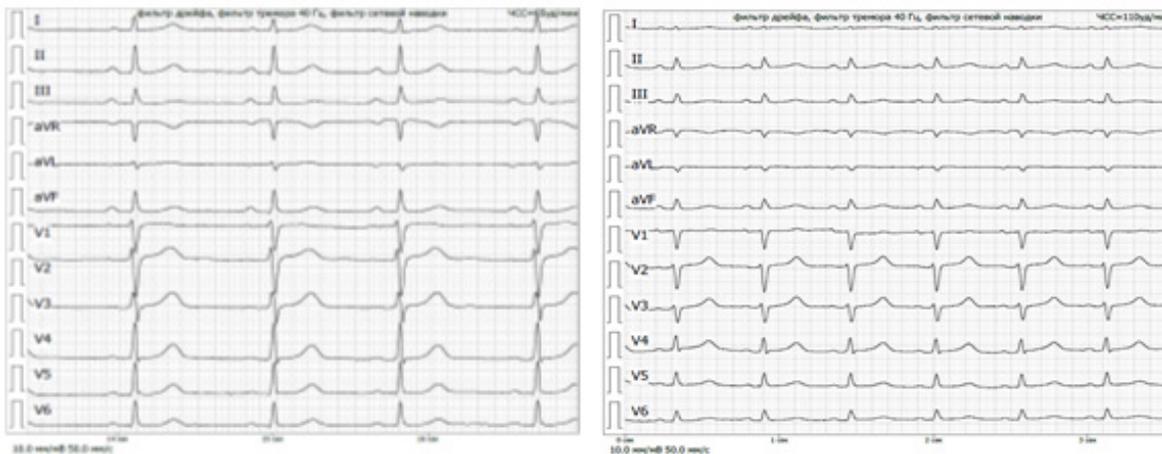


Рис. 1. ЭКГ до начала ВИСТ-ауто-ТГСК и на +2 день ауто-ТГСК
Fig. 1. ECG before the start of HIST-auto-HSCT and on day +2 of auto-HSCT



Рис. 2. Парастеральная проекция левого желудочка на +2 день ауто-ТГСК. Видны утолщенные стенки левого желудочка (ЛЖ) и полоска жидкости в полости перикарда. ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие
Fig. 2. Parasternal view of the left ventricle on day +2 of auto-HSCT. Thickened walls of the left ventricle (LV) and a streak of fluid in the pericardial cavity are visible. RV – right ventricle, LA – left atrium

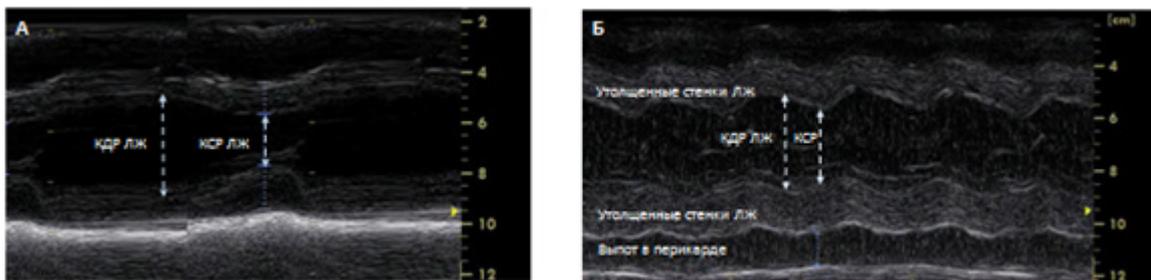


Рис. 3. Исследование левого желудочка в М-режиме исходно (А) и после появления клинических симптомов на +2 день ауто-ТГСК (Б). Отчетливо видны утолщенные стенки левого желудочка, выпот в перикарде, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) уменьшился в сравнении с исходным, конечно-систолический размер (КСР) увеличился, что привело к снижению фракции укорочения ЛЖ
Fig. 3. Study of the left ventricle in M-mode initially (A) and after the appearance of clinical symptoms on day +2 of auto-HSCT (B). There are clear signs of thickened walls of the left ventricle, pericardial effusion, left ventricular end-diastolic size (LVEDS) decreased compared to the baseline, end-systolic size (ESD) increased, which led to a decrease in the LV shortening fraction

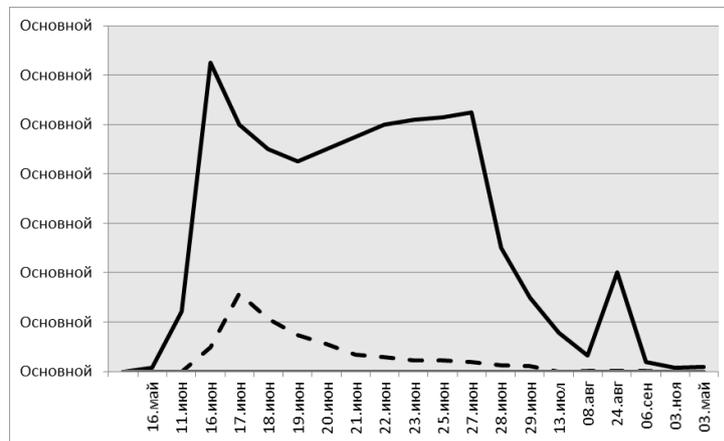


Рис. 4. Динамика уровня NT-proBNP – сплошная линия и тропонина I (высокочувствительного) – прерывистая линия
Fig. 4. Dynamics of the level of NT-proBNP – solid line and troponin I (highly sensitive) – dashed line

В процессе лечения удалось добиться активного диуреза с формированием отрицательного баланса жидкости. К 3-му дню активной диуретической терапии у пациентки практически полностью разрешилась одышка, уменьшились отеки. К лечению добавлены ингибиторы АПФ. Низкий вольтаж ЭКГ, морфологические и функциональные изменения сердца постепенно разрешились к 5 неделе (см. табл.1), а высокий уровень NTproBNP сохра-

нялся на протяжении 6 месяцев на фоне трехкомпонентной терапии сердечной недостаточности. От назначения ингибиторов НГЛТ-2 пришлось воздержаться по причине рецидивирующей инфекции мочевых путей.

После выписки больная передана на амбулаторное лечение у кардиолога по месту жительства, в дальнейшем чувствовала себя хорошо, но продолжила кардиопротективную терапию.

Таблица 1

Определение давления в правом предсердии по данным трансторакальной эхокардиографии

Table 2

Echocardiographic evaluation of right atrial pressure

Показатель	Исходно	+2 день АТГСК	+15 день АТГСК	+38 день АТГСК
ЧСС, уд/мин	75	111	90	75
МЖП_д, мм	8	16	9	8
КДР_ЛЖ	43	36	44	45
ЗСЛЖ_д, мм	7	15	10	8
КСР_ЛЖ	22	26	34	31
ММ_ЛЖ, г	98	211	137	114
ИММ_ЛЖ, г/м ²	61	132	89	72
ОТМ, ед.	0,33	0,83	0,45	0,36
ФУ, %	49	28	21	31
ФВ, %	66	49	51	58
КДО_ЛЖ, мл	66	42	77	94
КСО_ЛЖ, мл	19	19	38	39
ПЖ_ср, мм	3	6	-	-
ПЖ_баз, мм	30	31	29	32
TAPSE, мм	19	14	15	24
ЛПО, мл	42	32	57	50
ПП, мм	38	33	37	29
Диаметр НПВ, мм	17	22	20	18
Спадение на вдохе НПВ	>50%	<50%	>50%	>50%
СДЛА, мм рт. ст.	25	30	47	36
Выпот в перикарде, слой, мм	0	10	12	2
Е см/с	96	55	122	-
А см/с	58	72	-	-
Е/А, ед	1,66	0,76	-	1,3
Е'ave, см/с	17,5	6	10	6
Е/ Е'ave, ед	5,49	9,17	12,2	-

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; МЖП_д – межжелудочковая перегородка в диастолу, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка в диастолу, КСР_ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ММ_ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММ_ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТМ – относительная толщина миокарда, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, КДО_ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО_ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ПЖ_ср – правый желудочек срединный размер, ПЖ_баз – правый желудочек базальный размер, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, ЛПО – объем левого предсердия, ПП – правое предсердие, диаметр НПВ – диаметр нижней полой вены, спадение на вдохе НПВ – спадение на вдохе нижней полой вены, СДЛА – давление в легочной артерии, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочка, А – пиковая скорость во время систолы предсердий, Е'ave – пиковая скорость раннего диастолического движения атриоventрикулярного кольца, Е/А – соотношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости во время систолы предсердий, Е/ Е'ave – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца.

Обсуждение

Циклофосфамид — алкилирующий агент, применяемый в миелоаблативных и иммуноаблативных протоколах лечения ряда аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза. При попадании в организм циклофосфамид подвергается метаболизму в печени и преобразуется в альдофосфамид, который распадается на фосфорамид иприта и акролеин. Фосфорамид иприта является активным антинеопластическим агентом: он образует циклический катион азиридина, который связывается с гуанином и цитидином в ДНК и образует внутрищепочечные и межщепочечные сшивки, что приводит к ингибированию репликации ДНК и апоптозу клетки. Акролеин — токсический метаболит, действующий на миокард и эндотелиальные клетки путем ингибирования связывания жирных кислот с белками кардиомиоцитов и нарушения экспрессии гена арнитинпальмитоилтрансферазы-1 в тканях сердца. Ингибирование перечисленных путей приводит к снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ), накоплению токсичных метаболитов в результате окисления жирных кислот, увеличения высвобождения активных форм кислорода, свободных радикалов, усилению выработки провоспалительных цитокинов (NF-κB, ФНО-α, интерлейкинов), а также непосредственной активации белка p53, что в конечном итоге приводит к запрограммированному апоптозу клетки и гибели кардиомиоцита [1]. Первый отчет о кардиотоксическом действии высоких доз циклофосфамида, развившемся в ходе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, был опубликован в 1976 г., в нем отмечено, что у 2 из 29 пациентов с лейкемией, апластической анемией или метастатическим раком, получивших аблативную химиотерапию, развилась застойная сердечная недостаточность. При посмертном морфологическом исследовании были обнаружены: обширный некроз миокарда, отложения фибрина и экстравазация эритроцитов [4]. В дальнейшем спектр клинических проявлений кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом, расширился и в настоящее время к распространенным проявлениям относят тахикардию, гипотонию, миокардит, перикардит и сердечную недостаточность [5, 6]. Как правило, клинические проявления начинаются в течение первых 2 сут приема препарата, но в ряде случаев развитие симптомов можно наблюдать и через 10 сут от начала химиотерапии. Частота возникновения острой сердечной недостаточности составляет от 7% до 33% у пациентов, получающих общую дозу циклофосфамида более 150 мг/кг. Летальный исход наступает у 2–17% больных в зависимости от популяции пациентов и интенсивности режимов дозирования ВИСТ [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. В связи с отсутствием четких критериев кардиотоксичности циклофосфамида вероятна значительная вариабельность данных о частоте ее развития.

Есть также сведения о развитии фатальной кардиотоксичности у молодых пациентов без кардиоваскулярной патологии в анамнезе [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Общеизвестным потенциальным фактором риска является доза циклофосфамида, чем она выше, тем с большей вероятностью встречается какое-либо проявление его токсичности. Применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний протоколы, предусматривающие дозу 200 мг/кг, вводимую с (-5) по (-2) дни ауто-ТГСК, показали относительную безопасность [16]. Однако единого мнения относительно пороговой дозы препарата в настоящее время не существует: есть данные о значимой токсичности циклофосфамида даже в дозе 100 мг/кг [11]. Метаболизм лекарственного препарата у генетически предрасположенных лиц может приводить к быстрому накоплению токсичных метаболитов, однако рутинного генетического скрининга в настоящее время не существует [17]. Ценность сердечных маркеров, таких как сердечный тропонин и NT-proBNP, для прогнозирования сердечной недостаточности неясна. Мониторинг уровней тропонина Т и I и NT-proBNP мог бы иметь некоторую ценность, однако требуют пояснения рациональные сроки оценки этих маркеров. Исследования динамики тропонина показали, что повышение его уровня происходит сразу после высокодозной химиотерапии (33%–53%) [18, 19]. По максимальному уровню тропонина можно было бы оценить тяжесть повреждения миокарда, однако время его пикового повышения до сих пор не установлено [20]. С учетом имеющихся данных лучше использовать рутинное наблюдение за уровнем тропонина до начала и в течение первых дней после введения каждого цикла химиотерапии [20]. Наиболее ранними проявлениями циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии является снижение вольтажа комплекса QRS на ЭКГ, а также изменения, выявляемые при эхокардиографическом исследовании. Одним из ранних проявлений является диастолическая дисфункция (в том числе повышение E, увеличение толщины стенок сердца, вновь выявляемая митральная регургитация [21]. Показатели сократимости, в том числе фракция выброса и фракция укорочения, снижаются позднее, но могут быть признаками тяжелой дисфункции левого желудочка.

Вышеприведенные сведения позволяют заключить, что у нашей пациентки с рассеянным склерозом и низким кардиоваскулярным риском на фоне ВИСТ ТГСК развилась циклофосфамид-индуцированная кардиомиопатия. Важно отметить ряд особенностей клинических проявлений. Во-первых, необычным для острой сердечной недостаточности кажется появление отеков лица и поясничной области, более выраженных, чем пастозность голеней. Такой вариант отеков более характерен для дефицита белка и ухудшения функции почек (нефротический и нефритический синдромы, цирроз печени, алиментарная дистрофия и т. д.). Действительно, уровень

альбумина у нашей пациентки снизился с 42 г/л до 28 г/л при нормальном уровне креатинина и отсутствии белка в моче. Существенным дополнительным фактором, по нашему мнению, могла стать интенсивная инфузионная терапия (до 4 л/сут), традиционно проводимая в гематологических отделениях при введении цитотоксических средств. Во-вторых, одними из самых ранних признаков, предшествующих клиническим проявлениям циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии, были: значительное (в 16 раз) повышение NT-proBNP, опережавшее рост сердечного тропонина, а также — тахикардия и снижение вольтажа ЭКГ. В-третьих, среди эхокардиографических симптомов обращали на себя внимание: резкое утолщение стенок желудочков за счет уменьшения объема полости и выраженное ухудшение диастолической функции ЛЖ, умеренное снижение сократимости левого и правого желудочков, а также перикардиальный выпот. Таким образом, важной причиной развития сердечной недостаточности у пациентки, наряду со снижением сократимости миокарда, стала тяжелая диастолическая дисфункция, обусловленная резким утолщением и ригидностью стенок миокарда (отек?). Некоторый вклад в ограничение наполнения могло внести и умеренное скопление жидкости в перикарде.

Лечение сердечной недостаточности, вызванной применением циклофосфамида, не имеет принципиальных различий с общими подходами к лечению СН. Применение ингибиторов АПФ, В-блокаторов, диуретиков необходимо начинать как можно раньше, при отсутствии противопоказаний [2, 3]. Почти нет клинических данных о пользе ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов, получающих ВИСТ-ауто-ТГСК. Возможно, их применение ограничивается риском инфекционных осложнений. У пациентов с рассеянным склерозом частым источником инфекции являются мочевыводящие пути, дисфункция которых — одно из возможных проявлений заболевания [22]. В нашем случае ранее начало диуретической терапии и ограничение вводимой внутривенно жидкости, наряду с усилением базисной терапии, привело к успешному купированию клинических проявлений сердечной недостаточности, хотя лабораторные и структурно-функциональные сдвиги потребовали значительного времени до полного разрешения.

Заключение

Самым ранним лабораторным предвестником циклофосфамид-индуцированной кардиомиопатии (за 3–4 дня) у нашей пациентки стал стремительный рост уровня NT-proBNP, этот же маркер оказался наиболее надежным индикатором выздоровления, т. к. дольше всего возвращался к норме. Тахикардия и снижение вольтажа ЭКГ без нарушений реполяризации также предшествовали ярким клиническим проявлениям сердечной недостаточности. Резкое утолщение стенок миокарда с уменьшением объема поло-

сти левого желудочка и легким снижением фракции выброса при эхокардиографическом исследовании указывают на преобладание рестриктивного варианта дисфункции левого сердца. Своевременное начало диуретической терапии благоприятно повлияло на клиническое течение заболевания, однако стойкое повышение уровня NT-proBNP, изменения на электрокардиограмме и при эхокардиографии сохранились длительное время, что потребовало пристального наблюдения и пролонгации кардиопротективной терапии. Ингибиторы НГЛТ-2 не применялись из-за опасения инфекционных осложнений.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Iqbal A., Iqbal M. K., Sharma S. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision // *Life Sci.* 2019. Vol. 218. P. 112–131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>.
2. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS) // *European Heart Journal.* 2022. Vol. 43. P. 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Snowden J. A., Hill G. R., Hunt P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide // *Bone Marrow Transplantation.* 2000. Vol. 26. P. 309–313.
4. Buja L. M., Ferrans V. J., Graw R. G., Jr. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation // *Hum. Pathol.* 1976. Vol. 7. P. 17–45. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177, № 76\)80004-4](https://doi.org/10.1016/S0046-8177, № 76)80004-4).
5. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment // *Crit Care Clin.* 2001. Vol. 17. P. 483–502.
6. Morandi P., Ruffini P. A., Benvenuto G. M. et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide // *Bone Marrow Transplant.* 2001. Vol. 28. P. 277–282.
7. Braverman A. C., Antin J. H., Plappert M. T. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens // *J Clin Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 1215–1223.
8. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy // *Arch Intern Med.* 1981. Vol. 141. P. 758–763.
9. Appelbaum F. R., Strauchen J. A., Graw R. G. et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity // *Lancet.* 1976. Vol. 1. P. 58–62.
10. Katayama M., Imai Y., Hashimoto H. et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy // *J Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 330–334.

11. Kamezaki K., Fukuda T., Makino S., Harada M. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation // *Intern Med.* 2005. Vol. 44. P. 120–123.
12. Goldberg M. A., Antin J. H., Guinan E. C., Rapoport J. M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor // *Blood.* 1986. Vol. 68. P. 1114–1118.
13. Birchall I. W., Lalani Z., Venner P., Hugh J. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy // *Br J Radiol.* 2000. Vol. 73. P. 1112–1114.
14. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6. P. 198–203.
15. Nakamae H., Hino M., Akahori M. et al. Predictive value of QT dispersion for acute heart failure after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Am J Hematol.* 2004. Vol. 76. P. 1–7.
16. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases. P. updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplantation.* 2020. Vol. 55. P. 283–306.
17. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000. Vol. 6. P. 198–203.
18. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy // *J Am Coll Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 517–522.
19. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2749–2754.
20. Stone J. R., Kanneganti R., Abbasi M., Akhtari M. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: A review of current recommendations // *JCO Oncol Pract.* 2021. Vol. 17, № 5. P. 228–236.
21. Dhesi S., Chu M. P., Blevins G. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management // *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2013. Vol. 1, № 1. P. 2324709613480346. <https://doi.org/10.1177/2324709613480346>.
22. Medeiros Junior W. L. G., Demore C. C., Mazaro L. P. et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview // *Mult Scler Relat Disord.* 2020. Vol. 46. P. 102462.
5. Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin.* 2001;17:483–502.
6. Morandi P., Ruffini P. A., Benvenuto G. M. et al. Serum cardiac troponin I levels and ECG/echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7 g/m²) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:277–282.
7. Braverman A. C., Antin J. H., Plappert M. T. et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991;9:1215–1223.
8. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141:758–763.
9. Appelbaum F. R., Strauchen J. A., Graw R. G. et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet.* 1976;1:58–62.
10. Katayama M., Imai Y., Hashimoto H. et al. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol.* 2009;54:330–334.
11. Kamezaki K., Fukuda T., Makino S., Harada M. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation. *Intern Med.* 2005;44:120–123.
12. Goldberg M. A., Antin J. H., Guinan E. C., Rapoport J. M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood.* 1986;68:1114–1118.
13. Birchall I. W., Lalani Z., Venner P., Hugh J. Fatal haemorrhagic myocarditis secondary to cyclophosphamide therapy. *Br J Radiol.* 2000;73:1112–1114.
14. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:198–203.
15. Nakamae H., Hino M., Akahori M. et al. Predictive value of QT dispersion for acute heart failure after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2004;76:1–7.
16. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplantation.* 2020;55:283–306.
17. Nieto Y., Cagnoni P. J., Bearman S. I. et al. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6:198–203.
18. Cardinale D., Sandri M. T., Martinoni A. et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517–522.
19. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749–2754.
20. Stone J. R., Kanneganti R., Abbasi M., Akhtari M. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: A review of current recommendations. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(5):228–236.
21. Dhesi S., Chu M.P., Blevins G. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2013;1(1):2324709613480346. <https://doi.org/10.1177/2324709613480346>.
22. Medeiros Junior W. L. G., Demore C. C., Mazaro L. P. et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102462.

References

1. Iqbal A., Iqbal M. K., Sharma S. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112–131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>.
2. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *European Heart Journal.* 2022;43:4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Snowden J. A., Hill G. R., Hunt P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haematopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplantation.* 2000;26:309–313.
4. Buja L. M., Ferrans V. J., Graw R. G., Jr. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation. *Hum. Pathol.* 1976;7:17–45. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(76\)80004-4](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(76)80004-4).

Информация об авторах

Шуракова Вера Андреевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Кучер Анатолий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>; **Панина Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, заведующий лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Залядов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии и ТСК при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), AHSCT1spbgnu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Лопатина Евгения Ивановна**, врач-невролог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), my@elopatina.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>; **Цынченко Александр Александрович**, врач-гематолог Научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), terapia.aiz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>.

Information about authors

Vera A. Shurakova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Anatoly G. Kucher**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>; **Irina Yu. Panina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>; **Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Yury R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Unit of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), AHSCT1spbgnu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4706>; **Evgeniya I. Lopatina**, Neurologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), my@elopatina.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>; **Alexander A. Tsynchenko**, Hematologist of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), terapia.aiz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>.



Персоналии

УДК 616-085 (092) Тушинский

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-99-104>

АКАДЕМИК МИХАИЛ ДМИТРИЕВИЧ ТУШИНСКИЙ — ВЗГЛЯД ПОТОМКОВ

К 125-летию кафедры пропедевтики внутренних
болезней Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
им. И. П. Павлова

Б. Г. ЛУКИЧЕВ, И. Ю. ПАНИНА, А. А. ЧУРКО,
В. А. ШУРАКОВА, А. Н. КУЛИКОВ

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

Поступила в редакцию 22.07.2024; одобрена после рецензирования 28.08.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Статья посвящена одному из самых ярких руководителей кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова академику РАН Михаилу Дмитриевичу Тушинскому. Помимо интересных фактов биографии приведены воспоминания самого М. Д. Тушинского и отзывы о нем современников. Рассмотрен вклад Михаила Дмитриевича в науку, преподавание и врачебное дело. Особое внимание уделено неповторимым качествам его личности.

Ключевые слова: Тушинский М. Д., биография, заслуги

Для цитирования: Марченко В. Н. К 140-летию Михаила Васильевича Черноуцкого (1884 – 1957). *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):99 – 104. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-99-104>.

* **Автор для переписки:** Куликов Александр Николаевич, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>.

Personalities

ACADEMICIAN MIKHAIL DMITRIEVICH TUSHINSKY — THE VIEW OF DESCENDANTS

To the 125th Anniversary of the Department of
Propaedeutics of Internal Medicine of the First
St. Petersburg Pavlov State Medical University

B. G. LUKICHEV, I. YU. PANINA, A. A. CHURKO,
V. A. SHURAKOVA, A. N. KULIKOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 22.07.2024; approved after reviewing 28.08.2024; accepted for publication 25.09.2024

Summary

The article is devoted to Mikhail Dmitrievich Tushinsky, Academician of the Russian Academy of Sciences, one of the most prominent heads of the Internal Diseases Propaedeutic Department of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. In addition to the interesting facts of the biography, the memoirs of M.D. Tushinsky himself and the reviews of his contemporaries are given. Mikhail Dmitrievich's contribution to science, teaching and medical practice is considered. Special attention is paid to the unique qualities of his personality.

Keywords: Tushinsky M.D., biography, merits

For citation: Marchenko V. N. To the 140th anniversary of Mikhail Vasilevich Chernorutskii (1884 – 1957). *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):99 – 104. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-99-104>.

* **Corresponding author:** Alexander N. Kulikov, Pavlov University, 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>.

Более полувека назад медицинская общественность страны попрощалась с Михаилом Дмитриевичем Тушинским, но светлая память об этом враче, ученом, общественном деятеле и просто о Человеке с большой буквы сохраняется до сих пор. Ушли из жизни соратники и непосредственные ученики, далеко вперед ушла медицинская наука, и кажется естественным, что роль и значение творческого наследия академика М. Д. Тушинско-

го постепенно забывается. Но память благодарных потомков, наследников его клинической и научной школы — лучшее средство от забвения. Понятно, что многие научные положения, которые отстаивал Михаил Дмитриевич при жизни, особенно по своим любимым разделам — терапии, гематологии и пульмонологии, сегодня устарели. Однако непреходящей ценностью вчера сегодня и завтра кажутся нам те принципы, которые пропове-

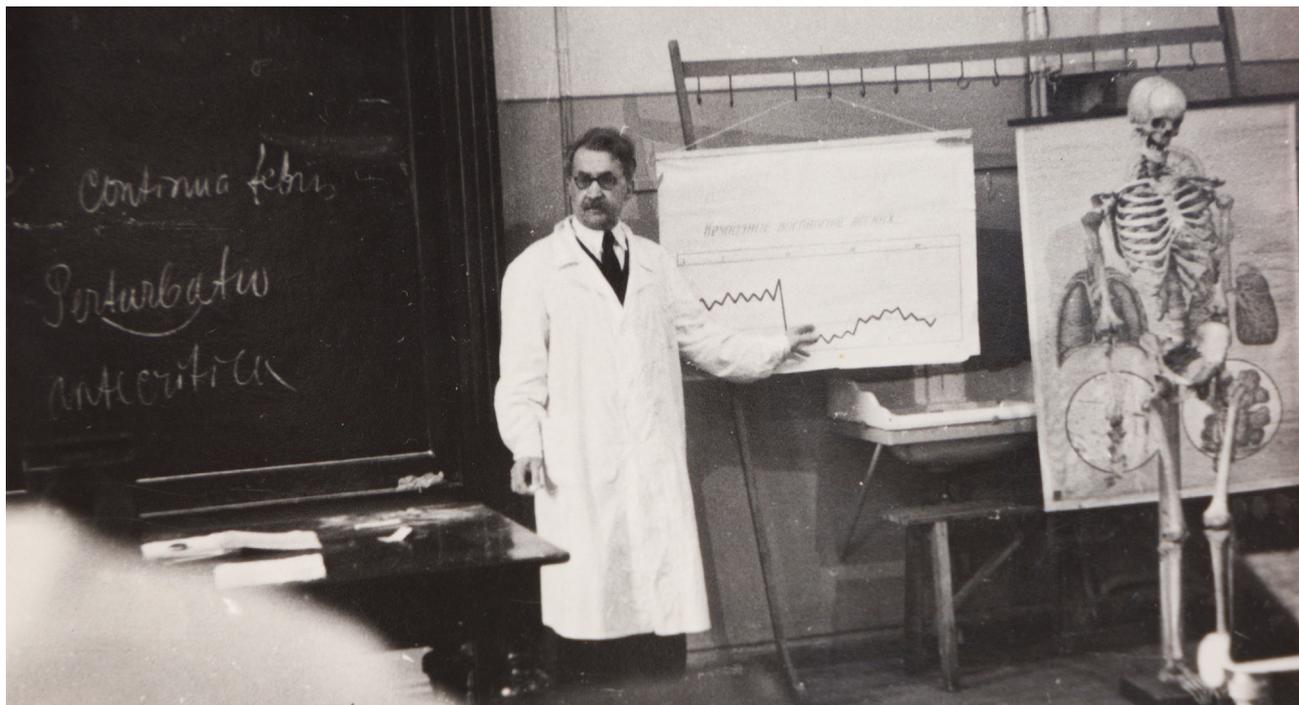


Рис. 1. М. Д. Тушинский читает лекцию студентам 1-го ЛМИ

вал в науке, клинической работе и обучении этот, безусловно, выдающийся клиницист, ученый и педагог.

Эпоха М. Д. Тушинского сегодня кажется далеким прошлым. Изменились геополитические реалии, страна и общество, коренным образом изменилось мировоззрение современных врачей и студентов. Увы, далеко не все тенденции современной медицины радуют, а некоторые вызывают обоснованное беспокойство. Все больше медицинских технологий стоит между врачом и больным, все актуальнее проблема профессионального «выгорания», все сильнее опасность отчуждения врача и его пациента. И в этом контексте взгляды Михаила Дмитриевича на медицинское дело, его судьба и роль его личности приобретают особое значение. В этой статье мы попытались проследить основные вехи биографии М. Д. Тушинского, привести его мнения по проблемам медицины, высказанные в разные периоды его деятельности, и спроецировать их на сегодняшний, а может быть, и на завтрашний день.

М. Д. Тушинский родился в Санкт Петербурге 24 января 1882 г. Его отцом был врач, выпускник Военно-медицинской академии 1877 г. Абдул Карим Мустафа оглы Мехмандаров, а мать — Александра Михайловна Долганова — одна из первых русских женщин-врачей. Отца своего Михаил Дмитриевич не знал, так как родители расстались до его рождения. Мальчика усыновил и дал свою фамилию отчим. А. М. Долганова-Тушинская трудилась думским врачом, то есть врачом, содержащимся «на средства городского самоуправления (городской думы), для оказания врачебной помо-

щи неимущему городскому населению». Расценки за прием больных были невысокими (30 копеек за амбулаторный прием и 50 копеек за посещение на дому), поэтому работать приходилось много. Михаил Дмитриевич впоследствии вспоминал: «Скудность пациентов в квартире была очень высокой и я перенес все детские инфекции, включая натуральную оспу. Мать своевременно сделала мне прививку, но оспа не привилась. Не хватило детрита. Мне был привит чистый глицерин. Оспа у меня была тяжелая». Отчим Дмитрий Александрович Тушинский служил чиновником в сравнительно невысоком статском чине, вел публицистическую деятельность, направленную на борьбу с алкоголизмом в Российской империи. Александра Михайловна придерживалась демократических взглядов. Наверное, поэтому Михаил Дмитриевич, вспоминая гимназический период жизни, говорил, что видел свой долг в служении народу. Еще будучи учеником старших классов, Михаил Дмитриевич активно пропагандировал идеи РСДРП, вел кружки среди рабочих Выборгской стороны СПб и в Новочеркасском полку.

В 1900 г. по окончании 1-й Санкт Петербургской гимназии М. Д. Тушинский поступает в Военно-медицинскую академию. В это время в ее стенах трудились ученые с мировым именем, такие как И. П. Павлов, В. М. Бехтерев, Н. П. Кравков, В. В. Пашутин, Н. П. Гундобин, Н. А. Вельяминов, А. Я. Данилевский, Н. П. Симановский, Н. А. Холодковский, Г. И. Турнер, А. И. Моисеев, С. П. Федоров, Н. Я. Чистович. Михаил Дмитриевич проявил огромный интерес к наукам и блестящие способности, в том числе — критический склад ума. Из воспоминаний

М. Д. Тушинского об учебе на младших курсах: «Я недоволен выражением И. П. Павлова: «... ищите физиологический смысл того или иного явления при наблюдении за человеком — учитесь физиологически мыслить...», где нам, мальчишкам 18 — 19 лет, физиологически мыслить. Но, все же, уяснил и пропитался идеями И. П. Павлова. Это стало руководящей идеей в жизни и практике меня, как активно лечащего врача».

Несмотря на усердные занятия, Михаил Дмитриевич находит время для общественной работы, он продолжает сотрудничать в организациях РСДРП в качестве пропагандиста. За организацию сходки против постановки в Малом театре пьесы «Контрабандист», которую студенты посчитали антисемитской, приказом военного министра студент М. Д. Тушинский уволен из ВМА 3 декабря 1904 г., а в ноябре 1905 г. — вновь восстановлен. Однако в октябре 1906 г. начальнику ВМА Данилевскому А. Я. поступает представление от военного министра об отчислении ряда студентов ВМА, в том числе студента V курса Тушинского М. Д. без права восстановления за то, что он был председателем сходки в защиту членов совета рабочих депутатов, которых судили в Санкт-Петербурге. Михаил Дмитриевич арестован и на время следствия помещен в тюрьму «Кресты», но через 3,5 месяца отпущен за отсутствием серьезных улик. О дальнейшей революционной деятельности М. Д. Тушинского ничего не известно. Сам Михаил Дмитриевич в многочисленных анкетах советского времени на вопрос об участии в революции давал отрицательный ответ.

В 1907 г. после окончания с отличием ВМА М. Д. Тушинский получает свободное распределение: «Поскольку не брал стипендии, то не обязан военной службой». В качестве экстерна (врача сверх штата, не получающего денежного содержания) начал работать в Обуховской больнице. Михаил Дмитриевич вспоминал: «Пошли к Александру Афанасьевичу Нечеву, который сказал: «Работайте. Платить не будем. Штатных единиц для вас не припасено»». Так Михаил Дмитриевич стал сверхштатным ординатором на инфекционном отделении. Становление проходило трудно. Существенно помогла способность находить общий язык с новыми людьми. Особо

выделял А. Ф. Тарасову, опытную палатную медсестру со стажем 10 лет, которая существенно помогла молодому доктору на первых порах работы, в одной из своих книг М. Д. Тушинский поместил ей благодарственное посвящение. С первых дней работы в Обуховской больнице Михаил Дмитриевич стал заниматься научными исследованиями. В это время Пауль Эрлих написал письмо профессору Ю. Ю. Иверсену, в котором предложил испытать сальварсан для лечения возвратного тифа и других инфекций. Разработка проблемы была поручена Михаилу Дмитриевичу. В 1909 г. он прошел стажировку в ряде Берлинских клиник, где целенаправленно изучал кишечные инфекции и новую для того времени реакцию Вассермана. М. Д. Тушинский стал пионером в терапии ряда инфекционных заболеваний и гангрены легкого сальварсаном. Его научные работы публиковались в журнале «Русский врач».

В этот же период времени М. Д. Тушинский участвует в ликвидации эпидемий холеры в Санкт-Петербурге и в Самаре. Вместе с ним в Обуховской больнице трудились еще два молодых доктора: Г. А. Ивашенцов и А. Н. Житков, все трое впоследствии станут знаменитыми. Они первыми стали использовать внутривенные инфузии солевых растворов при лечении холеры, принимали участие в разработке режимов коррекции нарушений водно-солевого баланса. Внутривенное введение больших объемов изотонического раствора натрия хлорида в алгидной стадии заболевания у многих пациентов имело прекрасный терапевтический эффект. Оставался неясным оптимальный объем переливания. А. Н. Житков и М. Д. Тушинский эмпирически определили объем инфузии как 3 — 8 литров вышеуказанного раство-



Рис. 2. М. Д. Тушинский у постели больного



Рис. 3. М. Д. Тушинский среди студентов Военно-медицинской академии (вверху справа)

ра 3–6 раз сут и до 30 литров за весь алгидный период холеры.

В Обуховской больнице М. Д. Тушинский проработал до 1914 г., пройдя путь от врача-экстерна до исполняющего обязанности заведующего отделением. В 1914 г. в начале 1-й мировой войны был мобилизован. Служил старшим ординатором 2 Кауфмановского госпиталя, с мая 1916 г. — главным врачом 1 инфекционного госпиталя Красного креста Юго-Западного фронта. После демобилизации в мае 1918 г. вернулся на работу в Обуховскую больницу. В 1919 г. М. Д. Тушинский становится ординатором, а затем старшим ординатором в клинике диагностики внутренних болезней государственного института медицинских знаний (зав. проф. А. А. Белоголовый), а в 1921 г. — ассистентом терапевтической клиники ГИДУВа в Петрограде, возглавляемой Г. Ф. Лангом. В 1922 г. защищает докторскую диссертацию на тему «Наблюдения над свойствами спинномозговой жидкости и крови у сыпнотифозных больных». В 1922 г. вместе с профессором Г. Ф. Лангом переходит в 1 ЛМИ в качестве ассистента факультетской терапевтической клиники. С 1924 по 1930 гг. — занимает должность доцента диагностической клиники 1-го ЛМИ, а с 1930 по 1961 гг. — заведует кафедрой пропедевтической терапии 1-го ЛМИ.

В Советской России ученые степени и звания были упразднены декретом Совнаркома РСФСР от 1 октября 1918 г. Но в 1932 г. была учреждена Высшая аттестационная комиссия (ВАК), а в 1934 г. Совнар-

ком СССР опубликовал постановление об учреждении ученых степеней и званий. От 1-го ЛМИ в ВАК был представлен список из 22 докторов медицинских наук на присвоение звания «профессор», куда входил и М. Д. Тушинский. 7 февраля 1935 г. ему было присуждено ученое звание профессора. Известно, что в период с 1934 по 1935 гг. М. Д. Тушинский одновременно заведовал не только кафедрой пропедевтики внутренних болезней, но и кафедрой инфекционных болезней 1-го ЛМИ после трагически погибшего в 1933 г. профессора Г. А. Ивашенцева.

Важно отметить, сколь трудной задачей было преподавание медицины в стране в начале 1930-х гг. Низкая базовая подготовка абитуриентов, классовый подход при приеме в вузы с целью пролетаризации студенчества, стремительное увеличение численности студентов, уменьшение сроков обучения с 5 до 4-х лет — все это называлось тогда «индустриализацией образования». Так, с 1930 по 1933 гг. число студентов в 1 ЛМИ увеличилось на 70%. Крайне либеральное отношение к неуспевающим, печально известный бригадный метод сдачи зачетов, запредельные почасовые нагрузки преподавателей и прочие непродуманные новаторства привели к тому, что институт оканчивало только 32–43% от числа принятых. В среднем по медицинским вузам страны доля завершивших обучение не превышала 50%. Лишь во второй половине 1930-х гг. вернулись к 5-летнему сроку обучения, отказались от вечерней и заочной формы медицинского образования, отменили плату за обучение. Была снижена часовая нагрузка для преподавателей до 480 часов в год, соотношение «преподаватель / студент» снизилось до 1,9. Повысились категориальные зарплаты преподавателям.

Несмотря на трудные времена М. Д. Тушинский с энтузиазмом отдается педагогической работе. Именно он в 1923 г. на кафедре факультетской терапии организовал первый в институте кружок СНО и руководил им всю оставшуюся жизнь. Известны многочисленные воспоминания членов СНО разных лет о манере проведения заседаний М. Д. Тушинским, его огромной роли в выборе медицинской специальности и становлении клинического мышления. Сегодня трудно себе представить ученого — выпускника медицинского вуза, который бы так или иначе не был причастным к работе СНО в студенческие годы. Остается удивляться тому, как М. Д. Тушинский еще в начале тревожных и трудных 20-х гг. прошлого столетия смог предвидеть значение СНО в воспитании научных медицинских кадров.

В 1930-х гг. кафедра пропедевтики внутренних болезней располагалась на базе больницы им. Веры Слуцкой (ныне детская больница Марии Магдалины), расположенной довольно далеко от 1-го ЛМИ. Несмотря на это, М. Д. Тушинский принимал активное участие в жизни института, регулярно выступал на заседаниях Ученого совета. В

архиве многотиражной газеты «Пульс» имеются его многочисленные публикации, охватывающие различные аспекты деятельности 1-го ЛМИ. Не осталась без внимания и культурная сфера жизни института. Так, 31 марта 1938 г. по инициативе профессора М. Д. Тушинского силами артистов театра оперы и балета им. С. М. Кирова был дан концерт для выпускников 1-го ЛМИ. Михаил Дмитриевич был поклонником и большим знатоком искусства, много лет был внештатным консультантом медико-санитарной части Кировского театра.

М. Д. Тушинский внес большой вклад в победу советского народа над фашистской Германией. Он отказался от эвакуации из блокадного Ленинграда, а зимой 1942 г. приказом по Ленгорздравотделу М. Д. был назначен главным терапевтом города. Известны огромные масштабы потерь мирного населения в осажденном городе от бомбежек и артобстрелов, голода и переохлаждения. Но больше всего гитлеровское командование рассчитывало на массовую гибель людей от эпидемий инфекционных заболеваний. Опыт, приобретенный профессором М. Д. Тушинским во время работы на эпидемиях и во время Первой мировой войны, позволил ему разработать предложения по предотвращению вспышек инфекционных заболеваний и своевременно довести план мероприятий руководству города. В итоге надежды гитлеровцев рухнули, не было в блокадном Ленинграде эпидемий, а вспышки дизентерии и других инфекционных заболеваний быстро локализовались.

В тяжелом 1942 г. возобновило свою работу Ленинградское научное общество терапевтов и 12 мая 1942 г. после годичного перерыва состоялось историческое заседание общества, на которое собрались терапевты осажденного города. М. Д. Тушинский сделал доклад об алиментарной дистрофии. Обстановка была праздничная. На заседании присутствовала поэтесса Вера Инбер, которая описала алиментарную дистрофию во второй главе поэмы «Пулковский меридиан». На заседаниях терапевтического общества обсуждались и обобщались результаты лечения и профилактики цинги, гипертонической болезни, осложнений алиментарной дистрофии и пр. Признанием деятельности М. Д. Тушинского как главного терапевта Ленгорздравотдела было награждение его высшей наградой СССР — орденом Ленина в 1945 г. Знаменательно, что именно в год Великой победы Михаил Дмитриевич вступил в ряды ВКПб и был избран действительным членом АМН СССР.

Отдельного изложения заслуживает научная деятельность академика М. Д. Тушинского. В ней прослеживается яркая связь с традициями научной и клинической школы С. П. Боткина. Михаил Дмитриевич писал, что если Г. Ф. Ланг считал себя учеником М. В. Яновского, М. В. Черноуцкий — учеником В. Н. Сиротина, то он, Тушинский, считает себя учеником А. А. Нечаева. «Все наши



Рис. 4. М. Д. Тушинский (1882–1962)

учителя вышли из клиники С. П. Боткина, таким образом, и мы являемся представителями его школы» — неоднократно повторял Михаил Дмитриевич. В 1921 г. М. Д. Тушинский стал членом организационного комитета по созданию научного общества терапевтов, а в дальнейшем — его секретарем. В 1937 г. по его инициативе при обществе создана гематологическая секция, которую он и возглавил. Впоследствии Михаил Дмитриевич был избран Почетным членом общества. Исследования М. Д. Тушинского в 30–40-х гг. прошлого века касались лейкоцитарных клеточных реакций (моноцитоза и гистиоцитоза) при сепсисе, инфекционном эндокардите. Врачи старших поколений помнят значение феномена Битторфа-Тушинского в дифференциальной диагностике ревматизма и инфекционного эндокардита, крошковатость мазка крови при крупозной пневмонии. Стоит привести перечень научных работ М. Д. Тушинского, составленный самим автором: «... имеет 99 работ на русском, немецком и английском языках. По холере — 4 работы, по сальварсанотерапии — 9 работ, по лечению малярии — 4 работы, по сыпному тифу — 5 работ, по возвратному тифу — 2 работы, по гангрене легких — 5 работ, по болезням системы крови 11 работ. Составление руководств: 1. Инфекционные болезни в «Руководство по внутренним болезням т. 1, часть 1 под ред. Г. Ф. Ланга. 2. А. Болезни системы крови. Б. Болезни органов

дыхания. Учебник внутренних болезней под ред. Г. Ф. Ланга (т. 1 часть 2). 1939 — 1940 г. 3. Переработка «Курса инфекционных болезней» Г. А. Ивашенцева — 4-е издание 1942 г. Совместно с В. А. Лихачевым, С. М. Карасиным и М. А. Лисиным). 5. Сифилис внутренних органов в «Руководстве по дерматовенерологии» под ред. О. Н. Подвысоцкой (совместно с А. И. Левиным и Ю. И. Дымшицим). 1959 г. 6. Болезни системы крови (совместно с А. Я. Ярошевским). Руководство по внутренним болезням. Под ред. А. Л. Мясникова. 7. Пневмонии. Отдел в «Заболеваниях органов дыхания» (ред. А. Я. Цигельник в «Руководстве по внутренним болезням» под ред. А. Л. Мясникова 1959 г. (сохранена орфография и пунктуация М. Д. Тушинского). Отвечая в отчете на вопрос о подготовке кадров, М. Д. Тушинский указывает: «73 клинических ординатора, 18 аспирантов, 10 профессоров, 11 доцентов и старших научных сотрудников».

Лекции М. Д. Тушинского не были трафаретными, напоминали беседы, в которых широкообразованный интеллигент, врач с огромным жизненным и клиническим опытом общается со студентами. По отношению к нашему времени в лекциях М. Д. Тушинского больше места уделялось медицинской этике, деонтологии, вопросам истории медицины. Из воспоминаний бывших его студентов, ныне пожилых авторитетных врачей и профессоров, можно представить, что атмосфера в лекционной аудитории была исключительно бодрой и веселой, а личность лектора настолько привлекательной, что аудитория всегда была полна. Очень жаль, что Михаил Дмитриевич, заведя кафедрой более 30 лет, не написал учебника по любимой дисциплине, при том, что его перу принадлежит огромное число публикаций. М. Д. Тушинский записывал и свои лекции, но, к сожалению, сохранились лишь фрагменты этих рукописей.

Интересные описания личности М. Д. Тушинского оставили современники. Можно согласиться с мнением В. В. Вересаева о том, что: «... человек характерен не только подлинными событиями своей жизни — он не менее характерен и теми легендами, которые вокруг него создаются, теми слухами и сплетнями, к которым он дает повод». Оставим воспоминания современников М. Д. Тушинского о его «чудачествах», веселости в общении и простоте в обращении, дошедшие до нас в пересказе их учеников. Но существуют и печатные свидетельства этой черты характера Михаила Дмитриевича. Например, академик А. Л. Мясников в своей автобиографической книге пишет: «М. Д. Тушинский представил данные об успешном лечении гангрены легких сальварьином. Михаил Дмитриевич всегда пользовался общей симпатией за свою непосредственность, за прямолинейность. Иногда, впрочем, эти качества переходили через край. Он все время как-то вертелся, не сидел на месте, поминутно вскакивал помогать докладчику показывать табли-

цы, бегал выключать свет. Лекции этот профессор читал бессистемно, субъективно, но привлекал шутками. Он был, конечно, оригинальным человеком, наблюдательным исследователем и врачом, как говорят, с интуицией; он отмечал такие черты болезни, которые выходят за рамки стандартных академических данных (особый вид пальцев, вид мазка крови на стекле, запах больного и т. п.). Излюбленные его области медицины — гематология, болезни легких, острые инфекции».

В 1959 г. Михаил Дмитриевич за выдающиеся заслуги перед отечественной медициной и наукой был награжден вторым орденом Ленина. В этом же году вышел на пенсию в возрасте 79 лет. Умер М. Д. Тушинский 6 января 1962 г. Похоронен на Серафимовском кладбище СПб. В 1968 г. открыта мемориальная доска в его память на здании терапевтического корпуса 1 ЛМИ (ныне 11 корпус университета). Памятью об академике М. Д. Тушинском являются и его многочисленные публикации. Особую же, непреходящую ценность имеет тот нравственный импульс, которым руководствовался в своей широкой и энергичной деятельности этот подлинный интеллигент, гуманист и врач. Эстафету человечности и врачебного мастерства, принятую его учениками, мы, их потомки, постараемся продолжить и передать новому поколению будущих врачей.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов..

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Лопатенок А. А., Фишер А. М. М. Д. Тушинский (1882-1962). М. : Медицина, 1983. 47 с.
2. Тушинский М. Д., Тиги Р. Р. О лечении гангрены легких сальварсаном // Врачебное дело. 1922. № 1–2. С. 29.
3. Тушинский М. Д. Г. А. Ивашенцев // Советская врачебная газета. 1934. № 3. С. 161–165.
4. Ивашенцев Г. А. (Очерк жизни и деятельности). Сборник под ред. М. Д. Тушинского. Л. : Медгиз, 1961. 72 с.
5. Тушинский М. Д. Лечение холеры у детей внутривенными вливаниями физиологического раствора поваренной соли // Русский врач. 1916. № 45. С. 1077.
6. Тушинский М. Д. Первые пять месяцев холерной эпидемии 1908-1909 гг. по данным мужской Обуховской больницы // Русский врач. 1909. № 10. С. 325–328.
7. Тушинский М. Д. Наблюдения над свойствами спинномозговой жидкости и крови у сыпнотифозных больных // Сб. научн. трудов в честь 50-летия научно-врачебной деятельности проф. А. А. Нечаева. Пг., 1922. С. 211–220.

8. Зимин И. В., Журавлев А. А. ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова: Этапы большого пути. 1 Ленинградский медицинский институт в 1930–1941 гг. Часть III. СПб, РИЦ ПСПбГМУ, 2022. С. 199–207.
9. Вечеслова Т. М. Я балерина. Л. М., 1964. 150 с.
10. Тушинский М. Д., Вайль С. С. Особенности клиники и патологической анатомии некоторых болезней с Ленинграде во время блокады и в первые послевоенные годы // Медико-санитарные последствия войны и мероприятия по их ликвидации. М., 1948. Т. 2. С. 28–46.
11. Тушинский М. Д. Ленинградское терапевтическое общество имени С. П. Боткина // Ленинградский мед. журнал. 1926. № 10. С. 130–134.
5. Tushinsky M. D. Treatment of cholera in children by intravenous infusion of physiologic solution of table salt. *Russian doctor*. 1916;(45):1077. (In Russ.).
6. Tushinsky M. D. The first five months of the cholera epidemic of 1908-1909 according to the data of the Obukhov male hospital. *Russian doctor*. 1909;(10):325–328. (In Russ.).
7. Tushinsky M. D. Observations on the properties of cerebrospinal fluid and blood in rash patients. *Collection of scientific papers in honor of the 50th anniversary of scientific and medical activity of Prof. A. A. Nechaev*. Pg., 1922. P. 211–220. (In Russ.).
8. Zimin I. V., Zhuravlev A. A. PSPbSMU named after Acad. I. P. Pavlov: Stages of the big way. 1 Leningrad Medical Institute in 1930-1941. Part III. SPb, RIC PSPbSMU, 2022. P. 199–207. (In Russ.).
9. Vecheslova T. M. I am a ballerina. L.M., 1964. 150 p. (In Russ.).
10. Tushinsky M. D., Weil S. S. Features of the clinic and pathologic anatomy of some diseases with Leningrad during the blockade and in the first postwar years. *Medico-sanitary consequences of the war and measures to eliminate them*. Moscow, 1948;2:28–46. (In Russ.).
11. Tushinsky M. D. Leningrad Therapeutic Society named after S. P. Botkin. *Leningrad Med. Zhurn*. 1926;(10):130–134. (In Russ.).

References

1. Lopatenok A. A., Fischer A. M. M. D. Tushinsky (1882-1962). Moscow, Medicine, 1983. 47 p. (In Russ.).
2. Tushinsky M. D., Tigi R. R. On the treatment of pulmonary gangrene with salvarsan. *Doctor's case*. 1922;(1–2):29. (In Russ.).
3. Tushinsky M. D. G. A. Ivashentsov. *Soviet Medical Gazette*. 1934;(3):161–165. (In Russ.).
4. Ivashentsov G. A. (Sketch of life and activity). Collection under the editorship of M. D. Tushinsky. Leningrad, Medgiz, 1961. 72 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Лукичев Борис Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), borislukichev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6279-6567>; **Панина Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0586-468X>; **Чурко Анна Аркадьевна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917-0375>; **Шуракова Вера Андреевна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>.

Information about authors

Boris G. Lukichev, Dr. of Sci. (Med.), professor of Internal Diseases Propaedeutic Department of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, borislukichev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6279-6567>; **Irina Yu. Panina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), i.u.panina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>; **Anna A. Churko**, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), churko.anna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0917-0375>; **Vera A. Shurakova**, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), v.a.shurakova95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6030-8141>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic named after acad. M. D. Tushinsky, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>.

ТРЕБОВАНИЯ К ПОДАЧЕ РУКОПИСЕЙ

для журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости»

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты.

Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

Рукопись

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис MS Word «Найти и заменить»).

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

До основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: ее заглавие и подзаголовочные данные, основные сведения об авторе (авторах), аннотацию, ключевые слова, благодарности, библиографическую запись для цитирования.

После основного текста статьи приводят на языке текста статьи и затем повторяют на английском языке следующие элементы издательского оформления: дополнительные сведения об авторе (авторах), сведения о вкладе каждого автора, указание об отсутствии или наличии конфликта интересов и детализация такого конфликта в случае его наличия.

Русскоязычная аннотация

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П. С. Иванов, С. И. Петров, И. П. Сидоров).

- **Название статьи.**
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.
- Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200 – 250 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например:

<http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yurii V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.
- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВА-

НИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- *Abstract*. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- *Keywords*. Необходимо указать ключевые слова — от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

- Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в ко-

тором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- *Фотографии и другие нерисованные иллюстрации* должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx — только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисунковую подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- После ключевых слов приводят слова благодарности организациям (учреждениям), научным руководителям и другим лицам, оказавшим помощь в подготовке статьи, сведения о грантах, финансировании подготовки и публикации статьи, проектах, научно-исследовательских работах, в рамках или по результатам которых опубликована статья.

Эти сведения приводят с предшествующим словом «Благодарности:». На английском языке слова благодарности приводят после ключевых слов на английском языке с предшествующим словом "Acknowledgments:"...

Сведения о финансировании исследования, подготовке и публикации статьи могут быть приведены отдельно с предшествующим словом «Финансирование:» ("Funding:" или "Financial Support:").

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интере-

сов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список источников

Оформление списка источников осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка источников

Нумерация в списке источников осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;

учебники, учебные пособия;

статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

диссертации;

авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных,

приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J. Y., Lim B. J., Sohn H. J., Shin D., Oh S. H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648-1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2015. — № 1. — С. 5—9. [Korotkevich A. A., Kokov A. N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке источников следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- ученая степень, ученое звание, должность;
- наименование организации (учреждения), ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.);
- электронный адрес автора (e-mail);
- открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID — ORCID) (при наличии).

Сведения об авторе (авторах) повторяют на английском языке после заглавия статьи на английском языке. Имя и фамилию автора (авторов) приводят в транслитерированной форме на латинице полностью, отчество сокращают до одной буквы (в отдельных случаях, обусловленных особенностями транслитерации, — до двух букв).

Отдельно указать автора для переписки с контактным номером телефона!

Сведения о вкладе каждого автора, если статья имеет несколько авторов, приводят в конце статьи после «Информации об авторах». Этим сведениям предшествуют слова «Вклад авторов:» ("Contribution of the authors:"). После фамилии

и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.).

Пример –

Вклад авторов:

Артемьева С. С. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; участие в разработке учебных программ и их реализации; написание исходного текста; итоговые выводы. Митрохин В. В. – участие в разработке учебных программ и их реализации; обработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Artemyeva S. S. – scientific management; research concept; methodology development; participation in development of curricula and their implementation; writing the draft; final conclusions.

Mitrokhin V. V. – participation in development of curricula and their implementation; follow-on revision of the text; final conclusions.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить авторы статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). **Временно не требуется.**

Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) Письмо-согласие, подписанное каждым автором (ФИО + подпись) по следующей форме:

«Авторы статьи «название статьи...» подтверждают, что:

а) данный материал не был опубликован в других изданиях и не был принят к печати другим издательством / издающей организацией;

б) конфликт интересов отсутствует;

в) в статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию;

г) права на публикацию статьи авторы передают журналу «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости».

Авторы:

ФИО _____ подпись

ФИО _____ подпись»

.....

Дата: