

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Астана)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
(Донецк, Украина)

Виноградский Борис Викторович — д.м.н.,
Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)

Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф.,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент,
Общая больница Тампы, (Тампа, США)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор,
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор,
Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького (Донецк, Украина)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры
терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-4



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Astana)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlicheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
 107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
 info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
 o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
 Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Badiak Alina
 reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961, 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»

Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
 www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2020-4

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

- В.П. Терентьев, М.З. Гасанов,
Ю.М. Амбалов, М.М. Батюшин*
Honoris causa профессор Душан Федорович
Лямбль — «человек истинно преданный
науке» 247

Обзорные статьи

- С.В. Тополянская*
Фактор роста соединительной ткани
в норме и патологии 254

- Е.А. Трошина, Е.С. Сеньюшкина*
Прямые и опосредованные эффекты
триглицеридов 262

- З.Д. Михайлова, П.Ф. Климкин*
Синдром холестериновой атероэмболии:
современное состояние проблемы 272

Оригинальные статьи

- Н.А. Хохлачева, Т.С. Косарева,
А.П. Лукашевич*
Новые подходы в изучении
распространенности желчнокаменной
болезни 281

- Е.И. Панова, М.С. Пиманкина,
О.В. Каратаева*
Клинические особенности
и инсулинорезистентность у мужчин
с метаболически нездоровым фенотипом
ожирения 288

- М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова,
М.И. Туровец*
Влияние неалкогольной жировой болезни
печени на показатели артериальной жесткости
и риск сердечно-сосудистых осложнений
у пациентов с артериальной гипертензией 296

- Л.Ю. Ильченко, И.А. Морозов,
Т.В. Кожанова, Н.В. Соболева,
Л.И. Мельникова, И.В. Круглова*
Выявляемость маркеров
инфицирования вирусами гепатитов
у высококвалифицированных спортсменов 305

Разбор клинических случаев

- Н.Т. Ватулин, Г.А. Игнатенко,
Г.Г. Тарадин, И.В. Канишева,
М.Р. Шаймурзин*
Случай острой стероид-индуцированной
миопатии у пациентки с аутоиммунной
тромбоцитопенией (клинический случай) 314

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- V.P. Terentyev, M.Z. Gasanov,
Yu.M. Ambalov, M.M. Batyushin*
Honoris Causa Professor Dushan Fedorovich
Lambl was a Man Truly Devoted to Science 247

REVIEW ARTICLES

- S.V. Topolyanskaya*
Connective Tissue Growth Factor
in Normal and Pathological Processes 254

- E.A. Troshina, E.S. Senyushkina*
Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine 262

- Z.D. Mikhailova, P.F. Klimkin*
Cholesterol Atheroembolism Syndrome:
Current State of the Problem 272

ORIGINAL ARTICLE

- N.A. Khokhlacheva, T.S. Kosareva,
A.P. Lukashevich*
New Approaches to Studying Prevalence
Gallstone Disease 281

- E.I. Panova, M.S. Pimankina,
O.V. Karataeva*
Clinical Features and Insulin Resistance
in Men with a Metabolically Unhealthy
Obesity Phenotype 288

- M.E. Statsenko, A.M. Streltsova,
M.I. Turovets*
The Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver
Disease on Indicators of Arterial Stiffness and
Risk of Cardiovascular Complications in Patients
with Arterial Hypertension 296

- L.Yu. Ilchenko, I.A. Morozov,
T.V. Kozhanova, N.V. Soboleva,
L.I. Melnikova, I.V. Kruglova*
The Frequency of Hepatitis Virus Infection
Markers Among Highly Qualified Sportsmen 305

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- N.T. Vatutin, G.A. Ignatenko,
G.G. Taradin, I.V. Kanisheva,
M.R. Shajmurzin*
The Case of Acute Steroid-Induced
Myopathy in the Patient with Autoimmune
Thrombocytopenia 314

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2019):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

**В.П. Терентьев*¹, М.З. Гасанов¹, Ю.М. Амбалов²,
М.М. Батюшин³**

¹ — ФГБОУ ВО Рост ГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

² — ФГБОУ ВО Рост ГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней, Ростов-на-Дону, Россия

³ — ФГБОУ ВО Рост ГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

HONORIS CAUSA ПРОФЕССОР ДУШАН ФЕДОРОВИЧ ЛЯМБЛЬ — «ЧЕЛОВЕК ИСТИННО ПРЕДАННЫЙ НАУКЕ»

V.P. Terentyev*¹, M.Z. Gasanov¹, Yu.M. Ambalov², M.M. Batyushin³

¹ — Rostov State Medical University, Internal Medicine Department №1, Rostov-on-Don, Russia

² — Rostov State Medical University, Infectious Diseases Department, Rostov-on-Don, Russia

³ — Rostov State Medical University, Internal Medicine Department № 2, Rostov-on-Don, Russia

Honoris Causa Professor Dushan Fedorovich Lambl was a Man Truly Devoted to Science

Резюме

Вилен Душан Ламбль (чеш. Vilem Dušan Lambl), или Душан Федорович Лямбль (1824-1895 гг) — чешский и российский анатом, гистолог, терапевт и паразитолог, доктор медицины, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии и патологической анатомии Императорского Харьковского университета (1860-1871 гг), заведующий кафедрой факультетской терапии Императорского Варшавского университета (1871 по 1895 гг), тайный советник.

Профессору Лямблю Д.Ф. принадлежат основательные труды по паразитологии (первым описал в 1859 году простейший микроорганизм, паразитирующий у человека и носящий сейчас его имя), патологической анатомии (его знаменитые литографированные на камне записки), нормальной анатомии, терапии, а также естествознанию, этнографии, культуре и лингвистике славянских народов и другие. Это был человек, обладающий широчайшим кругозором, остротой мысли, прекрасной эрудицией и невероятными знаниями в области как фундаментальной, так и прикладной медицины.

Ключевые слова: Лямбль Душан Федорович, Императорский Варшавский университет, Императорский Харьковский университет, лямблиоз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.06.2020 г.

Принята к публикации 14.07.2020 г.

Для цитирования: Терентьев В.П., Гасанов М.З., Амбалов Ю.М. и др. HONORIS CAUSA ПРОФЕССОР ДУШАН ФЕДОРОВИЧ ЛЯМБЛЬ — «ЧЕЛОВЕК ИСТИННО ПРЕДАННЫЙ НАУКЕ». Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 247-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-247-253

Abstract

Vilém Dušan Lambl, better known in Russia as Dushan Fedorovich Lambl (1824-1895) — Czech and Russian anatomist, histologist, therapist and parasitologist, doctor of medicine, professor, head of the department of normal anatomy and pathological anatomy of the Imperial Kharkov University (from 1860 to 1871), head of the Faculty therapeutic Department of the Imperial University of Warsaw (from 1871 to 1895), Privy Councilor.

*Контакты: Владимир Петрович Терентьев, e-mail: vpterentev@mail.ru

*Contacts: Vladimir P. Terentyev, e-mail: vpterentev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>

Professor Lambl D.F. the main works on parasitology (he was the first to describe in 1859 the simplest microorganism that parasitizes humans and now bears his name), pathological anatomy (his famous lithographs written on stone), normal anatomy, internal medicine, as well as natural science, ethnography, culture and linguistics of Slavs and others. He was a man with the broadest horizons, sharpness of thought, excellent erudition and incredible knowledge in the field of both fundamental and practical medicine.

Key words: Dushan Fedorovich Lambl, Imperial Warsaw University, Imperial Kharkov University, giardiasis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.06.2020

Accepted for publication on 14.07.2020

For citation: Terentyev V.P., Gasanov M.Z., Ambalov Yu.M. et al. Honoris Causa Professor Dushan Fedorovich Lambl was a Man Truly Devoted to Science. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 247-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-247-253

Путь в науку

Душан Федорович родился 5 декабря 1824 года в Богемии (Чехия). В 1849 году окончил медицинский факультет Пражского университета со степенью доктора медицины. Своим учителем считал профессора Яна Длауги, у которого изучал патологическую анатомию [1, 2].

Будучи еще молодым 24-летним человеком, Лябль выступал как писатель. Первые его труды были посвящены не столько медицине, сколько разным отраслям естествознания, географии, этнографии и др. Они касались, главным образом, славянских земель, их обитателей и натуральных богатств. Сообщения эти были сделаны на основании личных наблюдений и исследований, проведенных во время путешествий по этим землям.

Первая научная работа по патологической анатомии «Ein neues querverengtes Becken» (в переводе с нем. «Новый поперечносуженный таз») была напечатана Ляблем в 1853 году. С этого времени, не оставляя занятий по естествознанию, он написал целый ряд весьма ценных статей по нормальной и патологической анатомии, среди которых имеет место описание открытых им круговых волокон в цилиарной мышце.

В совершенстве владея немецким, французским, итальянским, английским и русским языками, Лябль мечтал о путешествии, во время которого можно было бы изучить и собрать в одно целое все те замечательные, редкие материалы по патологической анатомии, которые разбросаны по разным европейским музеям. Такое путешествие по Европе им было совершено в 1856 году. Посетив Германию, Голландию, Бельгию, Англию, Францию, Италию и Австрию и усердно занимаясь в госпиталях и музеях 26 городов, он издал свой замечательный «Reisebericht» (в переводе с нем. «Отчет о поездке»), в который была занесена масса чрезвычайно важных и интересных патологоанатомических наблюдений [3].

К одним из наиболее ярких периодов в биографии Д.Ф. Лябля относится 1856-1860 года, когда он занимал должность приват-доцента кафедры патоло-

гической анатомии Пражского университета. Здесь он организовал частные курсы нормальной и патологической гистологии, которые привлекали внимание большого количества врачей, приезжавших в Прагу. В этот период многие из русских молодых ученых-докторов медицины, готовившихся к академической карьере, занимались под руководством профессора Д.Ф. Лябля. Вскоре Душан Федорович создал свою собственную школу, к ученикам которой относился с особой теплотой, любовью и уважением [4].

Деятельность проф. Лябля Д.Ф. в Императорском Харьковском университете (1860–1871 гг.)

В сентябре 1860 г. Д.Ф. Лябль был назначен на должность экстраординарного профессора по кафедре анатомии в Императорском Харьковском университете. Извещение о своем назначении Душан Федорович получил, находясь еще за границей, в Праге, поэтому явился на службу лишь в январе 1861 г. Д.Ф. Лябль принял Российское подданство. Свои лекции читал на безупречном русском языке. Известный харьковский ученый И.П. Скворцов утверждал, что «период работы Д. Лябля в Харьковском университете был временем расцвета деятельности его кафедр нормальной и патологической анатомии. Преподавание нормальной анатомии в те годы значительно видоизменилось, и было поставлено на ту высоту, которой оно достигало не везде за границей».

В Харькове Д.Ф. Лябль познакомился с начинающим, но подающим большие надежды юристом Анатолием Федоровичем Кони, который впоследствии стал ему близким другом. Кони оставил замечательные воспоминания о Душане Федоровиче, благодаря которым мы можем спустя более 100 лет представить Д.Ф. Лябля живым человеком в окружении студентов, коллег, в общении с университетским сообществом. В своих мемуарах он пишет: «...Ученик

знаменитого Гиртля, подвижный, энергичный, с прекрасными, полными жизни, умными карими глазами на сухощавом лице под нависшим хохлом седеющих волос, Лямбль производил впечатление выдающегося человека и был таковым в действительности. Хотя и в своей части, он не был узким специалистом, а отзывался на всевозможные духовные запросы человеческой природы. Любитель и знаток европейской литературы, тонкий ценитель искусства, он мог с полным правом сказать о себе «*nihil humanum me alienum puto*» (в переводе с лат. «ничто человеческое мне не чуждо»). Он, например, в подробности изучал и знал Данте, а своими объяснениями и замечаниями внушал мне любовь и интерес к художественной деятельности Гогарта» [5].

Душан Федорович любил посещать заседания факультета и совета, и в течение одиннадцатилетнего пребывания в Харькове всегда был одним из деятельнейших членов на этих заседаниях. Он интересовался не только тем, что непосредственно касалось его специальности и кафедры, но участвовал в обсуждении большинства вопросов, касающихся жизни университета. Его многочисленные «мнения», «доклады», «рецензии», «рапорты» всегда отличались обстоятельностью, содержательностью и были основаны на фактах и научных доказательствах.

Примечательно, что Д.Ф. Лямблю довелось выступать оппонентом при защите в Харьковском университете докторской диссертации еще неизвестного лекаря Николая Васильевича Склифосовского, в последствие ставшего знаменитым хирургом. Он рекомендовал факультету оставить лекаря Митрофана Алексеевича Попова стипендиатом университета для специального изучения патологической анатомии, и Попов впоследствии подготовил к изданию большой и важный научный труд «Медицинский факультет Харьковского университета за первые сто лет его существования. 1805-1905 гг.» [6].

В 1862 г. Д.Ф. Лямбль был командирован университетом официальным референтом по медицинским предметам на Всемирную выставку в Лондоне. В том же году он был избран почетным членом чешского медицинского общества.

В 1865 г. профессору Д.Ф. Лямблю по производственной необходимости было поручено заведование терапевтической клиникой. И здесь Душан Федорович проявил себя в качестве опытного организатора и руководителя. По свидетельству современников, «как практический врач, он подсмеивался над узкой специализацией, столь развившейся в последнее время, и в понимании картины и значении болезни давал ход собственной творческой мысли, а не следовал рабски за тем, что ему скажет последнее слово заграничных книжек и в особенности разные химические и другие исследования. Он лечил не теоретически понимаемую болезнь, а каждого больного, индивидуализируя свои приемы и указания и отводя широкое место психологическому наблюдению. Его называли часто оригиналом и чудаком, но чудака этот

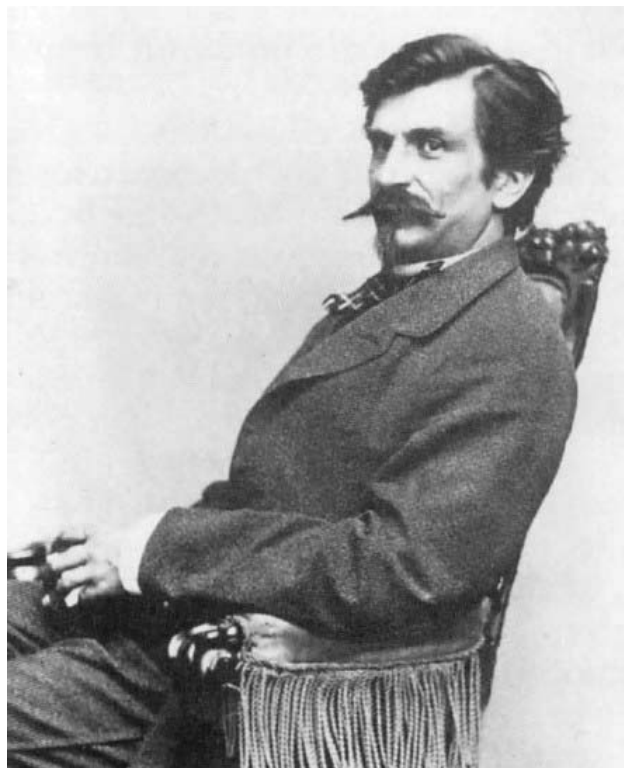


Рисунок 1. Лямбль Д.Ф. в молодые годы. Оригинал фотографии хранится в Музее чешской литературы (Прага, Чехия) [11]

Figure 1. Photo of Lambl V.D. in his younger years. The original document is stored in the Literary Archive of the Museum of Czech Literature (PNP), Prague, Czech Republic [11]

мог записать себе в актив немало блестящих исцелений там, где был серьезный и определенный недуг, и там, где нужно было лишь поднять душевный строй человека, не привязывая к нему непременно определенного медицинского ярлыка с неизбежной, предустановленной процедурой лечения и режима» [1].

Что же касается кафедры патологической анатомии Харьковского университета, то своим возникновением и развитием она всецело обязана Д.Ф. Лямблю. По приезду в Харьков он занял должность профессора кафедры анатомии, и на заседании медицинского факультета 20 мая 1861 г. ему было «предложено взять на себя труд преподавать патологическую анатомию», на что Душан Федорович выразил свое согласие [7, 8].

Д.Ф. Лямбль был блестящим оратором. Его лекции, на которые приходили не только студенты и врачи, но и профессора других кафедр, соответствовали высочайшим европейским стандартам, отличались широтой кругозора лектора, ясностью и яркостью изложения мысли. Кроме того, лекции профессора вызывали интерес еще и тем, что Душан Федорович во время объяснения материала иллюстрировал его рисунками, которые наносил с помощью цветных мелков на доске.

«... Слушать его образную, строго научную, богатую опытом и многочисленными примерами речь было истинным наслаждением», — писал А.Ф. Кони. При подготовке к своим лекциям профессор тщательно проводил литературный обзор последних достижений медицинской науки в этой области, приводил примеры из собственного богатого прозекторского и научно-исследовательского опыта [5, 9].

Доктор Лямбль принадлежал к числу тех ученых, которые, при обширных познаниях, обладали в высокой степени даром ясного, отчетливого и последовательного изложения. Профессор Иллинский Тимофей Степанович отмечал, что «при всем этом постоянное нахождение Лямбля в кругу работающих при нем и всегдашняя его готовность объяснять все возникающие недоумения, придают еще более цены анатомическим занятиям в госпитале. Не только специалист, но и всякий образованный врач не останется в накладе, уделив часть времени на занятия у Лямбля, потому что здесь, кроме микроскопических исследований, он найдет и практические применения таковых у постели больных» [17]. Ученик Душана Федоровича — проф. Попов М.А. писал: «Лекции Лямбля посещались, по меньшей мере, двумя курсами, следовательно около 300 человек и более. Первые места брались с боем и занимались за несколько часов раньше. Сидящим на задних скамьях приходилось прибегать к биноклям, а одна треть слушателей обыкновенно выслушивала лекцию стоя... На полукурсовом экзамене по анатомии Лямбль был очень строг и требователен. Он не допускал возможности, чтобы в анатомии можно было что-нибудь опустить к экзамену. Студент должен был знать все разделы анатомии и я помню очень грустный факт, когда на полудекарском экзамене в 1863 году двенадцать моих товарищей получили по единице за то, что не могли с достаточной точностью рассказать анатомические пути кровообращения у утробного младенца» [6].

Профессор Лямбль был искусным прозектором и, нередко, во время работы любил приговаривать, что «если неудачи медицинской практики заставляют больных молчать, то патологическая анатомия отличается тем, что заставляет мертвых говорить». Он выполнял аутопсии профессионально, внимательно, быстро, последовательно, замечал минимальные патологические изменения во всех органах. По его мнению, аутопсии имели большое учебно-познавательное значение и этическое воздействие на студентов и врачей, которые всегда заполняли секционный зал. «Я нашел его перед памятным мне мраморным столом, окруженным группой студентов. Он делал вскрытие трупа... и производил его с изумительным искусством, точностью и знанием, которые так и развешивались под каждым движением его скальпеля. Весь, отдавшись разрешению патологического вопроса, оживленный и уверенный в себе, жадно посасывая маленький окуроч сигары, каким-то чудом не обжигавший ему

нос, он казался настоящим жрецом науки на исключительном ей служении», — с восхищением писал А.Ф. Кони о своем друге [5, 10].

Увлеченность своим делом, а также одновременная работа с аудиторией иногда отвлекали внимание профессора, что дважды в 1867 и 1871 гг. чуть не привело к драматическим последствиям, когда Душан Федорович едва не погиб, заразившись инфекцией через парез пальца при вскрытии трупа, умершего от «пиемии». Оба произошедших случая требовали тогда длительного лечения, а во времена отсутствия антибиотиков это было непростой задачей.

Знания Д.Ф. Лямбля были поистине энциклопедичны: он опубликовал более 100 работ, посвященных различным отраслям естествознания, этнографии, культуры и лингвистики славянских народов, нормальной и патологической анатомии, гистологии, паразитологии и терапии. Лямбль занимался изучением воспаления, опухолей яичников, гнойного воспаления брюшины, врожденной патологии костной системы. Особенно стоит выделить его выдающийся научный труд «Микроскопические исследования кишечных испражнений», где им впервые описано паразитическое простейшее — «одно-ячеечное наливчатое животное», найденное в диарейных испражнениях при кровавом поносе у детей. Оно получило название *Sercomonas intestinalis*. Однако позже, во Франции простейшее переименовали в память об открывшем его ученом — *Lambliia intestinalis*, а заболевание, вызванное «лямблиями» стало именоваться лямблиоз [11]. В течение 1861-1865 гг. профессор Д.Ф. Лямбль выпустил оригинальный вариант «патологической анатомии» в виде выгравированных на камне литографированных записок. Он считал, что «гравирование на камне текста с рисунками предпочтено печатанию для того, чтобы возможно было поместить в тексте большее количество оригинальных рисунков, не тратя напрасно времени и издержек, требуемых ксилографией». Записки Д.Ф. Лямбля являются первым и уникальным учебником по патологической анатомии в Российской Империи. Первые два выпуска были посвящены патологии костей и суставов, третий (1862) — опухолям, четвертый (1865) — заболеваниям кожи. Однако последующие разделы опубликованы не были и существовали только в виде конспектов, циркулировавших между студентами [6].

Д.Ф. Лямбль был активным общественным деятелем и активно участвовал в работе Харьковского медицинского общества. В 1861 году ему была оказана высокая честь возглавить общество, став его первым президентом [12, 13].

21 апреля 1867 года проф. Лямбль во время посещения международного съезда врачей в Париже был избран вице-президентом съезда, что подчеркивало его высокий авторитет в европейском научно-медицинском сообществе.

В 1871 г. по предложению проф. Якова Семеновича Кремянского, Совет Императорского Харьковского университета «в уважение ученых заслуг по отрасли медицинских наук» удостоил Д.Ф. Лямбля «honoris causa» — звания почетного доктора медицины.

В том же году он был перемещен в Варшавский университет ординарным профессором по кафедре факультетской терапевтической клиники. «Перейдя в Варшаву, Лямбль остался человеком, истинно преданным науке, беспредельно преданным престолу и Империи, достойным представителем русского знамени на окраине», писал П.И. Ковалевский.

Деятельность проф. Лямбля Д.Ф. в Императорском Варшавском университете (1871–1895 гг.)

Знания анатомии, патологической анатомии, физиологии и клиники внутренних болезней ставили проф. Лямбля в ранг высококлассного поливалентного специалиста и ученого. Его приезд в Варшаву, в частности, на кафедру факультетской терапии Императорского Варшавского университета (ИВУ), был воспринят, как «подарок судьбы». Человек, обладающий широчайшим кругозором, остротой мысли, прекрасной эрудицией и невероятными знаниями в области как фундаментальной, так и прикладной медицины, был просто жизненно необходим кафедре и университету, особенно, в период глобальных реформ и преобразований. С Душаном Федоровичем кафедра факультетской терапии зажила новой жизнью. Он постоянно что-то придумывал, разрабатывал, внедрял, неустанно трудился в клинике со студентами и молодыми врачами с целью вывести деятельность кафедры на требуемый уровень. Им был полностью модифицирован учебный процесс, переработаны лекционные курсы, усовершенствованы подходы к диагностике и лечению пациентов. Разнообразный больничный материал давал только возможность Лямблю еще больше раскрыть перед своими слушателями те громадные запасы знаний, которыми он, несомненно, обладал. Он по-прежнему продолжал следовать своим принципам, усердно занимаясь со студентами и ординаторами у постели больных в госпитале Святого Духа [14].

Не всегда и не все удовлетворяло Д.Ф. Лямбля в постановке учебного процесса в Харьковском университете, то же он нашел и в Варшавском. Кони А.Ф., поддерживающий с ним теплые отношения и после отъезда из Харькова, писал: «чуждый всякой рутины, ставивший впереди всего исключительно интересы дела, он, по-видимому, судя по некоторым местам его писем, переживал подчас трудные дни. Чех по рождению, он горячо любил Россию и желал ей истинного величия и сопричастия культурным



Рисунок 2. Лямбль Д.Ф. в годы работы в Императорском Варшавском университете. Оригинал фотографии хранится в Музее чешской литературы (Прага, Чехия) [11]

Figure 1. Photo of Lambly V.D. during his years in Warsaw. Original document is stored in the Literary Archive of the Museum of Czech Literature (PNP), Prague, Czech Republic [11]

задачам Запада. Действительность, окружавшая его, шла нередко вразрез с этими его желаниями» [15, 16].

В первые годы руководства кафедрой проф. Лямбль подготовил очень важный документ «Проект по ведению научной статистики в госпиталях г. Варшавы на примере клиники Святого Духа» и представил его в медицинский факультет Императорского Варшавского университета.

Члены ученого Совета привлекали опытного Душана Федоровича к рецензированию научных статей, диссертационных работ, представленных трудов для участия в конкурсе на вакантные должности по медицинскому факультету. Его обстоятельные отзывы были лишены формализма и содержали важные комментарии, благодаря которым, работы приобретали заверченный вид. Интересен факт, что в 1894 году проф. Лямблем Д.Ф. для рецензии

были получены сочинения доктора медицины Николая Ивановича Мухина «на соискание кафедры частной патологии и терапии». Среди прочих работ была монография «Токсический спастический паралич», которую особенно отметил Душан Федорович: «книга приват-доцента Мухина Н.И. занимает по своей полноте, законченности и систематическому складу весьма выдающееся место, она составляет полезный вклад не только в русскую письменность, а в медицинскую литературу вообще». Проф. Мухин Н.И. возглавил кафедру и руководил ей сначала в Варшаве, а затем с 1915 года в Ростове-на-Дону [1, 3].

Проф. Лямбль пытался искоренить устоявшиеся традиции оценки диссертационной работы, когда цензором мог назначаться сам научный руководитель. Он резко выступал с критикой этого явления, когда однажды его назначили официальным оппонентом по диссертации его ученика лекаря Генриха Людвиговича Пацановского: «так как диссертация была произведена, главным образом, на материале подведомственной мне клиники, так как работа составлялась на моих глазах и, следовательно, содержание ее мне хорошо известно, то я позволяю себе обратить внимание медицинского факультета на то, что, по моему мнению, оценку достоинств ее следовало бы поручить не мне, а кому-либо другому из гг. членов факультета, профессору, который мог бы отнестись к делу совершенно беспристрастно, как постороннее лицо. Поэтому, было бы целесообразно, чтобы господа преподаватели по соответствующим предметам были привлекаемы медицинским факультетом для подачи мнения на основании оценки, которая, по существу своему, должна представлять собою в некотором смысле научный контроль. Я же не намерен подавать мнения и также впоследствии не желаю принять функции официального оппонента в деле, касающемся моего ассистента» [1]. Подобные заявления часто звучали в медицинском факультете ИВУ во времена деятельности проф. Лямбля, всегда порождали дискуссии и разбавляли конъюнктурность и формализм в работе совета медфака.

Проф. Лямбль всё своё время посвящал медицине. Удовольствия общественной жизни для него практически не существовали. Он был женат на Евгении Александровне Эдельберг, у них была прекрасная дочь Ольга. Труд и домашний очаг — вот всё, чем он дорожил. При этом, «занимаясь наукой», говорил проф. П.И. Ковалевский, «Лямбль не чужд был искусства. Он рисовал, любил музыку, и не чужд был творчества в этой области, резал и литографировал на камне и за этими занятиями не имел возможности видеть другую жизнь».

Стоит отметить, что Душан Федорович любил молодежь, возлагал на нее большие надежды и часто открыто и самоотверженно защищал молодых ординаторов. Известен случай, когда на заседании медицинского факультета он выступил в защиту

клинических ординаторов, которых, как он считал, «несправедливо оклеветал городской совет», что вызвало массу обсуждений.

В 1881 году Лямбль был пожалован орденом св. Станислава 1 степени. А «1 января 1889 года Государь Император по всеподданнейшему докладу господина Министра народного просвещения Всемилюстивейше соизволил произвести Лямбля в чин тайного советника» [4].

Проф. Лямбль провел в Варшавском университете 23 года. Этот период был одним из самых плодотворных в жизни ученого. За это время Душаном Федоровичем помимо работ, вышедших под его руководством, напечатан целый ряд ярких статей по клинической медицине, исполненных научным интересом. Последний капитальный труд «Самовывих позвоночника (Spondyl Olisthesis)», над которым он работал в течение многих лет в 1893 г. Императорской Петербургской Академией наук был удостоен премии имени П.А. Загорского с выплатой 4000 рублей, что в то время составляло огромную сумму — более одного годового профессорского оклада.

Душан Федорович долгое время страдал бронхиальной астмой. Особенно в последние годы ее приступы были чаще и протекали тяжелее. Обострившаяся болезнь внезапно оборвала жизнь выдающегося научного деятеля на 71-м году жизни 13 февраля 1895 года. Через несколько дней профессора Д.Ф. Лямбля похоронили в старейшем некрополе Варшавы на Повонзковском. «Профессора, товарищи покойного, студенты и множество друзей и знакомых до самой могилы проводили гроб, который весь был покрыт венками» [1, 10].

В своем духовном завещании профессор Лямбль, горячо любивший студенческую молодежь, распорядился передать «20000 австро-венгерских гульденов в фонд поддержки чешских студентов медицинского факультета Пражского университета и Пражского технического университета».

Это был светлый, энергичный, эрудированный и умнейший человек своего времени, ценивший жизнь, любивший искусство, воспитавший не одно поколение врачей и оставивший яркий след в истории Российской медицинской науки.

Вклад авторов в работу:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Терентьев В.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>): дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): поиск литературных источников, написание текста, редактирование

Амбалов Ю.М.: редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): редактирование текста и утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Terentyev V.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>):

design, writing, editing and approval of the final version of the article

Gasanov M.Z. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>):

search for literature, writing and editing the article

Ambalov Yu.M.: editing and approval of the final version of the article

Batyushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>):

editing and approval of the final version of the article

Список литературы/ References:

1. Поповъ М.А. Профессоръ Душанъ Федоровичъ Лямбль, его служебная и литературная дѣятельность в кн.: Материалы къ истории Харьковскаго Университета. Харьковъ, типография Адольфа Дарре. 1896; 277-9. Popov M.A. Professor Dushan Fedorovich Lambl, his official and literary activities in the book: Materials for the history of Kharkov University. Kharkov. Adolphe Darre Printing House. 1896; 277-9. [In Russian].
2. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона в 86 т. (82 т. и 4 доп.). Лямбль Душан Федорович. СПб, Семеновская типография И.А. Ефрона. 1890; 955 с. Encyclopedic Dictionary of Brockhaus and Efron in 86 volumes (82 vol. and 4 add.). Dushan Fedorovich Lambl. SPb., Semenovskaya Printing House I.A. Efron. 1890; 955 p. [In Russian].
3. Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Гасанов М.З., и др. В Сокровищнице памяти моей. Очерки истории кафедры факультетской терапии (портреты, биографии, воспоминания сотрудников). Ростов-на-Дону, изд-во РостГМУ. 2018; 254 с. Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Gasanov M.Z., et al. In the treasure of my memory. Essays on the history of the faculty therapy department (portraits, biographies, memoirs of employees). Rostov-on-Don, publishing house of Rostov State Medical University. 2018; 254 p. [In Russian].
4. Dorota Labusova. Vilem Dusan Lambl (1824-1895). Praha, soupis osobniho fondu. 1996; edice inventářů č. 863. Dorota Labusova. Vilem Dusan Lambl (1824-1895). Praha, Personal fund. Inventory No. 863. [In Czech].
5. Кони А.Ф. Избранные произведения. Статьи и заметки. Судебные речи. Воспоминания. М., Госюриздат. 1956; 888 с. Koni A.F. Selected works. Articles and notes. Judicial speeches. Memories. M. Gosyurizdat. 1956; 888 p. [In Russian].
6. Попов М.А. Лямбль Душанъ Федоровичъ в кн.: Медицинский факультет Харьковскаго университета за первые 100 лет его существования под редакцией проф. И.П. Скворцова и Д.И. Багалея. Харьков, типография «Печатное дело» К.Н. Гагарина. 1905; Раздел III; 16-21. Popov M.A. Lambl Dushan Fedorovich in the book: Medical Faculty of Kharkov University for the first 100 years of its existence, edited by prof. I.P. Skvortsova and D.I. Bagaley. Kharkov. Printing house "Pечатnoe delo" by K.N. Gagarin. 1905; Section III; 16-21. [In Russian].
7. Российский государственный исторический архив (РГИА), ф. 733, опись 147, дело 634 «О перемещении ординарного профессора Харьковскаго университета Лямбля на кафедру патологической анатомии». Russian State Historical Archive (RGIA), f. 733, inventory 147, case 634 "On the transfer of an ordinary professor of Kharkov University Lambl to the department of pathological anatomy". [In Russian].
8. Российский государственный исторический архив (РГИА), фонд 733, опись 50, дело 1248 «Об увольнении профессора С.С. Лукьяновича и об утверждении В.Д. Лямбля ординарным профессором 19 января 1861 г. — 22 ноября 1862 г.». Russian State Historical Archive (RGIA), f. 733, inventory 50, case 1248 "On the dismissal of Professor S.S. Lukanovich and the approval of V.D. Lambl as an ordinary professor January 19, 1861 — November 22, 1862". [In Russian].
9. Проценко Е.С., Кириченко М.И., Ремнёва Н.А., и др. Лямбль Дюшан Федорович в кн.: Кафедра общей и клинической патологии: от истоков к современности: монография под. ред. Савченко В.Н. Х., ХНУ имени В.Н. Каразина. 2016; 84-95. Protsenko E.S., Kirichenko M.I., Remneva N.A., et al. Lambl Dyushan Fedorovich in the book: Department of General and Clinical Pathology: from the origins to the present: monograph ed. by Savchenko V.N. Kh., KhNU named after V.N. Karazin. 2016; 84-95. [In Russian].
10. Перцева Ж.Н., Марковский В.Д., Сорокина И.В. и др. Профессор Д.Ф. Лямбль - основатель кафедры патологической анатомии Харьковскаго Национального медицинскаго университета. Экспериментальна і клінічна медицина. 2015; 1(66): 202-5. Pertseva Zh.N., Markovsky V.D., Sorokina I.V. et al. Professor D.F. Lyambli is the founder of the Department of Pathological Anatomy of Kharkov National Medical University. Experimental and clinical medicine. 2015; 1 (66): 202-5. [In Russian].
11. Lipoldova M. Giardia and Vilem Dusan Lambl. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2014; 8(5): e2686. doi:10.1371/journal.pntd.0002686.
12. Харьковское медицинское общество 1861-1911 гг.: очерки его пятидесяти лет деятельности под ред. Игумнова С.Н., Алексеевым М.Т., Гансом А.К., и др. Х., тип. и лит. М. Зильберберга и сыновей. 1913; 539 с. Kharkov Medical Society 1861-1911: essays on its fifty years of activity, ed. by Igumnova S.N., Alekseev M.T., Hans A.K., et al. Kh., the printing house of M. Zilberberg and sons. 1913; 539 p. [In Russian].
13. Хвисюк Н.И. К 150-летию Харьковскаго медицинскаго общества. Международный медицинский журнал. 2011; 4: 107-111. Khvisyuk N.I. To the 150th anniversary of the Kharkov Medical Society. The International Medical Journal. 2011; 4: 107-11. [In Russian].
14. Есипов В.В. Материалы к истории Императорскаго Варшавскаго университета: биографическіе очерки. Вып. 1(2). Варшава, тип. Варш. учеб. окр. 1915; 53 с.

С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия

ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

S.V. Topolyanskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes

Резюме

В обзоре отражены современные представления о роли фактора роста соединительной ткани при различных физиологических и патологических процессах. Фактор роста соединительной ткани регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза. Повышенная экспрессия фактора роста соединительной ткани наблюдается при различных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. В обзоре обсуждается также потенциальная роль этого фактора роста в регуляции процессов клеточного старения.

Ключевые слова: фактор роста соединительной ткани, фиброз, нефросклероз, хондрогенез, остеогенез, старение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.05.2020 г.

Принята к публикации 01.07.2020 г.

Для цитирования: Тополянская С.В. ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 254-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261

Abstract

Modern concepts about the role of connective tissue growth factor in various physiological and pathological processes are described in the review. Connective tissue growth factor regulates a variety of cellular functions, including proliferation, migration, adhesion, differentiation and synthesis of extracellular matrix proteins in cells of different types. This factor is also involved in more complex biological processes of angiogenesis, chondrogenesis, wound healing, fibrosis and oncogenesis. Increased expression of connective tissue growth factor is observed in different cardiovascular and oncological diseases. Potential role of this growth factor in regulation of cellular senescence and aging processes is also discussed.

Key words: connective tissue growth factor, fibrosis, nephrosclerosis, chondrogenesis, osteogenesis, aging

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.05.2020

Accepted for publication on 01.07.2020

For citation: Topolyanskaya S.V. Connective Tissue Growth Factor in Normal and Pathological Processes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 254-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-254-261

ФРСТ — фактор роста соединительной ткани, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

*Контакты: Светлана Викторовна Тополянская, e-mail: sshekshina@yahoo.com

*Contacts: Svetlana V. Topolyanskaya, e-mail: sshekshina@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-8432>

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), известный также как CCN2, представляет собой небольшой секретируемый белок семейства CCN, названного так по трем первоначальным членам, включающим белки Cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1), CTGF/CCN2, Nephroblastoma overexpressed (Nov/CCN3) [1, 2]. ФРСТ представляет собой богатый цистеином белок внеклеточного матрикса, состоящий из четырех доменов или модулей. Этот белок, как и другие члены семейства CCN, содержит четыре различных структурных модуля: аминоконцевой инсулиноподобный домен, связывающий фактор роста; домен, богатый цистеином; повтор тромбоспондина типа 1 и карбоксил-домен терминального цистеинового узла [3]. Синтез ФРСТ, открытого в 1991 году, стимулирует такой профибротический цитокин, как трансформирующий фактор роста- β [4].

Фактор роста соединительной ткани регулирует разнообразные клеточные функции, в том числе, пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в клетках различных типов, а также участвует в более сложных биологических процессах ангиогенеза, хондрогенеза, остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза [1]. Повышенная экспрессия ФРСТ наблюдается, прежде всего, при патологических состояниях, связанных с фиброзом [4].

Предполагают, что в качестве белка внеклеточного матрикса, фактор роста соединительной ткани интегрирует разнообразные внеклеточные сигналы в сложные биологические реакции [2, 5]. ФРСТ связывается соответственно с различными рецепторами на клеточной поверхности (в частности, с интегринами и поверхностными гепарансульфат протеогликанами), контролируя таким образом передачу сигналов в клетки, распознавание клеточного матрикса и клеточную адгезию. Данный белок связывает также факторы роста (например, костный морфогенетический белок-4, трансформирующий фактор роста- β), сосудистый эндотелиальный фактор роста и белки внеклеточного матрикса [6].

Экспрессия ФРСТ регулируется факторами роста и цитокинами, включая ангиотензин II, костные морфогенетические белки, эндотелин, а также механическими стимулами (в том числе, высоким артериальным давлением и натяжением сосудистой стенки) [3]. Индуцированная ангиотензином II артериальная гипертензия выступает в роли активного индуктора экспрессии ФРСТ в стенке сосудов. Трансформирующий фактор роста- β представляет собой наиболее важный регулятор экспрессии ФРСТ. Экспрессия ФРСТ коррелирует соответственно с экспрессией трансформирующего фактора роста- β в стенке сосуда. Сосудистый эндотелиальный фактор роста также индуцирует ФРСТ, что имеет важное клиническое значение при нарушении регуляции ангиогенеза, и, в частности, при диабетической ретинопатии [6].

Фактор роста соединительной ткани активно экспрессируется при развитии сердечно-сосудистой си-

стемы, тогда как эмбрионы с дефицитом этого фактора погибают вскоре после рождения из-за сложных дефектов развития. У взрослых людей ФРСТ играет, по-видимому, определенную роль при развитии некоторых патологических процессов, в том числе, сердечной недостаточности, кардиосклероза и образовании рубцов после перенесенного инфаркта миокарда [2]. Повышенная экспрессия ФРСТ в сосудах связана с атерогенезом, апоптозом гладкомышечных клеток и формированием сосудистых аневризм [7–9]. В эксперименте ангиотензин II, повышенное артериальное давление и напряжение сосудистой стенки усиливают экспрессию ФРСТ, что способствует изменениям гладкомышечных клеток сосудов [7]. В результате такого ремоделирования нарушается структурная целостность сосудистой стенки, что способствует, по всей видимости, образованию аневризм и расслоению или разрыву аорты [9]. Стимуляция фактора роста соединительной ткани может участвовать в развитии индуцированных артериальной гипертензией церебральных микрокровоизлияний за счет нарушения целостности сосудистой стенки [6]. ФРСТ экспрессируется, кроме того, в атеросклеротических бляшках, играя, как полагают, определенную роль в регуляции их стабильности, и может стимулировать миграцию моноцитов в атеросклеротические бляшки [2]. В экспериментальных условиях показано, что ФРСТ может играть роль в процессе атерогенеза. При введении мышам препарата, блокирующего ФРСТ, уменьшались скопления макрофагов в атероме и размеры бляшки [10].

При таком патологическом процессе, как гипертрофическая кардиомиопатия (с интерстициальным фиброзом и чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса), отмечено повышение как тканевой экспрессии ФРСТ, так и циркулирующей в крови концентрации этого фактора, начиная с самых ранних стадий заболевания. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что ФРСТ представляет собой мощный стимулятор экспрессии генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса [11]. По некоторым данным, подавление ФРСТ посредством передачи сигналов инсулиноподобного фактора роста-1 при дилатационной кардиомиопатии тоже уменьшает фиброз миокарда и улучшает функции сердца [12].

В Тайваньском регистре с участием 125 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью обнаружена существенная корреляция между уровнем фактора роста соединительной ткани в плазме крови и эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции. Выраженность фиброза сердца, оцененная посредством магнитно-резонансной томографии, также коррелировала с концентрацией ФРСТ в плазме крови [13].

В другом исследовании проанализирована экспрессия фактора роста соединительной ткани у больных с сердечной недостаточностью, перенесших трансплантацию сердца. В ткани левого желудочка пациентов как с ишемической, так и с дилатационной

кардиомиопатией, обнаружена повышенная экспрессия ФРСТ, наряду с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, коллагена и матриксных металлопротеиназ, что коррелировало со степенью выраженности интерстициального фиброза миокарда [14].

В одном из наиболее крупных клинических исследований фактора роста соединительной ткани с участием 1227 пациентов с сердечно-сосудистой патологией установлено, что повышенный уровень этого фактора в плазме крови увеличивает риск возникновения новых сердечно-сосудистых заболеваний. В этой работе повышение концентрации ФРСТ было связано с возникновением ишемических коронарных событий (в 1,4 раза) и смертностью от всех причин, но не связано с ишемическим инсультом. Содержание ФРСТ в плазме крови позитивно коррелировало при этом с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности и негативно — со скоростью клубочковой фильтрации. При цереброваскулярной патологии концентрация ФРСТ была значительно ниже [15].

При сахарном диабете 2 типа высокие уровни ФРСТ позволяют, очевидно, предсказывать возникновение в будущем инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании с участием 952 больных сахарным диабетом при повышении концентрации ФРСТ отмечен более высокий риск возникновения инфаркта миокарда (в 2,4 раза), сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин (в 2,7 раза), по сравнению с лицами, у которых найдена низкая концентрация этого фактора [16]. ФРСТ является мощным индуктором хемотаксиса и образования внеклеточного матрикса, что способствует прогрессированию воспалительных, пролиферативных и фиброзных изменений при сердечно-сосудистой патологии [16].

На экспериментальных моделях животных было показано, что увеличение активности ФРСТ в миокарде после перенесенного инфаркта миокарда ассоциируется с уменьшением ремоделирования левого желудочка, что достигается за счет ингибирования процессов апоптоза и воспаления [17]. Однако в клиническом исследовании с участием 988 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST не обнаружено какой-либо значимой взаимосвязи между уровнем ФРСТ в крови и размером зоны инфаркта, фракцией выброса левого желудочка, конечно-систолическим и конечно-диастолическим объемами левого желудочка, а также ухудшением прогноза больных и их смертностью [18].

В недавнем исследовании Chi H. et al. (2019) с участием 114 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью выявлено, что уровни фактора роста соединительной ткани в этой группе больных существенно выше, чем в контрольной, и коррелируют с эхокардиографическими показателями диастолической дисфункции [19]. В другой работе также было показано повышение содержания ФРСТ у 52 паци-

ентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и достоверная корреляция этого фактора со степенью тяжести ХСН, концентрацией мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографическими показателями диастолической, но не систолической, дисфункции [20]. По мнению авторов этого исследования влияние ФРСТ на диастолическую сердечную недостаточность обусловлено его про-фибротическим действием. В исследовании ФРСТ у больных с острой сердечной недостаточностью максимальное повышение ФРСТ наблюдалось у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, по сравнению с контрольной группой без сердечной недостаточности или с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [21]. В ряде исследований продемонстрирована важная роль фактора роста соединительной ткани в развитии фиброза и дилатации предсердий и связанной с этим фибрилляцией [22, 23]. При изучении экспрессии ФРСТ в ткани предсердий, удаленной во время проведения кардиохирургических вмешательств, обнаружено более высокое содержание ФРСТ в фибробластах предсердий у больных с фибрилляцией предсердий, по сравнению с пациентами, имевшими синусовый ритм; причем, уровень этого фактора роста позитивно коррелировал с длительностью фибрилляции предсердий и их дилатацией [22]. В другой работе также была обнаружена повышенная экспрессия ФРСТ как в фибробластах, так и в миоцитах предсердий, удаленных во время кардиохирургического вмешательства, а стимуляция ангиотензином II еще более усиливала гиперэкспрессию этого фактора роста [23].

Установлено, что у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения содержание ФРСТ в атеросклеротических бляшках, удаленных во время каротидной эндартерэктомии, выше, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками [24]. В этом исследовании в бляшках с высоким содержанием ФРСТ обнаруживали больше коллагена и гладкомышечных клеток, поэтому авторы пришли к выводу, что этот фактор роста ассоциируется с более стабильным фенотипом атеросклеротических бляшек [24].

Как показано в некоторых исследованиях, экспрессия ФРСТ в головном мозге при болезни Альцгеймера коррелирует с прогрессированием клинических признаков деменции и накоплением амилоида [6]. На экспериментальной модели болезни Альцгеймера найдено, что потребление диабетогенной диеты ведет к значительному повышению содержания ФРСТ в головном мозге, наряду с повышенным накоплением амилоида, характерного для этого типа деменции [6]. За счет нарушения созревания и регенерации олигодендроцитов и ингибирования миелинизации аксонов ФРСТ может играть также определенную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, где важное значение имеют процессы демиелинизации и аксональной дегенерации [25].

В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь между ФРСТ и жировой тканью. Так, в одной из недавних работ показано, что экспрессия ФРСТ более выражена в преадипоцитах, но не в адипоцитах, и содержание этого фактора роста коррелирует с содержанием жировой ткани и чувствительностью к инсулину [26]. При этом ФРСТ-позитивные клетки обнаруживали преимущественно в зонах фиброза подкожной жировой клетчатки передней стенки живота, а снижение массы тела приводило к уменьшению экспрессии ФРСТ в жировой ткани. Авторы исследования пришли к выводу о том, что повышенная экспрессия ФРСТ ассоциируется с содержанием жировой ткани, фиброзом жировой ткани и инсулинорезистентностью у лиц с ожирением [26]. Вместе с тем, на экспериментальных моделях показано, что ФРСТ, влияя на дифференцировку адипоцитов, может играть роль в патогенезе ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности [27].

Экспрессия фактора роста соединительной ткани повышена и при многих нефропатиях. В эксперименте ингибирование ФРСТ замедляло прогрессирование заболевания при диабетической нефропатии, односторонней обструкции мочеточника и у мышей, подвергшихся нефрэктомии. ФРСТ и его фрагменты деградации, обнаруженные в различных биологических жидкостях, были предложены в качестве биомаркеров риска при некоторых нефропатиях [28, 29]. Среди фрагментов особый интерес вызвал карбоксильный концевой модуль (а именно CCN2 IV). В культуре клеток этот фрагмент регулировал клеточную миграцию и пролиферацию, увеличивал выработку хемокинов и внеклеточного матрикса и участвовал в процессах почечного воспаления [3].

Показано, что ФРСТ представляет собой ключевой фактор развития и прогрессирования диабетического нефросклероза. При экспериментальной диабетической нефропатии избыточная экспрессия ФРСТ в клубочках, в канальцах и в интерстициальной ткани вызывала гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз и альбуминурию [29]. При диабетической нефропатии у человека избыточная экспрессия ФРСТ, обнаруженная при биопсии почек, связана также с тубулоинтерстициальным фиброзом, протеинурией и нарушением функции почек, тогда как уровни ФРСТ в моче коррелируют с альбуминурией [30]. Содержание ФРСТ в крови может предсказывать наступление терминальной стадии почечной недостаточности и летальный исход при диабетической нефропатии [31, 32].

Определенную роль фактора роста соединительной ткани можно выявить и при недиабетической хронической болезни почек. Содержание ФРСТ в крови и моче значительно повышалось у пациентов с хронической болезнью почек и протеинурией, но без сахарного диабета. Снижение уровня протеинурии под влиянием соответствующей терапии сопровождалось ступенчатым уменьшением концентрации

ФРСТ в моче пропорционально снижению уровня протеинурии, но не отражалось на повышенном содержании этого фактора роста в крови [29]. Причинами повышения уровня ФРСТ в моче может быть локальный синтез этого белка в почках, например, за счет активации синтеза ангиотензина II или избыточного потребления натрия. Локальная продукция ФРСТ в почках отмечена в экспериментальных условиях и по результатам биопсии почек у человека [30, 32]. Помимо локального синтеза ФРСТ в почках, увеличению негативного воздействия ФРСТ на нефрон могут способствовать усиленная ультрафильтрация ФРСТ и нарушение его реабсорбции в канальцах, что дополнительно вносит свой вклад в стимуляцию процессов фиброза в почках [29].

В нормальных условиях содержание ФРСТ в почках низкое, однако его экспрессия возрастает при почечном фиброзе. Экспрессия ФРСТ (как в мезангии, так и экстракапиллярно) повышается и при гломеруло-нефритах. Помимо вовлечения в процессы фиброза, ФРСТ индуцирует экспрессию медиаторов воспаления, способствует увеличению числа макрофагов и клеточной адгезии. Таким образом, ФРСТ может играть важную роль в развитии гломерулонефрита, вызывая воспалительный процесс [33, 34].

В недавнем исследовании с участием 23 пациентов с IgA-нефропатией и геморрагическим васкулитом обнаружено, что цитоплазматическая экспрессия ФРСТ в клетках почечных канальцев достоверно выше у больных, по сравнению с группой контроля. Однако различий в экспрессии ФРСТ в клубочках почек не выявлено. При последующем наблюдении отмечена прямая корреляция между скоростью прогрессирования нефропатии и экспрессией ФРСТ в клетках канальцев. Авторы данной работы предположили, что ФРСТ может быть новым, ранним и чувствительным маркером возникновения хронической болезни почек [35].

В одно из наиболее крупных исследований ФРСТ при нефрологической патологии было включено 404 пациента, находящихся на гемодиализе. Результаты этой работы свидетельствуют об обратной корреляции между концентрацией этого фактора роста и скоростью клубочковой фильтрации. Напротив, наблюдалась прямая взаимосвязь между ФРСТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, уровнем интерлейкина-6 и β 2-микроглобулина, а также наличием поликистоза почек и тубулоинтерстициального нефрита. У больных с наиболее высокими концентрациями ФРСТ отмечен более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, у которых зарегистрированы самые низкие показатели ФРСТ. Следует отметить, что при применении гемодиализа уровень этого фактора роста снижался [36].

В специальных исследованиях показано, что фактор роста соединительной ткани служит важным медиатором развития фиброза в почечном трансплантате; причем, уровни ФРСТ в моче коррелируют с развитием интерстициального фиброза трансплантата.

В исследовании с участием 160 больных с трансплантированной почкой тканевая экспрессия ФРСТ и уровень этого белка в моче были предикторами выраженности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Даже у пациентов с благоприятной гистологией в ранний период после трансплантации часто выявлялась выраженная экспрессия ФРСТ, которая могла быть предиктором развития повреждения [37].

В ряде работ продемонстрирована важная роль ФРСТ в патологии легких. Так, в одном из наиболее интересных исследований по этой проблеме, где изучали экспрессию ФРСТ в эпителиальных клетках бронхов человека и экспериментальных животных, было показано, что у людей экспрессия этого фактора роста возрастала с увеличением тяжести хронической обструктивной болезни легких и была связана с ускорением клеточного старения [38]. По мнению авторов этой работы, ФРСТ, ускоряя старение клеток эпителия легких, может подавлять регенерацию этих клеток и приводить к эмфиземе легких [38]. В экспериментальных исследованиях также обнаружена определенная роль ФРСТ в развитии и прогрессировании легочного фиброза за счет активации коллагена I типа [5, 39].

В одном из недавних исследований, результаты которого были опубликованы в январе 2020 года, продемонстрирована хорошая эффективность и переносимость терапии моноклональными антителами к ФРСТ у больных с идиопатическим легочным фиброзом. В группе пациентов, получавших антитела к ФРСТ, отмечено значительное замедление скорости снижения функции легких (оцененной по показателям форсированной жизненной ёмкости легких) наряду с существенным уменьшением прогрессирования легочного фиброза (по данным компьютерной томографии). Спустя 48 недель в основной группе выявлено меньшее число больных с прогрессированием заболевания, по сравнению с группой контроля. Авторы данной работы пришли к выводу о том, что терапия идиопатического легочного фиброза с помощью моноклональных антител к ФРСТ может представлять собой перспективное направление в лечении этого прогностически неблагоприятного заболевания [40].

По мнению других авторов, фактор роста соединительной ткани может быть новой мишенью для терапии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Этот вывод был сделан на основании результатов экспериментальных исследований, показавших, что ФРСТ способствует развитию бронхолегочной дисплазии. Гиперэкспрессия ФРСТ в клетках альвеолярного эпителия приводила к нарушению формирования альвеол, а также вызывала ремоделирование сосудов и легочную гипертензию. Вместе с тем ингибирование ФРСТ с помощью моноклональных антител способствовало нормальному формированию альвеол, уменьшению ремоделирования сосудов и снижению давления в легочной артерии [41].

В исследовании с участием 95 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на искусственной вентиляции легких, обнаружена прямая корреляция между содержанием ФРСТ и последующим развитием легочного фиброза. Авторы этой работы предположили, что фактор роста соединительной ткани и трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ могут иметь важное прогностическое значение для оценки риска легочного фиброза у больных с острым респираторным дистресс-синдромом [42]. Относительно новым направлением в изучении роли ФРСТ являются воспалительные заболевания кишечника. Так, в исследовании с участием 93 больных язвенным колитом было обнаружено увеличение экспрессии ФРСТ в слизистой оболочке кишечника, причем концентрация этого фактора коррелировала со степенью тяжести колита. В экспериментальной части этой работы установлено, что ингибирование ФРСТ способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса в кишечнике, а также нормализации кишечной микробиоты [43].

В то же время результаты проводимых в последнее время экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой активности фактора роста соединительной ткани почти при трех десятках опухолей. Было обнаружено, что ФРСТ регулирует пролиферацию опухолевых клеток, их миграцию и метастазирование, а также ангиогенез и устойчивость к лекарственным препаратам, что, в итоге, приводит к ухудшению прогноза при большом числе онкологических заболеваний [44]. Установлено, например, что гиперэкспрессия ФРСТ предрасполагает к прогрессированию рака эндометрия, а сам этот фактор может выступать в качестве нового прогностического биомаркера для данного новообразования [45]. Аналогичные результаты были получены и при раке яичников, при котором ФРСТ способствовал метастазированию опухолевых клеток и резистентности к проводимой химиотерапии [46]. Установлено также, что ФРСТ выступает в качестве важного регулятора скелетогенеза. Исследования показали, что ФРСТ важен для конденсации мезенхимальных клеток на участках будущих костей и для регуляции пролиферации и дифференцировки хондроцитов и остеобластов. Правильная регуляция экспрессии ФРСТ необходима для нормального протекания процессов мезенхимальной конденсации, хондрогенеза и остеогенеза [1]. Способность ФРСТ взаимодействовать с другими факторами роста скелета и модулировать их эффекты также играет решающую роль этого фактора роста в регуляции развития скелета. Физиологическое значение ФРСТ для нормального процесса скелетогенеза было подтверждено на экспериментальных моделях мышей без этого фактора роста (у лабораторных животных были обнаружены дефекты черепно-лицевого, осевого и аппендикулярного скелета) [1].

Кроме того, фактор роста соединительной ткани активно участвует в формировании хряща. ФРСТ

существенно увеличивает выработку белков хрящевого матрикса, таких как коллаген II типа и агрекан, а также стимулирует пролиферацию хондроцитов, дифференцировку и созревание хондроцитов в физиологических условиях [47, 48]. Вместе с тем, ФРСТ повышает адгезию хондроцитов к фибронектину, а также ангиогенез путем усиления адгезии и миграции эндотелиальных клеток [49]. У мышей с дефицитом ФРСТ отмечается скелетно-мышечная патология в результате нарушения пролиферации хондроцитов и состава внеклеточного матрикса, что указывает на то, что ФРСТ является ключевым регулятором образования внеклеточного хрящевого матрикса. Кроме того, имплантация содержащего ФРСТ желатинового гидрогеля в дефекты суставного хряща крысы ускоряла восстановление хряща, а специфическая для хряща избыточная экспрессия ФРСТ в периоды развития и роста уменьшала возрастные изменения в суставном хряще [49]. В другом исследовании обнаружено, что уменьшение содержания ФРСТ приводит к утолщению хряща и оказывает протективный эффект в отношении возникновения остеоартроза [50].

В экспериментальных исследованиях показано, что ФРСТ, который экспрессируется и секретируется остеобластами во время пролиферации, дифференцировки, образования костей и заживления переломов, регулирует остеогенез в остеобластах [51]. На основании результатов этих экспериментов было высказано предположение, что патологическая экспрессия фактора роста соединительной ткани может быть новым механизмом развития сенильного остеопороза путем подавления функции остеобластов [51]. Что касается регуляции экспрессии фактора роста соединительной ткани в клетках скелета, то основным индуктором ФРСТ в хондроцитах и остеобластах, как и во многих других клетках, является трансформирующий фактор роста- $\beta 1$. Кроме того, глюкокортикоиды, ретиноиды и таурин могут стимулировать индукцию ФРСТ хондроцитами, в то время как эндотелин и кортизол, как было показано, регулируют этот фактор роста в остеобластах [1].

Еще одним заболеванием, в патогенезе которого может принимать участие ФРСТ, является ревматоидный артрит. Установлено, что при этом заболевании ФРСТ секретируется фибробластоподобными синовиоцитами и стимулирует пролиферацию этих клеток с образованием паннуса и разрушением хряща. В экспериментальных работах продемонстрирована более выраженная экспрессия ФРСТ на синовиоцитах пациентов с ревматоидным артритом, по сравнению с группой контроля. В клиническом исследовании обнаружено, что концентрация ФРСТ в сыворотке крови больных ревматоидным артритом значительно выше, чем в группе контроля [52]. Увеличение концентрации ФРСТ в крови выявлено и в группе из 87 пациентов с болезнью Бехчета. В этом исследовании уровень ФРСТ был намного выше при вовлечении в патологический процесс

внутренних органов, а также при выраженных офтальмологических проявлениях. Следует отметить, что у больных, находившихся на терапии глюкокортикоидными и цитостатиками, концентрация ФРСТ была существенно меньше [53].

Содержание ФРСТ заметно увеличивается также при многочисленных патологических состояниях, сопровождающихся фиброзом, при которых, как полагают, стимулируется избыточная выработка коллагена. ФРСТ экспрессируется в нормальной дерме человека, что позволяет предположить, что этот белок является физиологическим регулятором экспрессии коллагена. Было показано, что содержание ФРСТ значительно снижено в дермальных фибробластах, основных коллаген-продуцирующих клетках, в коже людей старше 80 лет. Напротив, избыточная экспрессия ФРСТ стимулировала синтез проколлагена I типа [54].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что старение ассоциируется с повышенной экспрессией фактора роста соединительной ткани как в сосудах, так и в сердце, что может способствовать возрастному ремоделированию внеклеточного матрикса [6]. Путем уменьшения экспрессии некоторых видов микро-РНК ФРСТ участвует в возрастных изменениях кардиомиоцитов и клеток сосудистой стенки [6, 55]. Обнаружена также повышенная экспрессия ФРСТ в «стареющих» фибробластах [56]. В связи с этими данными ФРСТ рассматривают в качестве возможного маркера процессов старения.

Таким образом, фактор роста соединительной ткани представляет собой ключевой медиатор, модулирующий эффекты многих других факторов роста и регулирующий формирование и ремоделирование внеклеточного матрикса, благодаря чему этот фактор роста вносит существенный вклад в различные патологические и физиологические процессы (рисунок 1).



Рисунок 1. Влияние фактора роста соединительной ткани на различные патологические и физиологические процессы

Figure 1. The effect of connective tissue growth factor on various pathological and physiological processes

Вместе с тем, появляется все больше свидетельств того, что ФРСТ активируется при старении. Необходимы дальнейшие исследования этого фактора роста для того, чтобы глубже понять его клиническое значение, как в процессах старения, так и при различных патологических состояниях и возраст-ассоциированных заболеваниях.

Список литературы/ References:

1. Arnott J.A., Lambi A.G., Mundy C., et al. The role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in skeletogenesis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2011;21(1):43–69. doi:10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v21.i1.40.
2. Ponticos M. Connective tissue growth factor (CCN2) in blood vessels. *Vascul. Pharmacol.* 2013;58(3):189–93. doi: 10.1016/j.vph.2013.01.004.
3. Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R., Morgado-Pascual J.L., et al. Connective tissue growth factor is a new ligand of epidermal growth factor receptor. *J. Mol. Cell Biol.* 2013;5(5):323–35. doi:10.1093/jmcb/mjt030.
4. Leask A. CCN2 in skin fibrosis. *Methods Mol. Biol.* 2017;1489:417–21. doi:10.1007/978-1-4939-6430-7_34.
5. Ponticos M., Holmes A.M., Shi-wen X., et al. Pivotal role of connective tissue growth factor in lung fibrosis: MAPK-dependent transcriptional activation of type I collagen. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2142–55. doi: 10.1002/art.24620.
6. Ungvari Z., Valcarcel-Ares M.N., Tarantini S., et al. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017;39(5-6):491–8. doi:10.1007/s11357-017-9995-5.
7. Branchetti E., Poggio P., Sainger R., et al. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm. *Cardiovasc. Res.* 2013;100(2):316–24. doi: 10.1093/cvr/cvt205.
8. Sachdeva J., Mahajan A., Cheng J., et al. Smooth muscle cell-specific haploinsufficiency restricts the progression of abdominal aortic aneurysm by modulating CTGF expression. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0178538. doi: 10.1371/journal.pone.0178538.
9. Meng Y., Tian C., Liu L., et al. Elevated expression of connective tissue growth factor, osteopontin and increased collagen content in human ascending thoracic aortic aneurysms. *Vascular*. 2014;22(1):20–7. doi: 10.1177/1708538112472282.
10. Yao Y., Li B., Fu C., et al. Anti-connective tissue growth factor detects and reduces plaque inflammation in early-stage carotid atherosclerotic lesions. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* 2017;13(8):2385–94. doi: 10.1016/j.nano.2017.07.016.
11. Tsoutsman T., Wang X., Garchow K., et al. CCN2 plays a key role in extracellular matrix gene expression in severe hypertrophic cardiomyopathy and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 62:164–78. doi: 10.1016/j.jmcc.2013.05.019.
12. Touvron M., Escoubet B., Mericskay M., et al. Locally expressed IGF1 propeptide improves mouse heart function in induced dilated cardiomyopathy by blocking myocardial fibrosis and SRF-dependent CTGF induction. *DMM Dis. Model. Mech.* 2012;5(4):481–481. doi: 10.1242/dmm.009456.
13. Wu C.K., Wang Y.C., Lee J.K., et al. Connective tissue growth factor and cardiac diastolic dysfunction: Human data from the Taiwan Diastolic Heart Failure Registry and molecular basis by cellular and animal models. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(2):163–72. doi: 10.1002/ehf.33.
14. Koshman Y.E., Patel N., Chu M., et al. Regulation of connective tissue growth factor gene expression and fibrosis in human heart failure. *J. Card. Fail.* 2013;19(4):283–294. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.01.013.
15. Gerritsen K.G., Falke L.L., van Vuuren S.H., et al. Plasma CTGF is independently related to an increased risk of cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerotic disease: the SMART study. *Growth Factors*. 2016;34(3–4):149–58. doi: 10.1080/08977194.2016.1210142.
16. Hunt K.J., Jaffa M.A., Garrett S.M., et al. Plasma connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) levels predict myocardial infarction in the veterans affairs diabetes trial (VADT) cohort. *Diabetes Care*. 2018;41(4):840–6. doi: 10.2337/dc17-2083.
17. Gravning J., Gravning J., Ørn S., et al. Myocardial Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Attenuates Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52120. doi: 10.1371/journal.pone.0052120.
18. Ritschel V., Shetelig C., Seljeflot I., et al. Evaluation of circulating levels of CCN2/connective tissue growth factor in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scientific Reports*. 2017;7(1):11945. doi: 10.1038/s41598-017-12372-w.
19. Chi H., Feng H., Shang X., et al. Circulating Connective Tissue Growth Factor Is Associated with Diastolic Dysfunction in Patients with Diastolic Heart Failure. *Cardiology (Switzerland)*. 2019;143(3-4):77–84. doi: 10.1159/000499179.
20. Koitabashi N., Arai M., Niwano K., et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008;10(4):373–9. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.011.
21. Ehnes M., Brueckmann M., Lang S., et al. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2): Diagnostic and prognostic value in acute heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2014;103(2):107–16. doi: 10.1007/s00392-013-0626-6.
22. Chen J.Q., Guo Y.S., Chen Q., et al. TGFβ1 and HGF regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(4):3032–9. doi: 10.1111/jcmm.14165.
23. Ko W.C., Hong C.Y., Hou S.M., et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circ. J.* 2011;75(7):1592–600. doi: 10.1253/circj.cj-10-0892.
24. Leeuwis J.W., Nguyen T.O., Theunissen M.G.J., et al. Connective tissue growth factor is associated with a stable atherosclerotic plaque phenotype and is involved in plaque stabilization after stroke. *Stroke*. 2010;41(12):2979–81. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589036.
25. Gonzalez D., Brandan E. CTGF/CCN2 from Skeletal Muscle to Nervous System: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc., 2019;56(8):5911–6. doi: 10.1007/s12035-019-1490-9.
26. Yoshino J., Patterson B.W., Klein S. Adipose Tissue CTGF Expression is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Humans. *Obesity*. 2019;27(6):957–62. doi: 10.1002/oby.22463.
27. Tan J.T.M., McLennan S.V., Williams P.F., et al. Connective tissue growth factor/CCN-2 is upregulated in epididymal and subcutaneous fat depots in a dietary-induced obesity model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;304(12):E1291–E1302. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00654.2012>.
28. Leung J.C.K., Chan L.Y.Y., Tam K.Y., et al. Regulation of CCN2/CTGF and related cytokines in cultured peritoneal cells under

- conditions simulating peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(2):458–69. doi: 10.1093/ndt/gfn524.
29. Slagman M.C.J., Nguyen T.Q., Waanders F., et al. Effects of antiproteinuric intervention on elevated Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN-2) plasma and urine levels in nondiabetic nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(8):1845–50. doi: 10.2215/CJN.08190910.
 30. Nguyen T.Q., Tarnow L., Andersen S., et al. Urinary connective tissue growth factor excretion correlates with clinical markers of renal disease in a large population of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(1):83–8. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1670.
 31. Jaffa A.A., Usinger W.R., Mchenry B., et al. Connective tissue growth factor and susceptibility to renal and vascular disease risk in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(5):1893–900. doi: 10.1210/jc.2007-2544.
 32. Nguyen T.Q., Tarnow L., Jorsal A., et al. Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1177–82. doi: 10.2337/dc07-2469.
 33. Toda N., Mukoyama M., Yanagita M., et al. CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis. *Inflamm. Regen.* 2018;38 (1):1–8. doi: 10.1186/s41232-018-0070-0.
 34. Toda N., Mori K., Kasahara M., et al. Crucial Role of Mesangial Cell-derived Connective Tissue Growth Factor in a Mouse Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. *Sci. Rep.* 2017;7:1-16. doi: 10.1038/srep42114
 35. Mizdrak M., Filipovic N., Vukojevic K., et al. Prognostic value of connective tissue growth factor and c-Myb expression in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura — A pilot immunohistochemical study. *Acta Histochemica.* 2020;122(2):151479. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151479.
 36. den Hoedt C.H., van Gelder M.R., Grooteman M.P., et al. Connective Tissue Growth Factor Is Related to All-cause Mortality in Hemodialysis Patients and Is Lowered by On-line Hemodiafiltration: Results from the Convective Transport Study. *Toxins.* 2019;11(5):268. doi: 10.3390/toxins11050268.
 37. Vanhove T., Kinashi H., Nguyen T.G., et al. Tubulointerstitial expression and urinary excretion of connective tissue growth factor 3 months after renal transplantation predict interstitial fibrosis and tubular atrophy at 5 years in a retrospective cohort analysis. *Transpl. Int.* 2017;30(7):695–705. doi: 10.1111/tri.12960.
 38. Jang J.H., Chand H.S., Bruse S., et al. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017;14(2):228–37. doi: 10.1080/15412555.2016.1262340.
 39. Lipson K.E., Wong C., Teng Y., et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1):S24. doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S24.
 40. Richeldi L., Fernández Pérez E.R., Costabel U., et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25–33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.
 41. Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pharmacology.* 2019;860:172588. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172588.
 42. Xie Y., Wang Y., Liu K., et al. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor-b1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling. *Medicine.* 2019;98(29):e16531. doi: 10.1097/MD.00000000000016531.
 43. Song Z.M., Liu F., Chen Y-M., et al. CTGF-mediated ERK signaling pathway influences the inflammatory factors and intestinal flora in ulcerative colitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:1429–37. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.063.
 44. Wells J.E., Howlett M., Cole C.H., et al. Deregulated expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is linked to poor outcome in human cancer. *International Journal of Cancer.* Wiley-Liss Inc. 2015;137(3):504–11. doi: 10.1002/ijc.28972.
 45. Li X.T., Li J.Y., Zeng G.C., et al. Overexpression of connective tissue growth factor is associated with tumor progression and unfavorable prognosis in endometrial cancer. *Cancer Biomark.* 2019;25(4):295–302. doi: 10.3233/cbm-190099.
 46. Shimbo A., Kajiyama H., Tamauchi S., et al. Expression of connective tissue growth factor as a prognostic indicator and its possible involvement in the aggressive properties of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Rep.* 2019;42(6):2323–2332. doi: 10.3892/or.2019.7352.
 47. Kubota S., Takigawa M. Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and its role under physiological and pathological conditions. *Clin. Sci. Portland Press Ltd.* 2014;128(3):181–96. doi: 10.1042/CS20140264
 48. Tomita N., Hattori T., Itoh S., et al. Cartilage-specific over-expression of CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) stimulates insulin-like growth factor expression and bone growth. *PLoS One.* 2013;8(3):e59226. doi: 10.1371/journal.pone.0059226
 49. Itoh S., Hattori T., Tomita N., et al. CCN Family Member 2/Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Has Anti-Aging Effects That Protect Articular Cartilage from Age-Related Degenerative Changes. *PLoS One.* 2013;8(8):1–2. doi: 10.1371/journal.pone.0071156
 50. Tang X., Muhammad H., McLean C., et al. Connective tissue growth factor contributes to joint homeostasis and osteoarthritis severity by controlling the matrix sequestration and activation of latent TGFβ. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77 (9):1372–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212964
 51. Xu B., Wang X., Wu C., et al. Flavonoid compound icariin enhances BMP-2 induced differentiation and signalling by targeting to connective tissue growth factor (CTGF) in SAMP6 osteoblasts. *PLoS ONE.* 2018;13(7):e0200367. doi: 10.1371/journal.pone.0200367
 52. Sun W., Ma J., Zhao H., et al. Resolvin D1 suppresses pannus formation via decreasing connective tissue growth factor caused by upregulation of miRNA146a-5p in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2020; 22(1):61. doi: 10.1186/s13075-020-2133-2.
 53. Bassyouni I.H., Mohammed W.H.S., Taha F.M. Clinical significance of CCN2/connective tissue growth factor in Behçet's disease patients. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1459–65. doi: 10.1111/1756-185X.13597.
 54. Quan T., Shao Y., He T., et al. Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(2):415–24. doi: 10.1038/jid.2009.224
 55. van Almen G.C., Verhesen W., van Leeuwen R.E.W., et al. MicroRNA-18 and microRNA-19 regulate CTGF and TSP-1 expression in age-related heart failure. *Aging Cell.* 2011;10 (5):769–79. doi: https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00714.x
 56. Jun J.I.I., Lau L.F. CCN2 induces cellular senescence in fibroblasts. *J. Cell Commun. Signal. Springer Netherlands.* 2017;11(1):15–23. doi: 10.1007/s12079-016-0359-1

Е.А. Трошина, Е.С. Сеньюшкина*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, Москва, Россия

ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИЙОДТИРОНИНА

E.A. Troshina, E.S. Senyushkina*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine

Резюме

Трийодтиронин (T_3 , 3,5,3'-L-трийодтиронин) — гормон щитовидной железы, секреция которого осуществляется непосредственно как самой железой (в меньшей степени), так и вне ее (основное количество; в результате периферического дейодирования тироксина (T_4)). Проникая в ядра клеток, T_3 взаимодействует со специфическими ядерными рецепторами тканей-мишеней, что определяет его биологическую активность. Данное взаимодействие приводит к активации транскрипции ряда генов.

В гипотизе и периферических тканях действие тиреоидных гормонов модулируется локальными дейодиназами, превращающими T_4 в более активный T_3 , молекулярные эффекты которого в отдельных тканях зависят от подтипов рецепторов T_3 и их взаимодействия с другими лигандами, коактиваторами и корепрессорами, а также от активации или репрессии специфических генов.

Причиной недостаточной продукции T_3 является, прежде всего, дефицит йода в питании, реже — дефект генов, кодирующих белки, которые участвуют в биосинтезе T_3 . В результате низкого поступления йодида в организм срабатывает так называемый адаптационный механизм, заключающийся в увеличении доли синтезируемого T_3 , что повышает метаболическую эффективность тиреоидных гормонов. При недостаточности в диете такого микроэлемента как селен, снижается превращение T_4 в T_3 .

Гормоны щитовидной железы играют жизненно важную роль в регуляции гомеостаза и скорости метаболизма клеток и тканей человека и млекопитающих. Они необходимы для физического и умственного развития. Недостаточная их выработка на этапе формирования внутренних органов плода и в детском возрасте может привести к различным патологиям, прежде всего к патологии центральной нервной системы, и, как следствие, к задержке роста и умственной отсталости. Во взрослом возрасте гипотиреоз приводит к снижению метаболизма, ухудшению памяти, депрессивным расстройствам, нарушению фертильности. Множество дискуссий и неоднозначных заключений получено в отношении комбинированных препаратов (левотироксин натрия + лиотиронин) для лечения гипотиреоза. В данной статье будут рассмотрены метаболические эффекты T_3 , гормона щитовидной железы, обладающего наибольшей активностью.

Ключевые слова: щитовидная железа, трийодтиронин, изоформы трийодтиронина

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализации лечения». Рег. № AAAA-A20-120011790180-4.

Статья получена 15.05.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

Для цитирования: Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИЙОДТИРОНИНА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 262-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271

Abstract

Triiodothyronine (T_3 , 3,5,3'-L-triiodothyronine) is a thyroid hormone (thyroid), the secretion of which is carried out directly both by the gland (to a lesser extent) and outside it (the main amount; as a result of peripheral deiodination of thyroxine (T_4)). Getting into the nuclei of cells, T_3 interacts with specific nuclear receptors of target tissues, which determines its biological activity. This interaction leads to the activation of transcription of a number of genes.

*Контакты: Евгения Семеновна Сеньюшкина, e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

*Contacts: Evgeniya S. Senyushkina, e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>

In the pituitary gland and peripheral tissues, the action of thyroid hormones is modulated by local deiodinases, which convert T_4 to more active T_3 , the molecular effects of which in individual tissues depend on subtypes of T_3 receptors and their interaction with other ligands, coactivators and corepressors, as well as on the activation or repression of specific genes.

The reason for the lack of T_3 production is primarily a deficiency of iodine in the diet, less often, a defect in the genes encoding the proteins that are involved in T_3 biosynthesis. As a result of the low intake of iodide in the body, the so-called adaptive mechanism is activated, which consists in increasing the proportion of synthesized T_3 , which increases the metabolic efficiency of thyroid hormones. With a deficiency in the diet of such a trace element as selenium, the conversion of T_4 to T_3 is reduced.

Thyroid hormones play a vital role in the regulation of homeostasis and the metabolic rate of cells and tissues of humans and mammals. They are necessary for physical and mental development. Their insufficient production at the stage of formation of the internal organs of the fetus and in childhood can lead to various pathologies, primarily to pathology of the central nervous system, and as a result, growth retardation and mental retardation. In adulthood, hypothyroidism leads to a decrease in metabolism, memory impairment, depressive disorders, impaired fertility. Many discussions and ambiguous conclusions have been obtained regarding combination drugs (sodium levothyroxine + lyothironon) for the treatment of hypothyroidism. This article will examine the metabolic effects of T_3 , the thyroid hormone with the highest activity.

Key words: *thyroid gland, triiodothyronine, triiodothyronine isoforms*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

Search and analytical work on the preparation of the manuscript was carried out as part of the state task «Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine deficiency thyroidopathies as the basis for the prevention of complications and personalization of treatment». Reg. № AAAA-A20-120011790180-4.

Article received on 15.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

For citation: Troshina E.A., Senyushkina E.S. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 262-271. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271

ДИТ — дийодтирозин, МИТ — монойодтирозин, СН — сердечная недостаточность, СЭП — синдром эутиреоидной патологии, ТСГ — тироксин-связывающий глобулин, T_3 — трийодтиронин, T_4 — тироксин, ЩЖ — щитовидная железа, D_I , D_{II} , D_{III} — дейодиназы, GPX — глутатионпероксидаза, LT_3 — лиотиронин, rT_3 — реверсивный T_3 , T_{Hra} — рецептор тиреоидных гормонов альфа, T_{Hrb} — рецептор тиреоидных гормонов бета, NCOR1 — корегулятор 1 ядерного рецептора

История открытия гормонов щитовидной железы

В XX веке произошли важные открытия в области биохимии гормонов щитовидной железы (ЩЖ). В 1915 году американский биохимик Kendall E.C. выделил из ЩЖ гормон, названный тироксином (T_4). Немного позднее, в 1927 году, Harington C.R. и Barger G. осуществили его синтез. Еще одним великим событием стало выделение и синтез трийодтиронина (T_3) учеными Gross J. и Pitt-Rivers R. в 1953 году. В 1955 году Pitt-Rivers R. и её коллеги предположили, что T_3 образуется *in vivo* в результате превращения T_4 , но эта теория долгое время оставалась недоказанной.

В 1970 году Braverman L.E. et al. продемонстрировали превращение T_4 в T_3 у людей с отсутствием ЩЖ, а Anne Fausto-Sterling et al. выявили то же самое у здоровых людей. В течение последующего десятилетия методы определения T_4 были усовершенствованы; специально разработанный радиоиммунный анализ позволил определить уровень реверсивного T_3 (неактивного, rT_3) и понять его физиологическую роль. В 1975 году Chopra D. et al. отметили взаимные изменения уровней T_3 и rT_3 при системных заболеваниях — при соматическом нетиреоидном заболевании уровни T_3 снижаются, уровни rT_3 повышаются.

В 1977 году Burman K.D. et al. разработали радиоиммунный анализ для определения rT_3 , который подтвердил его присутствие в сыворотке крови здоровых людей. Также было определено, что уровни rT_3 снижены у пациентов с гипотиреозом на фоне приема минимальных суточных доз левотироксина натрия. И наоборот, уровни rT_3 были высокими у пациентов с гипертиреозом, получавших большие дозы левотироксина натрия. Конец 70-х годов ознаменовался всплеском интереса к метаболитам T_3 , включая разработку радиоиммунного анализа для 3,3'-дийодтиронина ($3-3'T_2$) [1].

Биосинтез и метаболизм T_3

T_3 образуется в результате соединения молекул дийодтирозина (ДИТ) и монойодтирозина (МИТ), далее происходит его накопление внутри фолликула в виде коллоида. T_3 секретируется при резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов, в результате образуются МИТ, ДИТ и T_3 , который поступает в кровоток [2]. ЩЖ вырабатывает не более 20% циркулирующего T_3 в организме человека. Остальная его часть и rT_3 (95-98%) получены из периферической конверсии T_4 посредством дейодирования [1]. T_3 активнее T_4 по своему действию примерно в 5 раз. Период полувыведения ($T_{1/2}$) T_3

составляет 1-2 дня. При нарушении образования T_3 из T_4 возрастает уровень rT_3 [2].

Около 40% T_4 метаболизируется с образованием T_3 и rT_3 (рис. 1) [2].

Молекула T_4 имеет четыре атома йода, при потере одного из которых, образуется T_3 или rT_3 , в зависимости от того, какой атом йода теряется. Отщепление йода из позиции 5' на его внешнем кольце приводит к образованию T_3 — самого активного гормона ЩЖ, вырабатываемого со скоростью 30-40 мкг в день. Напротив, когда T_4 теряет атом йода из положения 5 на его внутреннем кольце, образуется rT_3 со скоростью, немного меньшей, чем у T_3 , от 28 до 40 мкг в день. rT_3 неактивен. Как T_3 , так и rT_3 могут отдавать больше атомов йода, образуя, в свою очередь, различные изомеры T_2 , T_1 и, в конечном итоге, T_0 . Другие пути метаболизма гормонов ЩЖ включают глюкуронидацию, сульфатирование, окислительное дезаминирование и расщепление эфирной связи [4].

Реакции образования T_3 катализируются тремя типами ферментов (дейодиназами):

D_I — участвует в дейодировании внутреннего и внешнего кольца T_4 , поставляет периферическим тканям T_3 . Данный фермент обеспечивает образование основного количества T_3 в плазме, превращая T_4 в активный гормон T_3 , а также дезактивирует их; локализуется в основном в печени, почках, ЩЖ и гипотизе, в меньшем количестве — в центральной нервной системе [4, 3].

D_{II} — катализирует превращение T_4 в T_3 , действуя исключительно на наружное кольцо тиреоидных гормонов, относится к эссенциальным ферментам. D_{II} обеспечивает постоянную концентрацию внутриклеточного T_3 ; синтезируется в центральной нервной системе, гипотизе, бурой жировой ткани, ЩЖ, плаценте, скелетных мышцах и сердце [4, 4].

D_{III} — отвечает за преобразование T_4 в rT_3 , дезактивирует T_3 и T_4 , катализируя отщепление йода от внутреннего кольца. В результате образуется неактивная форма — 3,3'-дйодтиронин. Синтез D_{III} происходит в центральной нервной системе, коже, гемангиомах, печени плода, плаценте и тканях плода [4, 3].

Плазменная концентрация свободного T_3 относительно постоянна; однако его концентрация в тканях варьирует в зависимости от количества переносимого гормона и активности локальных дейодиназ. Эффект T_3 зависит от продолжительности связывания его с ядерным рецептором и от количества рецепторов. В этих условиях дейодиназы играют важную роль в поддержании тканевой и клеточной концентраций гормонов ЩЖ, передача сигналов которыми может изменяться независимо от их сывороточных концентраций. Например, в центральной нервной системе выработка T_3 под действием локальной D_{II} исключительно важна для поддержания гомеостаза T_3 . По данным Maia A.L. et al. (2011) важную роль в поддержании T_3 в плазме крови играет D_{II} , экспрессирующаяся в ЩЖ человека [4-3]. Существует предположение, что повышение экспрессии D_{II} в увеличенной ЩЖ приводит к относительно высокому уровню циркулирующего T_3 при некоторых заболеваниях ЩЖ, таких как синдром Маккьюна-Олбрайта, T_3 -тиреотоксикоз болезни Грейвса, аномалии гена тиреоглобулина. Дейодиназы также модулируют тканеспецифичные концентрации T_3 в ответ на дефицит йода и изменения в функции ЩЖ. В развивающемся головном мозге D_{II} локально превращает T_4 в T_3 . При дефиците йода и гипотиреозе активность тканевой D_{II} , особенно в ткани головного мозга, повышается и, как следствие, локально увеличивается превращение T_4 в T_3 [4]. При гипертиреозе избыточная экспрессия D_I способствует относительному избытку продукции T_3 , в то время как активация D_{III} в головном мозге защищает центральную нервную систему от чрезмерного количества гормонов ЩЖ. D_{III} является основным физиологическим инактиватором гормонов ЩЖ и играет главную роль в защите тканей от их избытка. Данный механизм имеет решающее значение для развития плода и объясняет высокую экспрессию D_{III} в плаценте и тканях плода человека. Уровни D_{II} и D_{III} регулируют доступность T_3 во время развития головного мозга. В тканях взрослого человека важность D_{III} в регуляции гомеостаза гормонов ЩЖ становится очевидной при определенных патофизиологических состояниях, таких как нетиреоидные заболевания и недостаточное питание. Всякий раз, когда снижение метаболизма является «гомеостатически желательным», например, у реанимационных больных или во время голодания, образование T_3 уменьшается и увеличивается образование rT_3 . [4, 4, 5]. D_{III} также активируется при гипоксии плода во время родов [6].

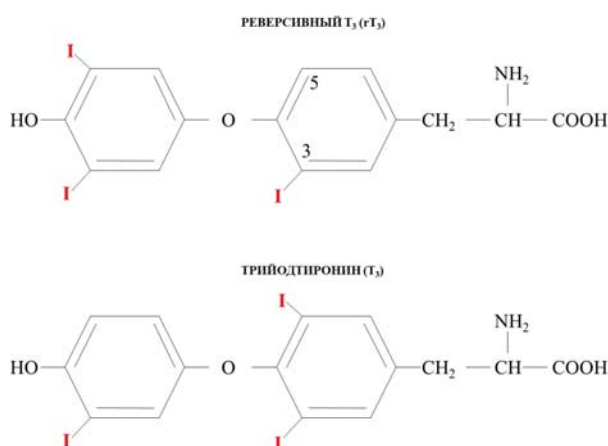


Рисунок 1. Формы трийодтиронина (Адаптировано из Трошина Е.А., 2012)

Figure 1. Forms of triiodothyronine (Adapted from Troshina E.A., 2012)

Транспорт T_3

Основная часть T_3 циркулирует в связанном с белками плазмы виде (общий T_3), и только лишь 0,4% составляет свободный (несвязанный) T_3 , который проникает в клетки-мишени [7].

Тиоксинсвязывающий глобулин (ТСГ), транстиретин и альбумин являются главными транспортными белками.

При недостаточности ТСГ концентрация общего T_3 снижается, однако содержание свободного T_3 остается нормальным. Причинами нарушения связывания гормона с белком могут быть: врожденные дефекты синтеза ТСГ, прием ряда лекарственных препаратов (андрогены, глюкокортикоиды, даназол, L-аспарагиназа), некоторые физиологические и патологические состояния (большинство системных заболеваний).

Причинами избытка ТСГ являются: врожденные аномалии, беременность, эстроген-секретирующие опухоли, терапия эстрогенами, 5-фтор-урацил. Плазменная концентрация ТСГ и уровень общего T_3 в этом случае повышаются.

Транстиретин обладает меньшим, по сравнению с T_4 , сродством к T_3 .

Альбумин имеет наименьшую из вышеперечисленных белков степень связывания с T_3 , но в силу своей высокой концентрации связывает около 15% гормона в плазме. Благодаря быстрой диссоциации комплекса «белок-гормон» альбумин является основным источником свободного T_3 . При почечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающихся гипоальбуминемией, уровни общего T_3 понижены, но содержание свободного T_3 остается нормальным [7].

Диагностическое значение общего T_3 и свободного T_3

Общий T_3 имеет диагностическое значение только в тех случаях, когда связывающая способность белков остается постоянной. Такое постоянство изменяется при приеме некоторых лекарственных препаратов, а также во время тяжелых общих (нетиреоидных) заболеваний. Таким образом, более показательным является определение свободной фракции T_3 .

Уровень общего T_3 коррелирует с содержанием общего T_4 в большинстве клинических случаев. Определение общего T_3 наиболее целесообразно при тиреотоксикозе, так как в ряде случаев общий T_4 существенно не изменяется, а концентрация общего T_3 в сыворотке резко возрастает, что позволяет рассматривать последний как более адекватный, объективный критерий. В частности, при отсутствии нарушения связывающей способности ТСГ и нормальном уровне общего T_3 наличие тиреотоксикоза практически исключается.

У пациентов с миеломой, продуцирующей большое количество иммуноглобулина G, и при тяжелых за-

болеваниях печени отмечается ложное повышение общего T_3 . Снижение уровня общего T_3 возможно после различных хирургических вмешательств, при хронических и острых соматических заболеваниях (например, сахарный диабет; ВИЧ-инфекция; инфаркт миокарда; цирроз печени; анорексия; сепсис; нефротический синдром и др.).

При проведении диагностики возможных нарушений функции ЩЖ определение одного лишь общего T_3 недостаточно, особенно при гипотиреозе, когда у некоторых пациентов уровень общего T_3 находится в пределах референсных значений.

Показаниями к определению уровней общего и свободного T_3 являются: дифференциальная диагностика T_3 тиреотоксикоза; начальная стадия гиперфункции ЩЖ, в частности, при наличии функциональной автономии; рецидив тиреотоксикоза, симптоматическое повышение уровня T_3 ; медикаментозный тиреотоксикоз [8].

Реверсивный T_3

Реверсивный трийодтиронин (3,3',5'-трийодтиронин, реверсивный T_3 или rT_3) является изомером T_3 , однако из-за его неспособности связывать ядерные рецепторы тиреоидных гормонов его обычно считают биологически неактивным. Реверсивный T_3 подавляет действие ядерного T_3 благодаря своей способности уменьшать превращение T_4 в T_3 в экспрессирующих D_{II} тканях, таких как головной мозг. По данным Rastogi L., et al. (2018) rT_3 оказывает нейротекторное действие в условиях *in vivo* и *in vitro* во время ишемического реперфузионного повреждения [9]. При тяжелых общих заболеваниях уровень rT_3 может быстро возрастать, что также может наблюдаться у новорожденных, при печеночной недостаточности, после приема ряда лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, кортикостероиды, антиаритмические препараты) [8]. Оксидативный стресс, апоптоз и воспаление являются основными медиаторами повреждения тканей при инсульте. Отмечено, что rT_3 снижает индукцию оксидативного стресса и передачу апоптотических сигналов после ишемического инсульта [9]. По данным Salazar P., et al. (2019) пациенты с болезнью Альцгеймера имеют высокие уровни rT_3 и повышенное соотношение rT_3 к T_4 в спинномозговой жидкости при нормальном уровне тиреоидных гормонов в сыворотке крови. T_3 подавляет транскрипционную активность гена белка-предшественника β -амилоида (APP) — важного фактора риска развития болезни Альцгеймера [10]. Определение уровня rT_3 в сыворотке крови в целом не оказалось клинически значимым для диагностики гипотиреоза у пациентов, имеющих системные заболевания. В ретроспективном исследовании Burmeister L.A. (1995) показано, что, соматическая нетиреоидная патология усложняет интерпретацию функциональных тестов ЩЖ, и измерение rT_3

Таблица 1. Изменения уровня гормонов щитовидной железы в зависимости от тяжести системного заболевания
Table 1. Changes in the level of thyroid hormones depending on the severity of systemic disease

Тяжесть заболевания / Severity of disease	ТТГ / TSH	Общий Т ₃ / Total T ₃	Свободный Т ₄ / Free T ₄	Реверсивный Т ₃ / Reverse T ₃	Вероятная причина / Probable cause
легкая / mild	нет изменений / no changes	несколько снижен / slightly decreased	нет изменений / no changes	несколько повышен / slightly increased	несколько снижены D _p , D _п / D _p , D _п slightly decreased
умеренная / moderate	нет изменений или несколько снижен / no changes or slightly decreased	снижен / decreased	нет изменений или умеренно повышен или снижен / no changes or moderately increased or decreased	повышен / increased	снижение D _p , D _п , возможно, слегка увеличение D _ш / D _p , D _п decreased; slightly increased D _ш is possible
тяжелая / severe	снижен / decreased	значительно снижен / significantly decreased	несколько снижен / slightly decreased	несколько повышен / slightly increased	снижение D _p , D _п , возможно, слегка увеличение D _ш / D _p , D _п decreased; slightly increased D _ш is possible
восстановление / recovery	несколько повышен / slightly increased	несколько снижен / slightly decreased	несколько снижен / slightly decreased	несколько повышен / slightly increased	неизвестна / unknown

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон; общий Т₃ — общий трийодтиронин; свободный Т₄ — свободный тироксин; реверсивный Т₃ — реверсивный трийодтиронин
Note: TSH — thyroid-stimulating hormone; total T₃ — total triiodothyronine; free T₄ — free thyroxine; reverse T₃ — reverse triiodothyronine

в сыворотке не позволяет надежно отличить больного с гипотиреозом от больного с эутиреозом. По мнению Burmeister L.A. для постановки диагноза необходима оценка клинических симптомов, определение свободного Т₄, тиреотропного гормона (ТТГ) и наблюдение за пациентами [4]. Лишь немногие клинические ситуации требуют измерения rT_3 . Его определение возможно для дифференциальной диагностики между гипотиреозом и синдромом эутиреоидной патологии: rT_3 всегда следует анализировать в сочетании с ТТГ, свободным Т₃ и свободным Т₄ с учетом клинической картины. В таблице 1 показано изменение уровня гормонов ЩЖ в зависимости от тяжести системного заболевания (по мере прогрессирования нетиреоидной патологии отмечаютa более выраженные изменения функции ЩЖ, при этом тяжесть заболевания обозначается условно; в конечном счете все зависит от исходного и основного заболевания). В амбулаторных условиях, полезность определения rT_3 является спорной. В отделениях интенсивной терапии иногда бывает сложно провести дифференциальную диагностику между гипотиреозом и синдромом нетиреоидных заболеваний. Уровень rT_3 может быть низким, нормальным или высоким независимо от функции ЩЖ. Кроме того, эндогенные изменения в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа могут быть дополнительно осложнены приемом лекарственных препаратов, обычно используемых в отделениях интенсивной терапии, таких как дофамин и глюкокортикоиды. Изменения функции ЩЖ следует оценивать с учетом клинической картины заболевания. Но, независимо от уровня Т₃, заместительная терапия гормонами ЩЖ не должна назначаться без учета общего клинического статуса пациента; контролируемые исследования не показали, что такая терапия приносит пользу [4]. При не-

тяжелых нетиреоидных соматических заболеваниях концентрации как свободного Т₃, так и ТТГ могут быть низкими. Нередко у пациентов выявляются отклонения уровня rT_3 сыворотки крови несмотря на то, что уровень ТТГ находится в пределах референсных значений. Таким образом, нет никакого смысла определять rT_3 . Единственным тестом, релевантным для того, чтобы инициировать или провести коррекцию терапии левотироксином натрия, является измерение ТТГ. Если принимается решение о назначении заместительной терапии на основании определения лишь rT_3 , всегда следует помнить о возможной передозировке препарата, что может привести к состоянию субклинического или даже клинического тиреотоксикоза. Открытие молекулярных механизмов, приводящих к реактивации D_ш при различных заболеваниях, например, при ВИЧ-инфекции, хронической сердечной недостаточности (ХСН), анорексии, в настоящее время является важной областью исследований [4].

Влияние тиреоидных гормонов на развитие центральной нервной системы

Физиологические концентрации тиреоидных гормонов в тканях головного мозга очень важны для пре- и постнатального развития и регуляции важнейших клеточных механизмов. Гипотиреоз у беременных женщин значительно увеличивает риск развития аутизма у ребёнка, а низкие перинатальные уровни тиреоидных гормонов связаны со стойкими когнитивными нарушениями и дефицитом внимания. Биосинтез Т₄, его превращение в Т₃ и актива-

ция рецепторов гормонов ЩЖ являются жизненно важными процессами, необходимыми для нормального развития головного мозга.

В развивающемся головном мозге плода D_{II} локально превращает T_4 в T_3 . D_{III} отвечает за снижение клеточного уровня T_3 .

Существует два типа рецепторов тиреоидных гормонов: $TH\alpha$ и $TH\beta$. $TH\alpha$ широко экспрессируется в головном мозге, $TH\beta$ — преимущественно в подкорковых областях. Путем переменного сплайсинга образуется два варианта $TH\alpha$ — $\alpha 1$ и $\alpha 2$. T_3 -зависимая транскрипция опосредуется $TH\alpha 1$. $TH\alpha 2$ не связывается с T_3 и подавляет T_3 -зависимую транскрипцию. Действие тиреоидных гормонов на этапах формирования и развития головного мозга может быть усилено или уменьшено посредством изменения уровней экспрессии $TH\alpha 1$ и $TH\alpha 2$.

Транскрипционные корегуляторы (усилители/репрессоры) могут настраивать T_3 -зависимую транскрипцию. Корегулятор 1 ядерного рецептора (NCOR1) особенно важен для регуляции действия тиреоидных гормонов *in vivo*. Коактиватор MED1 (медиатор транскрипционной субъединицы 1 РНК-полимеразы II) запускает T_3 -зависимую транскрипцию, что может способствовать усилению эффектов тиреоидных гормонов и противодействию NCOR1. Локальная активация передачи сигналов тиреоидных гормонов достигается на ранней стадии развития и во время формирования головного мозга за счет повышения активности D_{III} , $TH\alpha 1$ и MED1. Активация D_{III} , $TH\alpha 2$ и NCOR1 при завершении формирования головного мозга может подавлять действие тиреоидных гормонов и изменения экспрессии генов.

Нарушение функции ЩЖ в раннем возрасте может оказывать большое влияние на опосредованную мозжечком моторную функцию. Гипотиреоз приводит к функциональным и структурным изменениям внутри мозжечка, гиппокампа, коры и подкорковых ядер. Неправильное формирование мозжечково-кортикальных связей приводит к развитию аутизма. Нормальное функционирование ЩЖ в перинатальный период очень важно для развития разнообразных форм поведения у позвоночных. По данным Törel Ergür A. (2012) перинатальные уровни тиреоидных гормонов являются основой формирования различных форм поведения у человека, грызунов, птиц и рыб [10, 11].

Для детей с врожденным гипотиреозом характерны когнитивные расстройства, нарушение устной речи и двигательной функции. Согласно исследованию Törel Ergür A. (2012) субклинический гипотиреоз у детей и подростков коррелирует с дефицитом внимания. В исследовании Resch U. (2002) было показано, что у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом низкие уровни тиреоидных гормонов связаны с развитием оксидативного стресса [10]. Механизмы, лежащие в основе, в настоящее время все ещё не изучены [10].

T_3 и йододефицитные заболевания

Йод является важнейшим микроэлементом, необходимым для синтеза гормонов ЩЖ, которые регулируют метаболические процессы в большинстве клеток и играют ведущую роль в росте и развитии организма человека.

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) являются глобальной проблемой общественного здравоохранения, их профилактика прежде всего связана с предотвращением нарушения формирования головного мозга на этапе эмбрионального развития. Дополнительный прием препаратов йода на ранних сроках беременности и в период лактации позволяет устранить неблагоприятные последствия дефицита йода [11].

При тяжелом, длительном дефиците йода нарушается синтез и секреция тиреоидных гормонов. Дефицит йода и снижение продукции тиреоидных гормонов приводят к увеличению соотношения МИТ/ДИТ в тиреоглобулине и повышению секретиремого ЩЖ T_3 . Гипоталамо-гипофизарная система реагирует повышением уровня ТТГ, что сопровождается увеличением размеров ЩЖ. За счет данного компенсаторного механизма некоторое время гипотиреоз компенсируется. Крайне важно отметить, что у новорожденных и маленьких детей дефицит тиреоидных гормонов приводит к необратимым нарушениям нервной и других систем [11].

Помимо формирования центральной нервной системы (ЦНС), стоит отметить еще ряд важнейших функций T_3 :

- T_3 регулирует развитие костных зон роста плода и линейный рост кости, а также отвечает за эндохондральную оссификацию и созревание эпифизарного центра кости после рождения. У взрослых T_3 участвует в ремоделировании костной ткани и обеспечивает деградацию мукополисахаридов и фибронектина во внеклеточной соединительной ткани.
- T_3 стимулирует частоту дыхания в покое и минутную вентиляцию легких, посредством которых нормализуется концентрация кислорода в артериальной крови в качестве компенсации за увеличение скорости окисления. T_3 также способствует доставке кислорода к тканям, имитируя выработку эритропоэтина и гемоглобина, а также обеспечивает абсорбцию фолата и кобаламина через желудочно-кишечный тракт [12].

Синдром эутиреоидной патологии или гипотиреоз?

При ряде патологий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания печени (декомпенсированный цирроз), хроническая болезнь почек (ХБП), сепсис, психические заболевания (в том числе

пищевая депривация), травмы, ВИЧ-инфекция и др., у некоторых пациентов при отсутствии патологии ЩЖ выявляется низкий уровень T_3 , низкий или нормальный уровень T_4 и нормальный уровень ТТГ. Данные отклонения относят к так называемому синдрому эутиреоидной патологии (СЭП, синдром низкого T_3 , синдром нетиреоидных заболеваний, синдром псевдодисфункции ЩЖ). Первые сообщения о нем появились примерно в 1976 году, когда методы определения tT_3 не были широко доступны, однако, некоторые исследователи связывали синдром именно с высоким уровнем tT_3 . В 1982 году Wartofsky L. и Burman K.D. исследовали нарушение функции ЩЖ у пациентов с тяжелыми системными заболеваниями и определили ряд факторов, которые могут изменить функцию ЩЖ, такие как возраст, стресс и различные лекарственные средства [4].

Для многих соматических заболеваний характерны изменения уровня гормонов ЩЖ, но клинические признаки дисфункции ЩЖ при этом отсутствуют. По мере лечения основного заболевания уровень тиреоидных гормонов восстанавливается. Степень выраженности изменений в содержании гормонов ЩЖ зависит от тяжести нетиреоидного заболевания. Данные отклонения являются адаптационной реакцией в ответ на патологические механизмы основного заболевания. СЭП связан с нарушением дейодирования T_4 в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы, нарушением выработки ТТГ.

Относительно недавно была рассмотрена роль D_{III} в развитии СЭП. D_{III} обычно не определяемая в зрелых тканях, реактивируется в различных типах клеток в ответ на повреждение и отвечает за снижение уровня T_3 в сыворотке. Гипоксия индуцирует активность D_{III} и матричной РНК *in vitro* и *in vivo*. В работе Wajner S.M., et al. (2011) обсуждается роль цитокинов при СЭП. Интерлейкин-6 снижает активность D_I и D_{II} и увеличивает активность D_{III} *in vitro* [1].

Важное значение в клинической практике имеет проведение дифференциального диагноза СЭП с истинной патологией ЩЖ. У пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, травматологическом отделении рутинное определение функции ЩЖ не рекомендуется [1, 2, 13, 14].

Хроническая сердечная недостаточность и Синдром низкого T_3

Впервые предполагаемая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и тиреопатиями была установлена более 200 лет назад английским врачом Parry C.H., который описал больную с зобом и сердечбиением.

У многих пациентов с кардиальной патологией имеются нарушения функции ЩЖ (гипотиреоз, тирео-

токсикоз), однако часто недооцениваются и не учитываются клиницистами.

Описано множество как прямых, так и опосредованных эффектов тиреоидных гормонов на сердце и сосуды. В сердечной мышце не происходит конверсии T_4 в T_3 , следовательно, только T_3 сыворотки крови оказывает действие на миокард. Основными транспортерами тиреоидных гормонов (в основном T_3) в миоциты являются транспортеры монокарбоксилата: MCT8 и MCT10. T_3 является важным регулятором экспрессии кардиальных генов, таких как гены, кодирующие сократительные белки, тяжелую цепь α -миозина (MHC) и β -MHC, натриево-кальциевый обменник (NCX1), кальциевая АТФ-аза саркоплазматического ретикула (SERCA2), β -адренергический рецептор. Посредством данных механизмов происходит изменение сократительной функции сердца, цикличности кальция и диастолического расслабления миокарда. T_3 увеличивает сократимость и снижает системное сосудистое сопротивление за счет расширения резистивных артериол на периферии. Таким образом, T_3 действует непосредственно на сердце и сосудистую сеть и косвенно влияет на сердечно-сосудистую гемодинамику. На рисунке 2 показаны механизмы действия T_3 на уровне клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов).

Известно несколько механизмов нарушения превращения T_4 в T_3 . Одним из них является снижение активности D_I и повышение экспрессии и активности D_{III} . Увеличение экспрессии гена D_{III} может возникнуть в результате гипоксии и воспаления. Существует предположение, что нарушение функции дейодиназ может быть связано с оксидативным стрессом и дефицитом селена (Se), что также наблюдается при сердечной недостаточности (СН).

Глутатионпероксидаза (GPX) – маркер защиты от оксидативного стресса. Уровни Se коррелируют с ферментативной активностью GPX. Дейодиназы и GPX относятся к селенсодержащим белкам, конкурирующим за захват Se. В таком случае дефицит Se может привести как к дефициту GPX, так и к снижению конверсии T_4 в T_3 . Согласно некоторым литературным источникам, данные закономерности могут быть вызваны тяжелой СН. С другой стороны, оксидативный стресс и так называемый синдром низкого T_3 могут способствовать прогрессированию СН [15]. Синдром низкого T_3 , сопровождающий СН, может вызывать множество нарушений. При недостатке гормонов ЩЖ может возникнуть снижение экспрессии гена α (α -MHC) тяжелой цепи миозина (MYH6), что приведет к ухудшению систолической функции сердца. Дефицит тиреоидных гормонов способствует снижению саркоплазматического/эндоплазматического ретикула кальциевой АТФазы2 (SERCA2) за счет подавления гена АТФ2A2. Тиреоидные гормоны активируют сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и серин/треонинпротеинкиназы (AKT) посредством негеномного действия, индуцируя выработку эндотелиальной

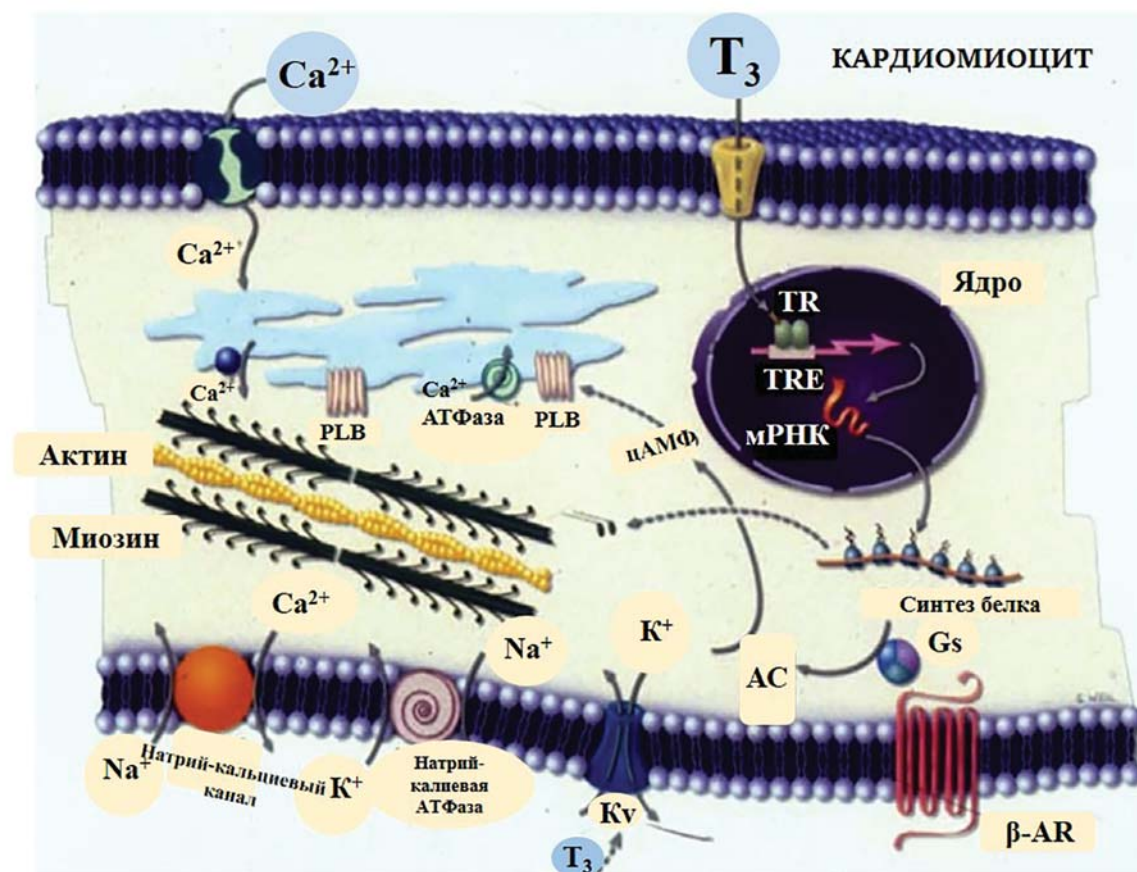


Рисунок 2. Механизмы действия T_3 на кардиомиоцит. Под влиянием T_3 в клетке происходят как геномные, так и негеномные процессы. Геномные механизмы включают в себя связывание T_3 с рецепторами тиреоидных гормонов в сердечной мышце, которые регулируют транскрипцию определенных генов сердца. Негеномные процессы связаны с непрерывной модуляцией мембранных ионных каналов.

Figure 2. Mechanisms of T_3 action on the cardiomyocyte. T_3 is involved in both genomic and non-genomic processes in the cell. Genomic mechanisms include the binding of T_3 to thyroid hormone receptors in the heart muscle, which regulate the transcription of certain heart genes. Non-genomic processes are associated with continuous modulation of membrane ion channels.

Примечание: TR — рецепторы тиреоидных гормонов; TRE — ответная составляющая часть тиреоидных гормонов; Gs — гуанин-нуклеотид-связывающий белок; β -AR — бета-адренорецептор; Kv — потенциал-зависимые калиевые каналы; AC — аденилатциклаза; PLB — гидрофобный фосфобелок саркоплазматического ретикула сердечной мышцы (Адаптировано из Danzi S. et al., 2020 [17])

Note: TR — thyroid receptors; TRE — thyroid response element; Gs — guanine nucleotide binding protein; β -AR — beta-adrenergic receptor; Kv — voltage-dependent potassium channels; AC — adenylate cyclase; PLB — hydrophobic phosphoprotein of the sarcoplasmic reticulum of heart muscle (Adapted from Danzi S. et al., 2020 [17])

окси азота. Кроме того, оба гормона (особенно T_3) оказывают прямое зависящее от их концентрации сосудорасширяющее действие. Низкий уровень гормонов может повлиять на функцию ионных каналов, что приведет к развитию аритмии. Дефицит тиреоидных гормонов имеет влияние на биогенез митохондрий сердечной мышцы [15]. Согласно некоторым исследованиям, синдром низкого T_3 является прогностическим предиктором смерти у пациентов с заболеваниями сердца. При этом низкие уровни T_3 связаны с тяжестью СН (чаще наблюдаются при III-IV функциональном классе по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)). Низкая концентрация свободного T_3 может иметь такое же прогностическое значение, как N-концевой пропептид натриуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) при хронической и острой

СН. Также интересен факт совпадения синдрома низкого T_3 и дефицита Se у пациентов с СН. В недавнем исследовании Fraczek-Jucha M., et al. (2019) было показано, что низкая концентрация свободного T_3 часто обнаруживается у пациентов с тяжелой СН (15,3%). В этом же исследовании выявлено значимое количество случаев дефицита Se (74,6%). Однако не доказана корреляционная зависимость между концентрацией Se и уровнем свободного T_3 [16]. В исследовании Pingitore A., et al. (2016) отмечено, что парентеральное внутривенное введение T_3 приводит к снижению частоты сердечных сокращений, увеличению диастолического объема левого желудочка и ударного объема, а также улучшению нейрогормонального профиля: снижению уровня норадреналина в плазме крови, NT-proBNP и альдостерона [15, 16].

Синтетический трийодтиронин

Синтетический T_3 (лиотиронин, LT_3) относится к препаратам гормонов ЩЖ и применяется в качестве заместительной терапии различных форм гипотиреоза исключительно как экспериментальный метод лечения. В отличие от левотироксина натрия, прием лиотиронина способствует возникновению кратковременного медикаментозного тиреотоксикоза в связи с резким подъемом уровня T_3 в крови. Согласно некоторым исследованиям [17, 18], комбинированные препараты (левотироксин натрия + лиотиронин) способствуют улучшению клинических симптомов гипотиреоза и показателей качества жизни пациентов. Однако данный вопрос по-прежнему остается спорным. Во многих исследованиях [14, 19-25] было показано, что комбинированная терапия (левотироксин натрия + лиотиронин) не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией левотироксином натрия. В настоящее время по заключению Европейской Тиреойдологической Ассоциации «комбинированная терапия должна рассматриваться исключительно как экспериментальный метод лечения» [26]. Общими ограничениями, связанными с применением LT_3 , являются его короткий период полувыведения, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нарушений минерально-костного обмена при гипертиреозе или передозировке препарата [27-30].

Согласно данным Hoermann R., et al. (2019) существует пролонгированная форма LT_3 (с медленным высвобождением), имеющая лучшие фармакологические характеристики по сравнению с обычным LT_3 . Однако, в настоящее время новая лекарственная форма недоступна ввиду отсутствия убедительных доказательств об эффективности препарата. Необходимо проведение масштабных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, чтобы рекомендовать его использование в клинической практике [31-32].

Заключение

T_3 является биологически активным гормоном ЩЖ. Основное его количество образуется путем превращения T_4 в T_3 в экстрагипотиреоидных периферических тканях. В настоящее время известно несколько механизмов нарушения превращения T_4 в T_3 , которые связаны в большинстве случаев с дефицитом йода в питании, а также, вероятно, с дефицитом других микроэлементов, таких как селен и др. Причиной такого нарушения могут стать и тяжелые соматические нетиреоидные заболевания, что требует проведения дифференциальной диагностики с истинной патологией ЩЖ. Поддержание физиологической концентрации T_3 является крайне важным в отношении предупреждения развития

и прогрессирования СН, формирования противомикробного и противоопухолевого иммунитета и ограничения возникновения аутоиммунного воспаления. По-прежнему представляет большой интерес назначение комбинированной терапии гипотиреоза — левотироксин натрия + лиотиронин. В большинстве проведенных исследований не выявлено преимуществ данной терапии по сравнению с терапией только левотироксином натрия. Однако, по данным некоторых исследований комбинированная терапия имеет существенно значимую эффективность в виде улучшения нейрокогнитивной функции и качества жизни в целом. Не исключено, что существуют отдельные категории пациентов, для которых комбинированная терапия наиболее предпочтительна, однако для обоснования данных выводов и формирования их доказательной основы необходимо проведение высококачественных масштабных клинических исследований.

Вклад авторов рукописи в работу

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Трошина Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>): разработка концепции и дизайна исследования

Сенюшкина Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>): сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Troshina E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>): development of the concept and design of the study

Senyushkina E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>): data collection, analysis and interpretation; substantiation and writing of the manuscript

Список литературы/ References:

- Gomes-Lima C., Burman K.D. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018;85(6):450-5. doi: 10.3949/ccjm.85a.17079.
- Трошина Е.А. Зоб. М.: Медицинское информационное агентство. 2012; 334 с.
Troshina E.A. Goiter. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo. 2012; 334 p. [In Russian].
- Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреойдология*. 2018;14(4):192-205. doi: 10.14341/ket10157.
Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. doi: 10.14341 / ket10157. [In Russian].
- Fraczek-Jucha M., Zbierska-Rubinkiewicz K., Kabat M. et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency — undervalued

- players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):133. doi:10.1186/s12872-019-1118-z.
5. Batista G., Hensch T.K. Critical Period Regulation by Thyroid Hormones: Potential Mechanisms and Sex-Specific Aspects. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* April 2019; 12: 77. doi: 10.3389/fnmol.2019.00077.
 6. Fan P., Luo C.Z., Tang N., et al. Advanced Maternal Age, Mode of Delivery, and Thyroid Hormone Levels in Chinese Newborns. *Frontiers in Endocrinology.* 2020; 10: 913. doi: 10.3389/fendo.2019.00913.
 7. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. М.: БИНОМ. 2018; 696 с.
Gardner D., Shoback D. Basic & Clinical Endocrinology. Book 2. Moscow: BINOM. 2018; 696 p. [In Russian].
 8. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Колесникова Г.С. Ключевые гормоны в эндокринологии и методы их определения. М.: Издательство «АдамантЪ». 2014; 230 с.
Goncharov N.P., Katsiya G.V., Kolesnikova G.S. Key hormones in endocrinology and methods for their determination. M.: Publishing house «Adamant». 2014; 230 p. [In Russian].
 9. Rastogi L., Godbole M.M., Sinha R.A. et al. Reverse triiodothyronine (rT3) attenuates ischemia-reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2018;506(3):597-603. doi:10.1016/j.bbrc.2018.10.031.
 10. Salazar P., Cisternas P., Martinez M. et al. Hypothyroidism and Cognitive Disorders during Development and Adulthood: Implications in the Central Nervous System. *Molecular Neurobiology.* 2019;56(4):2952–63. doi:10.1007/s12035-018-1270-y.
 11. Sevinc Odabasi Gunes, Ayca Torel Ergur, Fatma Nisanci Kilinc The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Body Composition Parameters in Children. *Int J Clin Pract* 2020 May 27;e13554. doi: 10.1111/ijcp.13554.
 12. Gebreegziabher T., Woltamo T., Thomas D.G. et al. Iodine supplementation of lactating women and assessment of infant visual information processing and maternal and infant thyroid function: A randomized trial. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223348. doi: 10.1371/journal.pone.0223348.
 13. Armstrong M., Aziz N., Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. StatPearls Publishing LLC. 2020; 10 p.
 14. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J. et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003;290(22):2952–8. doi: 10.1001/jama.290.22.2952.
 15. Fadeyev V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A. et al. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones.* 2010;9(3):245–52. doi: 10.14310/horm.2002.1274.
 16. Fraczek-Jucha M., Zbierska-Rubinkiewicz K., Kabat M., et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency — undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):105. doi:10.1186/s12872-019-1076-5.
 17. Danzi S., Klein I. Thyroid Abnormalities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics.* 2020;16(1):1–9. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.002.
 18. Noli L., Khorsandi S.E., Pyle A. et al. Effects of Thyroid Hormone on Mitochondria and Metabolism of Human Preimplantation Embryos. *Stem Cells.* 2020;38(3):369-81. doi: 10.1002/stem.3129.
 19. Nygaard B., Jensen E.W., Kvetny J. et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *European Journal of Endocrinology.* 2009;161(6):895–902. doi: 10.1530/EJE-09-0542.
 20. Bunevicius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R. et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340: 424–9. doi: 10.1056/NEJM199902113400603.
 21. Appelhof B.C., Fliers E., Wekking E.M. et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90(5):2666–74. doi: 10.1210/jc.2004-2111.
 22. Clyde P.W., Harari A.E., Getka E.J. et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003;290(22):2952–8. doi: 10.1001/jama.290.22.2952.
 23. Kaminski J., Miasaki F.Y., Paz-Filho G. et al. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(6):562–72. doi: 10.1590/2359-3997000000192.
 24. Rodriguez T., Lavis V.R., Meininger J.C. et al. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocrine Practice.* 2005;11(4):223–33. doi: 10.4158/EP.11.4.223.
 25. Sawka A.M., Gerstein H.C., Marriott M.J. et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88(10):4551–5. doi: 10.1210/jc.2003-030139.
 26. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V. et al. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism *European Thyroid Journal.* 2012;1(2):55-71. doi: 10.1159/000339444.
 27. Siegmund W., Spieker K., Weike A.I. et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology.* 2004;60(6):750–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02050.x.
 28. Peterson S.J., Cappola A.R., Castro M.R. et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707-21. doi: 10.1089/thy.2017.0681.
 29. Jonklaas J., Tefera E., Shara N. Physician Choice of Hypothyroidism Therapy: Influence of Patient Characteristics. *Thyroid.* 2018;28(11):1416-24. doi: 10.1089/thy.2018.0325.
 30. Jonklaas J., Tefera E., Shara N. Prescribing Therapy for Hypothyroidism: Influence of Physician Characteristics. *Thyroid.* 2019;29(1):44-52. doi: 10.3389/fendo.2019.00031.
 31. Goldman J.M., Line B.R., Aamodt R.L., et al. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1980;50(4):734-9.
 32. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R. et al., Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs in Context.* 2019 Aug; 13; 8: 212597. doi: 10.7573/dic.212597.

З.Д. Михайлова¹, П.Ф. Климкин^{*2}

¹— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

СИНДРОМ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ АТЕРОЭМБОЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Z.D. Mikhailova¹, P.F. Klimkin^{*2}

¹— Municipal Clinical hospital № 38, N. Novgorod, Russia

²— Municipal Clinical hospital № 5, N. Novgorod, Russia

Cholesterol Atheroembolism Syndrome: Current State of the Problem

Резюме

Синдром холестериновой атероэмболии — это системный патологический процесс, обусловленный эмболизацией мелких артерий кристаллами холестерина, который может развиваться спонтанно, являться результатом внутрисосудистых оперативных вмешательств и/или применения антикоагулянтов. Эмболизация кристаллами холестерина приводит к ишемическому и воспалительному повреждению органа. Клиническая картина вариабельна, мишенями могут быть различные органы, но преимущественно поражается кожа и почки. Специфические клинические и лабораторные признаки отсутствуют. Золотым стандартом диагностики синдрома холестериновой атероэмболии является биопсия тканей. Лечение основано на коррекции классических сердечно-сосудистых факторов риска, применении статинов. Отказ от антикоагулянтов и тромболитиков следует рассматривать с точки зрения баланса пользы и риска. Данные по использованию кортикостероидов, цитостатиков и колхицина носят противоречивый характер. Перспективным направлением является использование моноклональных антител антагонистов интерлейкина — 1β.

Ключевые слова: холестериновая атероэмболия, атеросклероз, кардиохирургия, острое повреждение почек, биопсия, статины

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.05.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Климкин П.Ф. СИНДРОМ ХОЛЕСТЕРИНОВОЙ АТЕРОЭМБОЛИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 272-280. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280

Abstract

Cholesterol atheroembolism syndrome is a systemic pathological process caused by the embolization of small arteries with cholesterol crystals, which can develop spontaneously, and it is the result of intravascular surgery and / or the use of anticoagulants. Embolization cholesterol crystals leads to ischemic and inflammatory organ damage. The clinical picture is variable, various organs can be targets, but skin and kidneys are mainly affected. Specific clinical and laboratory signs aren't. Tissue biopsy is the gold standard for diagnosis cholesterol atheroembolism syndrome. The treatment is based on the correction of classical cardiovascular risk factors, the use of statins. In terms of benefit and risk failure from anticoagulants and thrombolytics should be considered. Studies on the use of corticosteroids, cytostatic, and colchicine have conflicting results. The use of monoclonal antibodies of IL-1 antagonists is a perspective direction.

Key words: cholesterol-embolization, atherosclerosis, cardiac surgery, acute kidney injury, biopsies, statins

*Контакты: Павел Федорович Климкин, e-mail: climckin2009@yandex.ru

*Contacts: Pavel F. Klimkin, e-mail: climckin2009@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

For citation: Mikhailova Z.D., Klimkin P.F. Cholesterol Atheroembolism Syndrome: Current State of the Problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 272-280. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-272-280

АБП — атероэмболическая болезнь почек, ГКС — глюкокортикостероиды, КХ — кристаллы холестерина, ОПП — острое повреждение почек, СХАЭ — синдром холестериновой атероэмболии, СРБ — С-реактивный белок, IL-1β — интерлейкин — 1β

Синдром холестериновой атероэмболии (СХАЭ) — это системный патологический процесс, обусловленный эмболизацией мелких артериальных сосудов кожи, почек, сетчатки глаза, желудочно-кишечного тракта и головного мозга микрокристаллами холестерина атеросклеротических бляшек аорты и других магистральных артерий, приводящий к ишемическому и воспалительному повреждению соответствующих органов [1-3].

Ранее СХАЭ выявлялся, в основном, патологоанатомами на основании данных аутопсии, и его частота варьировала от 0,31 до 8,2% [4]. При этом частота СХАЭ была значительно выше (12 — 77%) в аутопсийных исследованиях пожилых пациентов, умерших после операций на аорте или проведении аортографии [2]. Частота клинически выраженного СХАЭ составляет 0,09 — 2,9%, что связано с широким распространением внутрисосудистых оперативных вмешательств, применением антикоагулянтов и тромболитических средств. Однако в большинстве случаев СХАЭ легко упускается из виду, и точная частота, вероятно, намного выше [2].

Факторы риска

Атеросклероз является наиболее важным фактором риска развития СХАЭ. К факторам, способствующим возникновению СХАЭ, относят причины, которые вызывают нестабильность атеросклеротической бляшки: воспаление, гемодинамический стресс, курение, дислипидемия, пожилой возраст, отсутствие терапии статинами, а также обсуждается влияние антикоагулянтов и тромболитиков. По данным Agrawal A. et al. (2018), проанализировавших 24 исследования, около 78% пациентов с СХАЭ имели артериальную гипертензию, 18% — сахарный диабет, 31% — гиперлипидемию, 60% — ишемическую болезнь сердца, 58% — были курильщиками, 79,8% — были мужчинами [5]. Риск развития СХАЭ увеличивается при наличии изъязвления в атеросклеротической бляшке, подвижности тромба и толщине бляшки ≥ 4 мм [3].

Более чем в 70% случаев СХАЭ возникает после интервенционных процедур (коронарографии и аор-

тографии) или сердечно-сосудистых операций, около 20% — возникают спонтанно [6, 7].

Не менее важным фактором риска развития СХАЭ является воспаление. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови у пациентов с СХАЭ был достоверно выше, чем у пациентов без него (2,4 и 0,7 мг/дл соответственно; $p=0,01$). При многофакторном анализе повышенный уровень СРБ был независимым предиктором СХАЭ (ОР 4,6, $p=0,01$) [8].

Ранее указывалось на участие антикоагулянтов и фибринолитиков в развитии СХАЭ. Считается, что эти лекарственные средства приводят к разрыву атеросклеротических бляшек, вызывая внутреннее кровоизлияние и нарушение фиброзных капсул [9]. Однако, самостоятельно в отсутствие внутрисосудистых вмешательств или операций, эти препараты редко приводят к развитию СХАЭ [10, 11].

По данным Agrawal A., et al. (2018), в общей сложности в 9 из 23 исследований указывалось об использовании варфарина, гепарина, урокиназы или других фибринолитических препаратов, которые могли быть связаны с развитием СХАЭ [5].

У пациентов с фибрилляцией предсердий и документированной атеросклеротической бляшкой на фоне терапии варфарином СХАЭ определялся с частотой 0,7-1,0% в год [10]. Сохраняются случаи холестериновой атероэмболии как при неадекватном режиме применения антикоагулянтов (варфарина, кумадина) [12], так и при адекватной антикоагуляции [11, 13]. При этом есть исследования, свидетельствующие об отсутствии влияния оральной антикоагулянтной терапии на риск развития СХАЭ [14].

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных, указывающих на достоверную причинно-следственную связь между антикоагулянтами, фибринолитиками и СХАЭ, а имеющиеся результаты носят достаточно противоречивый характер.

Ведущее место в структуре причин СХАЭ занимают диагностические (катетеризация левых отделов сердца) или лечебные вмешательства на аорте и ее крупных ветвях (коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, протезирование митрального клапана, аорто-подвздошное и аорто-бедренное шунтирование) [5, 12, 15, 16], то есть, большинство холестериновых атероэмболий являются ятрогенными.

Ранее считалось, что при проведении ангиографии бедренный доступ связан с более высоким риском развития СХАЭ, чем лучевой. В дальнейшем не было выявлено достоверной разницы в частоте развития СХАЭ в зависимости от сосудистого доступа. Однако риск развития острого повреждения почек (ОПП), острой болезни почек (первые 90 дней после ОПП) и хронической болезни почек, как проявление СХАЭ, все же был значительно ниже при использовании лучевого доступа по сравнению с бедренным [17-19]. По мере повышения квалификации персонала, выполняющего диагностические и лечебные вмешательства на аорте и ее ветвях, отмечалось снижение риска разрыва атеросклеротической бляшки с высвобождением холестериновых эмболов. В то же время, в связи с увеличением числа диагностических и лечебных вмешательств на сердце и сосудах, прогнозируется рост частоты СХАЭ [12]. Также есть данные о возможности развития СХАЭ при повреждении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки при тупой травме живота, падении [12].

Патогенез

В результате спонтанного разрыва бляшки, чему могут способствовать антикоагулянты и/или тромболитики или её прямая травма наконечником зонда (катетера) во время внутрисосудистого опера-

тивного вмешательства, содержимое ядра бляшки (кристаллы холестерина (КХ)) попадает в кровоток и далее переносится в дистальные сосуды (мелкие артерии, артериолы и капилляры). При повреждении бляшек в восходящем отделе аорты эмболизации подвергаются сетчатка глаза и головной мозг, при расположении бляшек в нисходящем и брюшном отделах — эмболизируются сосуды желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, нижних конечностей [1-3]. Первоначально эмболизация КХ вызывает ишемическое повреждение, а последующая воспалительная реакция усугубляет процесс. Активация комплемента, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, агрегация лейкоцитов и высвобождение лейкоцитарных ферментов приводят к повреждению эндотелия. Активируется инфлам-масома NLRP3, в результате чего продуцируется интерлейкин — 1β (IL-1β) [20], а также индуцируется секреция других провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, макрофагальный воспали-тельный белок) [21]. Воспаление, как правило, приводит к внутрисосудистому тромбообразованию с последующей эндотелиальной пролиферацией и формированием фиброза. Конечным результатом эмболизации КХ является частичная или полная ок-клюзия «целевых» артерий, приводящая к ишемии тканей. Некоторые эпизоды микроэмболий могут не иметь каких-либо значимых последствий, но массивная эмболия приводит к системному пора-

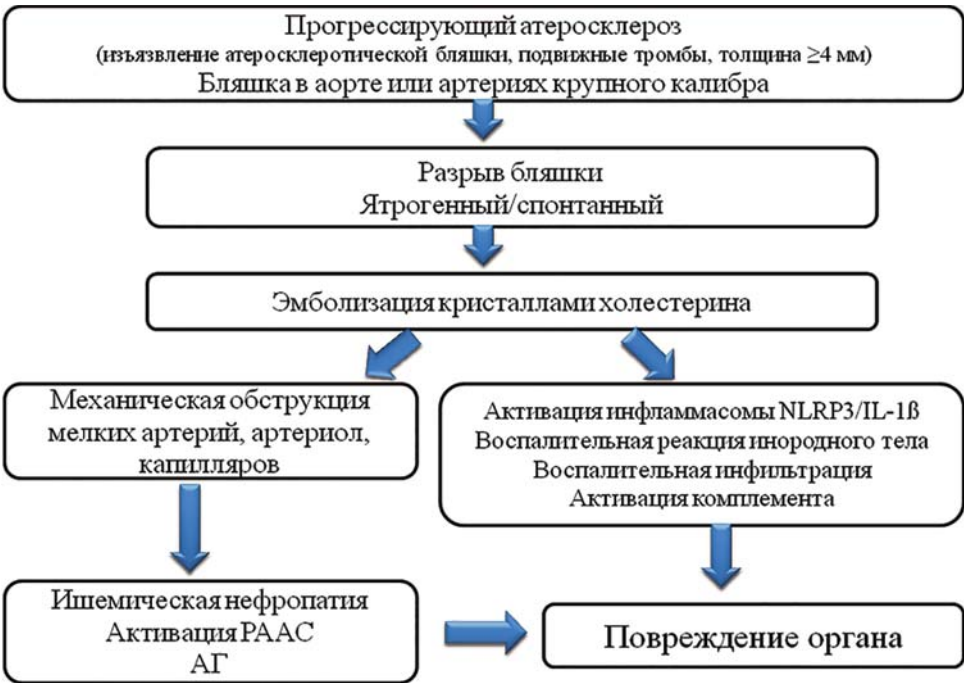


Рисунок 1. Патофизиологические механизмы развития СХАЭ (Адаптировано из А. Ozkok, 2019) [2]
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, IL-1β — интерлейкин — 1β
Figure 1. Pathophysiological mechanisms of cholesterol embolization syndrome. (Adapted from A. Ozkok, 2019) [2]
Note: AH — arterial hypertension; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system. IL-1β — interleukin — 1β

жению, проявляющемуся вовлечением внутренних органов и кожи [1, 2].

Патофизиологические механизмы развития СХАЭ представлены на рисунке 1 [2].

Клиника

СХАЭ характеризуется относительно длительным продромальным периодом между провоцирующим событием и появлением симптомов. Так при анализе случаев СХАЭ кожные находки выявлялись более чем через месяц после провоцирующего события. Однако, если фибриновый тромб может подвергаться реканализации (с частичным восстановлением проходимости сосуда), то отложения холестерина не претерпевают обратного развития (холестерин нерастворим в биологических жидкостях, а его кристаллы не подвергаются фагоцитозу макрофагами) [1, 2].

Клинические проявления СХАЭ разнообразны, отражают системный характер патологического процесса и представляют собой сочетание системного воспалительного ответа и симптомов, характерных для поражения «конечных» органов. Воспалительная реакция часто проявляется клинически в виде лихорадки, анорексии, снижения веса, усталости и миалгий, а также рядом лабораторных изменений. Наиболее частыми проявлениями СХАЭ являются кожные и почечные [14, 16, 22].

По данным отдельных авторов кожа и большой палец стопы поражаются в 75–96% случаев. Вовлечение кожи характеризуется возникновением ретикулярной асфиксии (*livedo reticularis*) в виде сетчатого красновато-синюшного рисунка, располагающегося на нижних конечностях (голени, бедра) и иногда на туловище (боковые поверхности живота) [16, 23, 24]. Более редким вариантом поражения кожи является образование узелков бурого цвета, возвышающихся над поверхностью кожи — пальпируемой пурпуры. Наличие пальпируемой пурпуры свидетельствует о развитии лейкоцитокластического васкулита мелких сосудов как ответной реакции организма на отложение в них микрокристаллов холестерина. Одновременно с поражением кожи может быть выявлен характерный для СХАЭ симптом — цианотичный и холодный на ощупь большой палец стопы, при этом характерно присутствие пульсации на тыльной артерии стопы (*a. dorsalis pedis*). В дальнейшем могут образовываться участки некроза мягких тканей большого пальца стопы, а в ряде случаев — его гангрена, требующая ампутации [11, 25, 26].

Частота поражения почек при СХАЭ достигает 92,2% [5, 26], и определяется как атероземболическая болезнь почек (АБП), которая может развиваться в виде острого, подострого или хронического вариантов [27, 28].

Массивная эмболизация КХ может вызвать острую АБП в течение первой недели после инициирующе-

го события. Течение ОПП прогрессирующее, и, как правило, проявляется резким уменьшением количества мочи вплоть до анурии; могут наблюдаться боли в пояснице, напоминающие почечную колику. В период, предшествующий анурии, моча может приобретать вид «мясных помоев», кроме того, в ней могут быть обнаружены сгустки крови. Характерен резкий и труднокупируемый подъем артериального давления (АД), иногда сопровождающийся выраженной гипертензивной энцефалопатией и острой левожелудочковой недостаточностью [12].

АБП чаще имеет подострое течение с прогрессирующей дисфункцией почек в течение нескольких недель [14, 16]. При хронической форме АБП происходит медленное и прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек. Хроническую форму трудно диагностировать, её часто недооценивают ввиду отсутствия клиники (заметного снижения диуреза) и экстраренальных проявлений. Изменения в осадке мочи при хронической форме минимальные: гематурия определяется редко; цилиндрурия, как правило, отсутствует [27].

Преимущественное поражение почечного тубулоинтерстиция может сопровождаться никтурией с постепенным снижением относительной плотности мочи, подтверждаемым результатами пробы Зимницкого. При АБП обычно наблюдается легкая или умеренная протеинурия. Реже, в случае индуцированного очагового сегментарного гломерулосклероза, определяется протеинурия нефротического уровня [4, 5].

В последнее время все чаще появляются публикации, указывающие на развитие СХАЭ после трансплантации почек. СХАЭ донорского происхождения обычно возникает в ранние сроки после трансплантации и чаще приводит к отторжению аллотрансплантата. СХАЭ из артерий реципиента проявляется спустя годы после трансплантации, вызывая хроническую дисфункцию аллотрансплантата, и характеризуется лучшей выживаемостью органа. Ожидается, что распространенность СХАЭ у этой категории пациентов будет расти в связи с увеличением возраста доноров и реципиентов и расширением критериев донорства [29, 30].

Почечные исходы АБП различны. Диализ необходим 28–61% больным (перитонеальный диализ может иметь преимущество, так как при нем не используют антикоагулянты), причем у 20–30% пациентов частично восстанавливается функция почек после нескольких сеансов [1, 5, 7, 11, 25].

Желудочно-кишечные симптомы (у 20–45% пациентов) включают боль в животе, диарею, кровотечение. В случае холестериновой эмболии висцеральных ветвей брюшной аорты возникает ишемия и фатальные инфаркты кишечника. Также описаны случаи некротизирующего панкреатита, очагового некроза клеток печени, бескаменного некротизирующего холецистита. В ряде случаев необходимыми оказываются хирургические вмешательства [31, 32].

Поражение центральной нервной системы может проявляться спутанностью сознания, головной болью, головокружением, парепарезами, мононевропатией. Эмболия церебральных артерий может протекать с развитием транзиторной ишемической атаки, инсульта, инфаркта спинного мозга. При этом СХАЭ обычно приводит к диффузному повреждению головного мозга, клинически представленному спутанностью сознания и потерей памяти, а не очаговыми неврологическими признаками и симптомами. В свою очередь для тромбоэмболии характерна острая очаговая неврологическая симптоматика [1, 33].

Патогномоничным признаком СХАЭ является наличие изменений на глазном дне в виде появления на сетчатке специфических бляшек (пятен) Холленхорста (Hollenhorst), которые связаны с отложениями КХ. Эмболия артерий сетчатки (обычно обнаруживаются в бифуркациях сосудов сетчатки) приводит к внезапному выпадению полей зрения (анопсия) с возможной, в последующем, полной слепотой. Офтальмоскопически бляшки Холленхорста выглядят в виде блестящих и оранжевых пятен, с неровными контурами, нередко с очагами кровоизлияний (рис. 2). Наиболее распространенным источником этих бляшек является сонная артерия. Данный симптом регистрируется почти у 25% больных. Однако наличие бляшек Холленхорста не обязательно подтверждает, что острота клиники обусловлена СХАЭ, поскольку эти бляшки могут сохраняться более года и представлять собой предшествующий приступ СХАЭ [34-36].

Также при СХАЭ были описаны инфаркт миокарда и/или селезеночные инфаркты, надпочечниковая недостаточность, некроз полового члена, некроз язы-

ка, миозит [37]. Поражение легких в течение СХАЭ встречается редко [33].

Одновременно с поражением кожи и симптомами общей воспалительной реакции может регистрироваться эозинофилия и/или гипокомплементемия, отражающие иммунную реакцию организма в ответ на депозицию КХ в тканях. Эозинофилия в крови отмечается более чем у 60-80% пациентов, но часто наблюдается только в течение первых нескольких дней [16, 22, 33]; частота эозинофилии в тканях при СХАЭ неизвестна. Продолжительность пребывания эозинофилов в крови около 15 ч, в тканях (кожа, желудочно-кишечный тракт, соединительная ткань) они находятся в 2-3 раза дольше, при этом эозинофилы способны переходить обратно в кровеносное русло. Эозинофилы купируют, а не индуцируют аллергические реакции и воспаление (удаляют фибрин, возникший в ходе воспалительных процессов). Выраженность эозинофилии не всегда соответствует тяжести заболевания [38]. Менее специфичными лабораторными изменениями являются: лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов, СРБ, фибриногена [22].

Диагностика

Золотым стандартом диагностики СХАЭ является биопсия тканей, которая может быть получена из кожи, мышц, почек, костного мозга, слизистой оболочки желудка и/или толстой кишки. В одном биоптате могут наблюдаться различные стадии СХАЭ, поскольку эмболизация КХ может происходить в разные временные интервалы. Биопсия кожи является относительно неинвазивной, особенно при получении материала из стоп и голеней; чувствительность метода составляет до 92% [16].

Гистологическим патогномоничным признаком СХАЭ является наличие двояковыпуклых и игольчатых КХ или «холестериновых щелей» внутри артериол, которые обусловлены растворением КХ при фиксации биопсийного образца [12, 16].

При биопсии почек СХАЭ диагностируется более чем в 75% случаев. Нефробиопсия помогает установить диагноз более чем в 80% случаев ОПП, но выполнение ее у тяжелых пациентов весьма проблематично [26]. Поскольку в месте отбора проб наблюдается слабое заживление, биопсию при СХАЭ следует проводить с осторожностью. Все же на практике диагноз СХАЭ может быть установлен при наличии сочетания факторов риска (провоцирующих факторов) и характерных клинических симптомов. Например, клинический диагноз СХАЭ может быть установлен после проведения ангиографии, при наличии отсроченного начала ОПП в сочетании с кожными проявлениями (livedo reticularis, поражение большого пальца стопы). Биопсия ткани может не потребоваться, если КХ обнаружены в сосудах сетчатки (бляшки Холленхорста) [1, 34, 35].



Рисунок 2. Бляшка Холленхорста при осмотре глазного дна (Адаптировано из A.B. Dunlap, 2007) [36]
Figure 2. Hollenhorst plaque when examining the fundus (Adapted from A.B. Dunlap, 2007) [36]

Дифференциальная диагностика

Поскольку клинические проявления СХАЭ разнообразны, с неспецифическими особенностями, перечень дифференциальных диагнозов достаточно длинный, что позволяет считать СХАЭ одним из «больших имитаторов»:

- артериальная тромбоэмболия;
- контраст-индуцированная нефропатия;
- ишемический и/или лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит;
- эндокардит;
- расслоение аорты (острый аортальный синдром);
- миксома левого предсердия;
- туберкулез;
- феохромоцитомы;
- феномен Рейно;
- системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит), васкулиты (узелковый полиартериит), облитерирующий тромбоангиит;
- криоглобулинемия;
- антифосфолипидный синдром;
- истинная полицитемия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др. [2]

Прежде всего, СХАЭ следует дифференцировать от артериальной тромбоэмболии, которая обычно вызывает острую ишемию и инфаркт «дистального» органа. Хотя у этих двух состояний есть общий фактор риска, которым является прогрессирующий атеросклероз, дифференциальная диагностика имеет важное значение, поскольку прогноз и методы лечения этих состояний различны. Тромбоэмболия, как правило, резко начинается и обычно вызывает острую дисфункцию органа из-за ишемии и инфаркта. При СХАЭ клинические проявления обычно бывают подострыми или хроническими, а дисфункция органов-мишеней протекает замедленно. Лечение тромбоэмболии следует начинать своевременно с антикоагуляции, тромболитиков или интервенционных процедур. Если оптимальное лечение начато раньше, то можно ожидать хорошего эффекта. Терапия СХАЭ является более сложной, прогноз обычно хуже, а антикоагуляция, тромболитики и инвазивные процедуры могут быть скорее вредными, чем полезными [1, 2].

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможность развития контраст-индуцированной нефропатии (наличие в анамнезе ангиографической процедуры), при которой ОПП обычно возникает в течение 48-72 часов после процедуры, а функция почек улучшается в течение 4-7 дней. Напротив, дисфункция почек вследствие АБП обычно имеет подострое течение с постепенным повышением уровня сывороточного креатинина в течение 1-2 месяцев. Системные проявления СХАЭ, включающие симптомы поражения кожи, желудочно-

кишечного тракта, центральной нервной системы, могут быть полезны в дифференциальной диагностике [26].

Трудной может оказаться дифференциальная диагностика с острым лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом, особенно если имеется эозинофилия. Причиной эозинофилии в данном случае считают аллергические реакции («зарыво аллергического пожара») [38]. Также следует дифференцировать от острого и быстро прогрессирующего нефритического синдромов.

Достаточно разнообразна дифференциальная диагностика *livedo reticularis*, включающая широкий перечень заболеваний соединительной ткани [22, 33].

Профилактика

СХАЭ является проявлением прогрессирующего атеросклероза, поэтому вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний имеет первостепенное значение у этих пациентов. Мероприятия вторичной профилактики подробно освещены в соответствующих отечественных и зарубежных рекомендациях [39].

У пациентов с СХАЭ следует по возможности избегать инвазивных интервенционных исследований. Важная мера профилактики — более строгий и обоснованный отбор пациентов для выполнения внутрисосудистых оперативных вмешательств. Лучевой доступ по некоторым позициям может быть более предпочтительным. В группах больных повышенного риска с диагностической целью следует использовать непрямые методы ангиографии (магнитно-резонансная томография с контрастированием, компьютерная коронароангиография и др.). При выполнении самой процедуры внутрисосудистого вмешательства многое зависит от оператора. Рекомендуется методика *no-touch* при продвижении проводников и катетеров по сосудам, более тщательное внутриоперационное удаление атероматозного содержимого с помощью специальных устройств. Хотя не было доказано связи между антикоагулянтами, тромболитиками и СХАЭ, все же их не следует использовать, только если эти препараты не имеют каких-либо других показаний (фибрилляция предсердий, протезирование клапана и др.) [1, 2].

Лечение

Общепринятые протоколы лечения СХАЭ отсутствуют. Антитромбоцитарные препараты назначают для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний несмотря на то, что для этого нет доказательств в качестве лечения СХАЭ [15]. Статины могут оказывать три основных положительных эффекта в рамках лечения СХАЭ: снижать уровень

липопротеидов низкой плотности, стабилизировать атеросклеротические бляшки, и иметь плейотропные противовоспалительные эффекты (способность непосредственно уменьшать интенсивность воспаления за счет блокады экспрессии провоспалительного фактора транскрипции (NF- κ B) и связанных с ним хемокинов). При применении статинов у больных СХАЭ отмечено улучшение функции почек и снижение кожных проявлений [15, 40].

Воспаление является одним из основных патофизиологических механизмов при СХАЭ, и ожидалось, что противовоспалительные средства будут ведущими (основными) в патогенетической терапии [40]. Так, в клиническом исследовании, включавшем 51 пациента с установленным диагнозом холестериновой эмболии внутрипочечных артерий, оценивалось влияние глюкокортикостероидов (ГКС) на ближайший и отдаленный почечные исходы. Пациенты одной подгруппы ($n=32$) получали ГКС в начальной дозировке 10–20 мг/сут. Величину скорости клубочковой фильтрации оценивали исходно, спустя 4 недели и на последнем этапе наблюдения (через год). Через 4 недели у больных, принимавших ГКС, прирост скорости клубочковой фильтрации составил 24% по сравнению с исходной величиной, а у лиц, не получавших эти препараты — только 5% ($p=0,03$). Однако, лечение не оказало благоприятного влияния на функциональное состояние почек в отдаленном периоде [41]. Функция почек значительно улучшилась (снижение уровня сывороточного креатинина с 7,5 до 1,6 мг/дл) при назначении преднизолона внутрь и в более высокой дозе (1 мг/кг) [42]. Ранее были получены данные об уменьшении выраженности почечной недостаточности и кожных признаков холестериновой эмболии при сочетании ГКС с циклофосфамидом [43]. Большинство исследований говорит о целесообразности использования ГКС при СХАЭ [6, 42], однако в ряде случаев ГКС не обладали доказанной эффективностью и могли иметь негативный эффект [7].

В последнее время выявлена способность колхицина блокировать аутовоспалительные пути (включая NLRP3 и IL-1 β) [44], а также снижать риск сердечно-сосудистых событий [45]. Приводились клинические случаи успешного применения колхицина с ГКС у больных СХАЭ с симптомами поражения кожи [46].

Перспективным направлением с достаточно многообещающими результатами является использование моноклональных антител антагонистов IL-1 β (канакиумаб) при атеросклеротических заболеваниях [47], что, несомненно, может быть рассмотрено и у пациентов с СХАЭ.

Выявлено, что аферез липопротеидов низкой плотности уменьшал потребность в диализе в течение 6 месяцев [48], а также улучшал симптоматику у пациентов с СХАЭ [3].

В литературе описан случай улучшения симптомов поражения кожи (синдром «синего пальца») и пре-

дотвращение ампутации пальца стопы после проведения поясничной симпатэктомии [49].

Терапевтические возможности при СХАЭ ограничены, что, в том числе, связано с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих вышеуказанные методы лечения СХАЭ.

В целом, прогноз при СХАЭ неблагоприятный, а летальность колеблется от 15 до 30% в течение первого года жизни [7].

Таким образом, СХАЭ — это мультисистемное состояние, которое часто недооценивается. Первоначально эмболизация КХ может иметь бессимптомное течение без видимых проявлений, что значительно затрудняет диагностику. Кроме того, в связи с достаточно вариабельной клинической картиной, с СХАЭ может столкнуться практикующий врач любой специальности: кардиолог, нефролог, дерматолог, гастроэнтеролог, невролог, офтальмолог, ревматолог, хирург. В клинической практике врачам для постановки правильного диагноза и определения оптимальной тактики ведения требуется постоянная клиническая настороженность, которая основывается на знаниях о факторах риска, патофизиологических механизмах и клинике данной патологии. СХАЭ по-прежнему остается одной из наименее изученных проблем в кардионефрологии, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении для определения оптимальных терапевтических стратегий.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Михайлова З.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): разработка концепции и дизайна обзора, написание и редактирование текста

Климкин П.Ф. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-5909>): сбор и анализ материалов рукописи, написание и редактирование текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Mikhailova Z.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>): development of the concept and design of the review, writing and editing text

Klimkin P.F. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-0002-0231-5909>): collection and analysis of manuscript materials, writing and editing text

Список литературы/ References:

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Острое повреждение почек. М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2015; 488 с. ISBN 978-5-9986-0228-3. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumjancev A.Sh. et al. Acute kidney injury. M., ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo». 2015; 488 s. ISBN 978-5-9986-0228-3 [In Russian].
2. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019; 15: 209–20. doi: 10.2147.

3. Denis Le Seve J., Gourraud Vercel C., Connault J. et al. Update on cholesterol crystal embolism. *Rev Med Interne*. 2020;41(4):250-7. doi: 10.1016/j.revmed.
4. Hickey T.B., Honig A., Ostry A.J. et al. Iatrogenic embolization following cardiac intervention: postmortem analysis of 110 cases. *Cardiovasc. Pathol*. 2019; 40: 12-8. doi: 10.1016/j.carpath.2019.01.003.
5. Agrawal A., Ziccardi M.R., Witzke C. et al. Cholesterol embolization syndrome: An under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018; 31(3): 407-15. doi: 10.1111/joic.12483.
6. Higo S., Hiram A., Ueda K. et al. A patient with idiopathic cholesterol crystal embolization: effectiveness of early detection and treatment. *J Nippon Med Sch*. 2011; 78(4): 252-6. doi: 10.1272 / jnms.78.252.
7. Frank R.D. Cholesterol embolism syndrome: a rare, but severe complication in patients with atherosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(21): 1130-4. doi: 10.1055/s-0032-1305005.
8. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M. et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:211. doi:10.1016/S0735-1097(03)00579-5.
9. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Farmakis G. et al. Cholesterol embolization syndrome following thrombolysis during acute myocardial infarction. *Herz*. 2012; 37(2): 231-3. doi: 10.1007/s00059-011-3442-7.
10. Scolari F., Ravani P. Atheroembolic renal disease. *Lancet*. 2010; 375(9726): 1650. doi:10.1016/S0140-6736(09)62073-0.
11. Fujikawa S., Iguchi R., Noguchi T. et al. Cholesterol crystal embolization following urinary diversion: a case report. *Hinyokika Kiyo*. 2015; 61(3): 99-102.
12. Редакция журнала «Клиническая нефрология». Холестериновая эмболия внутривисочечных артерий — реальная причина острого повреждения почек. *Клиническая нефрология*. 2011; (3): 4-10. ISSN: 2075-3594.
Editorial of the journal «Clinical Nephrology». Cholesterol atheroembolic disease — emerging variant of acute kidney injury. *Klinicheskaja nefrologija*. 2011; (3): 4-10. ISSN: 2075-3594 [In Russian].
13. Igarashi Y., Akimoto T., Kobayashi T. et al. Performing Anticoagulation: A Puzzling Case of Cholesterol Embolization Syndrome. *Clin Med Insights Case Rep*. 2017; 10: 1179547616684649. doi: 10.1177/1179547616684649.
14. Kim H., Zhen D.B., Lieske J.C. et al. Treatment of Cholesterol Embolization Syndrome in the Setting of an Acute Indication for Anticoagulation Therapy. *J Med Cases*. 2014; 5(6): 376-9. doi: 10.14740/jmc1804w.
15. Piorkowski M., Kläffling C., Botsios S. et al. Postinterventional microembolism signals detected by transcranial Doppler ultrasound after carotid artery stenting. *Vasa*. 2015; 44(1): 49-57. doi: 10.1024/0301-1526/a000406.
16. Imai N., Zamami R., Kimura K. Cutaneous cholesterol embolization syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81(4): 388. doi: 10.4103/0378-6323.158664.
17. Vuurmans T., Byrne J., Fretz E. et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart*. 2010; 96(19): 1538–1542. doi:10.1136/hrt.2009.192294.
18. Kooiman J., Seth M., Dixon S. et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous Coronary interventions using radial versus femoral access. insights from the blue cross blue shield of Michigan cardiovascular consortium. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 190–8. doi:10.1161/circinterventions.113.000778.
19. Ando G., Cortese B., Russo F. et al. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute Coronary syndrome management, AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2592–603. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.026.
20. Ghanem F., Vodnala D., K Kalavakunta J. et al. Cholesterol crystal embolization following plaque rupture: a systemic disease with unusual features. *J Biomed Res*. 2017; 31(2): 82-94. doi: 10.7555/JBR.31.20160100.
21. Grebe A., Latz E. Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(3): 313. doi: 10.1007/s11926-012-0313-z.
22. Saric M., Kronzon I. Cholesterol embolization syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(6): 472-9. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b7fdd.
23. Kumakura S., Nakamichi T., Suzuki N. et al. A Catastrophic Case of Idiopathic Cholesterol Crystal Embolism with Multiple Lethal Complications: A Labyrinth Underneath the Diagnosis of Skin Ulcers in Chronic Kidney Disease Patients. *Intern Med*. 2019; 58(12): 1753-8. doi: 10.2169/internalmedicine.2378-18.
24. Zaveri S., Price L.Z., Tupper H. et al. Atheroembolism to the Breast. *Ann Vasc Surg*. 2020; 64: 411.e17-411.e20. doi: 10.1016/j.avsg.2019.10.052.
25. Patro N., George R., Singh P. et al. Cutaneous cholesterol embolization syndrome: A case report. *Dermatol Online J*. 2012; 18(7): 10. PMID: 22863632.
26. Dizman N., Aydin Bahat K., Özkant S. et al. Cholesterol embolization syndrome: A report of two cases. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016; 44(3): 251-5. doi: 10.5543/tkda.2015.94587.
27. Li X., Bayliss G., Zhuang S. Cholesterol Crystal Embolism and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6). pii: E1120. doi: 10.3390/ijms18061120.
28. Jansi Prema K.S., Kurien A.A. Atheroembolic Renal Disease: A Case Series. *Indian J Nephrol*. 2019; 29(6): 427-30. doi: 10.4103/ijn. IJN_265_18.
29. González A.P., Juega J., Vazquez C. et al. Late Onset of Cholesterol Embolism Leading to Graft Failure After Renal Transplantation: Report of Two Cases. *Transplant Proc*. 2015; 47(8): 2361-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.005.
30. Corradetti V., Comai G., Ravaioli M. et al. Iloprost in Acute Post-kidney Transplant Atheroembolism: A Case Report of Two Successful Treatments. 2020; 7: 41. doi: 10.3389/fmed.2020.00041.
31. Hajimaghsoodi M., Zeinali F., Mansouri M. et al. Acute necrotizing pancreatitis following coronary artery angiography: A case report. *ARYA Atheroscler*. 2017; 13(3): 156-8. PMID: PMC5677330.
32. Matsui K., Mochida Y., Ishioka K. et al. A case of enteric peritonitis in a patient with stage 5 kidney disease due to cholesterol crystal embolization. *Perit Dial Int*. 2020; 40(2): 220-1. doi: 10.1177/0896860819887293.
33. Moriya M., Naba I., Nakano M. et al. A case of cholesterol embolization syndrome with cognitive impairment and pulmonary hemorrhage. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(11): 823-7. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-000723.
34. Ильина С.Н., Кринец Ж.М., Солодовникова И.Г. Изменения органа зрения при общих заболеваниях. Гродно, ГрГМУ. 2016; 171 с. Il'ina S.N., Krinets Zh.M., Solodovnikova I.G. Changes in the visual organ in General diseases. Grodno, GrGMU. 2016; 171 p. [In Russian].
35. Калинин П.Е., Сучков И.А., Абросинов В.Н. Ишемические болезни в практике семейного врача. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016; 208 с. ISBN 978-5-9704-3660-8.

- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Abrosinov V.N. Ischemic diseases in the practice of a family doctor. M., GJeOTAR-Media. 2016; 208 p. ISBN 978-5-9704-3660-8 [In Russian].
36. Dunlap AB, Kosmorsky GS, Kashyap VS. The fate of patients with retinal artery occlusion and Hollenhorst plaque. *J Vasc Surg.* 2007; 46(6):1125-1129. doi:10.1016/j.jvs.2007.07.054.
 37. Kitamura N., Sasabe E., Kitaoka H. et al. Unilateral necrosis of the tongue caused by embolisation of cholesterol crystals. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 56(4): 340-2. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.03.003.
 38. Богданов А.Н., Волошин С.В., Кулибаба Т.Г. и др. Изменения системы крови в клинической практике. СПб, Фолиант. 2017; 172 с. ISBN: 978-5-93929-277-1.
 - Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Kulibaba T.G. et al. Changes in the blood system in clinical practice SPB, Foliant. 2017; 172 p. ISBN: 978-5-93929-277-1 [In Russian].
 39. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
 - Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018; 23(6): 7-122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> [In Russian].
 40. Kusakari Y., Yamasaki K., Aiba S. Painful macules of hand cholesterol crystal embolization successfully treated with oral corticosteroid, statin, and sarpogrelate. *J Dermatol.* 2014; 41(7): 662-4. doi: 10.1111/1346-8138.12530.
 41. Nakayama M., Izumaru K., Nagata M. et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. *Ren. Fail.* 2011; 33(3): 298-306. doi: 10.3109 / 0886022X. 2011.560403.
 42. Desai M., Ram R., Prayaga A. et al. Cholesterol crystal embolization (CCE): improvement of renal function with high-dose corticosteroid treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011; 22: 327-30. PMID: 21422636.
 43. Beuy J., Wiwanitkit V. Cholesterol embolization syndrom. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016; 44(6): 537-8. doi: 10.5543/tkda.2016.65623.
 44. Martínez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis.* 2018; 269: 262-271. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
 45. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Thompson P.L. Targeting cholesterol crystal-induced inflammation for the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(1): 45-52. doi:10.1177/1074248413499972.
 46. Verneuil L., Ze Bekolo R., Domp Martin A. et al. Efficiency of colchicine and corticosteroids in a leg ulceration with cholesterol embolism in a woman with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(8): 1014-6. doi:10.1093/rheumatology/keg252.
 47. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119-31. doi: 10.1056 / NEJMoa1707914.
 48. Ishiyama K., Sato T., Taguma Y. Low-density lipoprotein apheresis ameliorates renal prognosis of cholesterol crystal embolism. *Ther Apheresis Dial.* 2015; 19: 355-60. doi:10.1111/1744-9987.12345.
 49. Kim M.G., Kim S.J., Oh J. et al. Blue toe syndrome treated with sympathectomy in a patient with acute renal failure caused by cholesterol embolization. *Kidney Res Clin Pract.* 2013; 32(4): 186-9. doi: 10.1016/j.krcp.2013.08.004.

Влияние высокого потребления натрия с пищей у пациентов с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови на развитие гипертонии

Jong Wook Choi, Joon-Sung Park, Chang Hwa Lee

Введение: диета с высоким содержанием соли связана с развитием гипертонии, одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение потребления натрия, по-видимому, влияет на повышение уровня триглицеридов в сыворотке (ТГ). Повышение уровней триглицеридов независимо связано с сердечно-сосудистым риском. Однако существует ограниченное количество доказательств возможного совместного влияния потребления натрия и уровня ТАГ в сыворотке крови на повышение артериального давления (АД).

Методы: был проведен общенациональный популяционный анализ для оценки суточной экскреции натрия с мочой (e24hUNaEKawasaki) в качестве возможного показателя потребления натрия с пищей. В исследование были включены все корейцы в возрасте 20 лет и старше без значимых заболеваний.

Результаты: в общей сложности 16 936 участников были разделены на квинтили в соответствии с их результатами e24hUNaEKawasaki. Участники самого высокого квинтиля были более подвержены ожирению и гипертонической болезнью и имели более высокое количество лейкоцитов, более низкий гемоглобин и плохие липидные профили по сравнению с теми же параметрами у пациентов в других квинтилях. Линейная регрессия показала, что e24hUNaEKawasaki был связан с систолическим АД, диастолическим АД и ТАГ. Множественная логистическая регрессия, скорректированная с учетом потребления натрия с пищей и различных традиционных факторов риска хронических сосудистых заболеваний, показала, что как e24hUNaEKawasaki, так и ТАГ были значимыми предикторами гипертонии. Анализ показал, что увеличение потребления натрия было связано с более высоким риском гипертонии у пациентов с повышенными уровнями ТАГ, чем у пациентов без (скорректированный RERI = 0,022, 95% ДИ = 0,017-0,027; скорректированный AP = 0,017, 95% ДИ = 0,006-0,028 скорректированный CI = 1,010, 95% CI = 1,007-1,014).

Заключение: наши результаты показывают, что взаимодействие между диетой с высоким содержанием соли и повышенными уровнями ТАГ может оказывать синергическое воздействие на риск развития артериальной гипертонии.

PLoS One. 2020 Apr 16;15(4): e0231707.
doi: 10.1371/journal.pone.0231707. eCollection 2020.

Н.А. Хохлачева, Т.С. Косарева, А.П. Лукашевич*

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

N.A. Khokhlacheva, T.S. Kosareva, A.P. Lukashevich*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Izhevsk, Russia

New Approaches to Studying Prevalence Gallstone Disease

Резюме

Цель работы — прогнозирование роста желчнокаменной болезни на основании изучения динамики заболеваемости печени. **Материалы и методы.** В клинических условиях проведено обследование 98 пациентов (62 женщины и 36 мужчин, средний возраст $43,4 \pm 3,3$ лет (21-60)) с различными хроническими заболеваниями печени. Контрольную группу составили 52 практически здоровых лица в возрасте от 21 до 60 лет (36 женщин и 16 мужчин, средний возраст $40,1 \pm 4,6$ лет). В верификации диагнозов использовались анамнестические, клинические и лабораторные данные. В порциях «В» и «С» желчи, полученной при многофракционном дуоденальном зондировании, определялась суммарная концентрация желчных кислот, холестерина и фосфолипидов, вычислялись индексы литогенности желчи: холатохолестериновый коэффициент и фосфолипидно-холестериновый коэффициент. Полученные результаты анализировали с помощью программ статистической обработки Microsoft Excel 2010 и Pspp 1.0.1. Следующий этап работы представлял собой анализ статистических показателей общей и первичной заболеваемости печени в Удмуртской Республике за последние 10 лет (2008-2018гг.). В исследовании применялись методы статистического прогнозирования. Модели были построены в программе Microsoft Excel 2010 в полиномиальном тренде. **Результаты.** У 52 (53,1%) обследованных пациентов при ультразвуковом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки билиарного сладжа. При микроскопическом исследовании желчи у 71 (72,6%) больного выявлены кристаллы холестерина и билирубината кальция, что является свидетельством I стадии желчнокаменной болезни. У всех пациентов с билиарным сладжем отмечено нарушение биохимического состава желчи — снижение концентрации желчных кислот и фосфолипидов, увеличение концентрации холестерина, снижение холатохолестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов. При изучении статистических показателей за последние 10 лет отмечена более высокая общая и первичная заболеваемость по болезням печени в Удмуртской Республике, чем в целом по Российской Федерации (РФ). По результатам трендового моделирования прогнозируется значительный рост общей и первичной заболеваемости печени как в Удмуртской Республике, так и в РФ. **Заключение.** Резюмируя полученные данные, можно отметить, что за прошедшие 10 лет (с 2008 по 2018гг.) среди взрослого населения Удмуртской Республики выявлена четкая тенденция увеличения общей и первичной заболеваемости печени. Как показали результаты трендового прогнозирования, рост заболеваемости печени будет продолжаться и в ближайшие годы. При патологии печени страдает желчсекреторная функция — продуцируется желчь, пересыщенная холестерином, в результате нарушения метаболических процессов, что является базой для камнеобразования в желчном пузыре. Изучение динамики заболеваемости печени позволяет прогнозировать на ближайшие годы рост желчнокаменной болезни. Несмотря на то, что довольно часто наблюдается бессимптомное течение желчнокаменной болезни, если не диагностировать и своевременно не проводить профилактическое лечение камнеобразования, это может привести к развитию серьезных, часто опасных для жизни, осложнений.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, хронические заболевания печени, прогнозирование, трендовое моделирование

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 17.03.2020 г.

Принята к публикации 21.05.2020 г.

*Контакты: Анна Павловна Лукашевич, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

*Contacts: Anna P. Lukashevich, e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>

Для цитирования: Хохлачева Н.А., Косарева Т.С., Лукашевич А.П. НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(3): 281-287. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-281-287

Abstract

The aim — predicting the growth of gallstone disease based on the study of the dynamics of the incidence of the liver.

Materials and methods. In clinical conditions, 98 patients (62 women and 36 men, average age 43.4 ± 3.3 years (21-60)) with various chronic liver diseases were examined. Anamnesis, clinical and laboratory data were used to verify the diagnosis. In portions "B" and "C" of bile obtained by multifractional duodenal sounding, the total concentration of bile acids, cholesterol and phospholipids was determined, and lithogenicity indices of bile were calculated: cholate-cholesterol and phospholipid-cholesterol coefficients. The results were analyzed using Microsoft Excel 2010 and PSPP statistical processing programs. The next stage of the work was the analysis of statistical indicators of the general and primary liver morbidity in the Udmurt Republic over the past 10 years (2008-2018). The study applied statistical forecasting methods. Models were built in the Microsoft Excel 2010 program in a polynomial trend. **Results.** In 52 (53,1%) examined patients, ultrasound examination of the gallbladder were signs of biliary sludge. Microscopic examination of bile 71 (72,6%) patients had crystals of cholesterol and calcium bilirubinate, which is evidence of stage I gallstone disease. In all patients with biliary sludge, a violation of the biochemical composition of bile was noted — a decrease in the concentration of bile acids and phospholipids, an increase in the concentration of cholesterol, a decrease in cholesterol and phospholipid-cholesterol coefficients. When studying statistical indicators over the past 10 years, a higher general and primary incidence of liver diseases in the Udmurt Republic was noted than in the Russian Federation as a whole. Based on the results of trend modeling, a significant increase in the total and primary liver morbidity is predicted both in the Udmurt Republic and in the Russian Federation. **Conclusion.** Summarizing the data obtained, it can be noted that over the past 10 years (from 2008 to 2018) among the adult population of Udmurt Republic, a clear tendency has been revealed for an increase in the general and primary incidence of the liver. As the results of trend forecasting showed, an increase in the incidence of the liver will continue in the coming years. With liver pathology, bile secretory function suffers, as a result of metabolic processes, bile produces supersaturated cholesterol, which is the basis for stone formation in the gall bladder. A study of the dynamics of liver disease allows predicting an increase in cholelithiasis in the coming years. Despite the fact that the asymptomatic course of cholelithiasis is often quite observed, if this disease is not diagnosed and the preventive treatment of stone formation is not carried out in a timely manner, this leads to the development of serious complications.

Key words: *gallstone disease, chronic liver disease, prognosis, trend modeling*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 17.03.2020

Accepted for publication on 21.05.2020

For citation: Khokhlacheva N.A., Kosareva T.S., Lukashevich A.P. New Approaches to Studying Prevalence Gallstone Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(3): 281-287. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-281-287

БС — билиарный сладж, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖК — желчные кислоты, УЗИ — ультразвуковое исследование, УР — Удмуртская Республика, ФЛ — фосфолипиды, ФХК — фосфолипидно-холестериновый коэффициент, ХС — холестерин, ХХК — холато холестериновый коэффициент

В последние годы отмечается непрерывный рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) — приблизительно вдвое за каждые 10 лет абсолютно во всех странах мира, при этом более 10% населения всей планеты уже страдает ЖКБ [1, 2]. Вместе с тем необходимо отметить, что частота ЖКБ варьируется в весьма широких интервалах и зависима от ряда способствующих факторов (места проживания, этнических и национальных особенностей и др.) [3, 4]. У жителей Удмуртской Республики (УР) общая заболеваемость ЖКБ с 2010 по 2015 гг. составляла у мужчин в среднем 97,3 на 100 тысяч взрослого населения, у женщин — 333,8 на 100 тысяч взрослого населения. Таким образом, ЖКБ встречается у каждого 13-го — 15-го мужчины и каждой 3-й — 4-й женщины. Соотношение по половому признаку в УР составляет 5:1 с преобладанием женщин [2, 4]. От ЖКБ погибают 4,9 на 100 тысяч взрослого населения. Высокая распространенность, непрерывный рост заболеваемости во всех развитых странах мира, вовлечение населения работоспособного возраста от-

носят ЖКБ к особо значимым в социуме заболеваниям [5]. Тем не менее, выявить реальные показатели распространенности ЖКБ проблематично из-за ряда причин. Прежде всего, ЖКБ часто протекает бессимптомно: носителями камней в желчном пузыре являются 15-20% взрослого населения, тогда как всего от 4 до 20% носителей конкрементов имеют клинические проявления заболевания [3, 6-9]. Далее, ЖКБ диагностируется, как нозологическая форма, лишь на II и III стадиях (на стадии литогенеза и на стадии рецидивов хронического калькулезного холецистита).

Известно, что желчь становится литогенной не в желчном пузыре, а выделяется таковой уже из печени. Заболевания печени нередко приводят к нарушению состава желчи и развитию билиарного сладжа (БС), что представляет собой проявления ранней (докаменной) стадии ЖКБ [1]. В связи с перечисленными фактами, изучение распространенности заболеваний печени позволит определить прогноз заболеваемости ЖКБ.

Целью нашей работы явилось прогнозирование роста ЖКБ на основании изучения динамики заболеваемости печени.

Материалы и методы

В клинических условиях было обследовано 98 пациентов (62 женщины и 36 мужчин, средний возраст $43,4 \pm 3,3$ лет (21-60)) с различными хроническими заболеваниями печени.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (ИГМА) Минздрава России на базе БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 имени Однопозова Ильи Борисовича МЗ УР», БУЗ УР «Городская поликлиника № 1 МЗ УР» в период с 2016 по 2020гг. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия и было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (протокол заседания 529 от 24 января 2017 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 20 до 60 лет, имеющие заболевания печени.
2. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Беременность и лактация.
2. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.
3. Онкологические заболевания.
4. Психические расстройства.

Для верификации заболеваний печени использовались данные клинического, лабораторного и инструментального исследований. Всем больным определялись билирубин и трансаминазы крови (анализатор «Cormay Livia» ACCENT 300, Польша), маркеры вирусных и аутоиммунных гепатитов (методом иммуноферментного анализа), проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы на аппарате Mindray DC-60 Exp (Китай). 76 (77,6%) пациентам проведена эластография печени на анализаторе AIXPLORER (Supersonic Imaging S.A., Aix-en-Provence, Франция), 58 (59,2%) пациентам — тест ФиброМакс (FibroMax) для исключения фиброза и цирроза печени. У 43 (43,9%) больных получены данные компьютерной томографии брюшной полости на аппарате General Electric (LightSpeed VCT XT 64, Китай). Всем обследуемым больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим и микроскопическим исследованием желчи, определением её физико-коллоидных свойств и биохимического состава. В пузырной и печеночной порциях желчи, полученной при многофракционном дуоденальном зондировании, изучали общее содержание желчных кислот (ЖК), холестерина (ХС) и фосфолипидов (ФЛ), рас-

считывали коэффициенты литогенности желчи: холато-холестериновый коэффициент (ХХК) и фосфолипидно-холестериновый коэффициент (ФХК) [10]. Верификация хронического гепатита проводилась с помощью УЗИ гепатобилиарной системы, увеличения в анализах крови активности трансаминаз, наличия маркеров вирусных и аутоиммунных гепатитов, употребления алкоголя в гепатотоксических дозах (в анамнезе). Диагноз цирроза печени устанавливали на основании цирротических изменений печени по результатам УЗИ, 4-й степени фиброза (F4) по шкале Метавир (Metavir) при проведении эластографии, наличии характерных изменений в биохимическом анализе крови.

Все полученные результаты исследования сопоставляли с данными контрольной группы, которую составили 52 практически здоровых лица в возрасте от 21 до 60 лет (36 женщин и 16 мужчин, средний возраст $40,1 \pm 4,6$ лет).

Полученные результаты анализировали с помощью программ статистической обработки Microsoft Excel 2010 и 2010 и Pspp 1.0.1. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с распределением, близким к нормальному, в исследовании использовались параметрические методы статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$. При оценке статистической значимости различий (p) и сравнении количественных показателей в двух группах использовался критерий Стьюдента (T). Различия между группами принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

После клинического исследования пациентов осуществлялось изучение статистических показателей общей и первичной заболеваемости печени в УР за последние 10 лет (2008-2018 гг.). Для этого был проведен анализ сведений официальной статистики, включающих показатели, взятые из информационно-аналитического сборника «Основные показатели здоровья населения УР», подготовленного БУЗ УР «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр МЗ УР» [11].

В работе применялось статистическое прогнозирование (трендовое моделирование). Построение моделей осуществлялось с помощью программы Microsoft Excel 2010 в полиномиальном тренде. Адекватность модели проверяли, используя критерий R :

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST},$$

где

$$SSE = \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2$$

и

$$SST = \left(\sum Y_i^2 \right) - \frac{\left(\sum Y_i \right)^2}{n}$$

где Y_i — фактическое значение исследуемого показателя, $\hat{Y}_i$ — значение модели, $i=1...n$

Результаты

Среди обследованных пациентов у 36 (36,7%) диагностирован стеатоз печени, у 42 (42,9%) — хронические гепатиты (алиментарной (57,1%), вирусной (31%) и аутоиммунной (41,9%) этиологии), у 20 (20,4%) — цирроз печени в стадии компенсации. Преобладающей среди заболеваний пищеварительной системы являлась патология тонкой кишки и поджелудочной железы (табл. 1). Это объясняется тесной анатомо-морфологической взаимосвязью органов гепатобилиарной и панкреатической зоны, что приводит к общим патогенетическим механизмам возникновения заболеваний. Из сопутствующей патологии других органов и систем чаще всего наблюдались сердечно-сосудистые заболевания — у 38 (39,2%) пациентов. Данный факт может быть объяснен развитием атерогенной дислипидемии — одного из общих патогенетиче-

ских механизмов сердечно-сосудистой патологии, заболеваний печени и ЖКБ [12]. У 52 (53,1%) обследованных пациентов при УЗИ желчного пузыря выявлены проявления билиарного сладжа (БС) (микролитиаз, замазкообразная желчь). При микроскопическом исследовании желчи у 71 (72,6%) больного определены кристаллы холестерина (ХС) и билирубината кальция, что является признаками I (докаменной) стадии ЖКБ. Помимо этого, у всех пациентов с БС обнаружены нарушения физико-химических свойств желчи порций «В» и «С», представленные в таблице 2. По сравнению с контрольной группой, содержание желчных кислот (ЖК) и фосфолипидов (ФЛ), которые являются стабилизаторами коллоидных свойств желчи, было снижено, тогда как содержание ХС было повышено. Также отмечено снижение коэффициентов литогенности желчи — ХХК и ФХК у обследованных больных по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Частота сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов с ЖКБ
Table 1. The frequency of concomitant diseases in examined patients with cholelithiasis

Сопутствующие заболевания/ Concomitant diseases	Абсолютное число/ The absolute number	%
Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь/ Gastroesophageal Reflux Disease	57	14,4
Хронический гастрит (в том числе эрозивный)/ Chronic gastritis (including erosive)	48	12,1
Рефлюкс-гастрит/ Reflux gastritis	88	22,2
Хронический дуоденит (в том числе эрозивный)/ Chronic duodenitis (including erosive)	67	16,9
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки/ Duodenal ulcer	108	27,3
Хронический панкреатит/ Chronic pancreatitis	113	28,5
Синдром раздраженного кишечника/ Irritable bowel syndrome	63	15,9
Гипертоническая болезнь/ Hypertonic disease	28	28,6
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary heart disease	15	15,3

Таблица 2. Показатели биохимического исследования желчи у обследованных пациентов с БС
Table 2. Indicators of the biochemical study of bile in examined patients with biliary sludge

Показатели/ Indicators	Контрольная группа/ Group of control (n=52) M±SD	Пациенты с заболеваниями печени/ Patients with liver diseases (n=98) M±SD	Обще- принятые нормы	p
ХС (ммоль/л)/ Cholesterol (mmol/l)				
Порция «В»/ Portion B	7,56±0,07	26,34±0,65	5,2-15,6	0,00082
Порция «С»/ Portion C	3,63±0,06	16,21±0,52	1,3-2,8	0,00013
ЖК (ммоль/л)/ Bile acids (mmol/l)				
Порция «В»/ Portion B	54,33±0,14	30,22±0,47	57,2-184,6	0,004
Порция «С»/ Portion C	20,76±0,20	15,24±0,58	17,4-52,9	0,006
ФЛ (ммоль/л)/ Phospholipids (mmol/l)				
Порция «В»/ Portion B	3,90±0,03	1,98±0,05	3,2-4,1	0,00035
Порция «С»/ Portion C	0,39±0,003	0,23±0,02	0,35-0,4	0,00042
ХХК (ед)/ Cholato-cholesterol coefficient (units)				
Порция «В»/ Portion B	7,15±0,07	1,52±0,10	8,5-7,8	0,00031
Порция «С»/ Portion C	6,14±0,10	1,13±0,05	7,1-6,3	0,00063
ФХК (ед)/ Phospholipid-cholesterol coefficient (units)				
Порция «В»/ Portion B	0,51±0,01	0,10±0,01	0,61-0,26	0,00052
Порция «С»/ Portion C	0,11±0,001	0,04±0,003	0,26-0,14	0,00012

Примечание: n — число наблюдений; p — значение достоверности различий между соответствующими показателями в контрольной группе и у пациентов с заболеваниями печени.
ХС — холестерин, ЖК — желчные кислоты, ФЛ — фосфолипиды, ХХК — холатохолестериновый коэффициент, ФХК — фолатохолестериновый коэффициент.
Note: n — number of observations; p — the significance of differences between the indicators in the control group and in patients with liver diseases.

Таблица 3. Динамика общей заболеваемости на 100 тыс. населения по болезням печени
Table 3. Dynamics of the general incidence rate per 100 thousand population for liver diseases

Класс болезней/ Class of diseases	Наблюдаемые сроки (год)/ Observed Dates (year)										
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Болезни печени в УР/ Liver Diseases in the Udmurt Republic	461,6	444,5	429,0	464,7	480,1	479,0	623,4	641,9	774,7	821,1	783,6
Болезни печени в РФ/ Liver diseases in the Russian Federation	349,0	357,1	360,9	365,3	370,0	379,5	391,9	398,6	416,1	428,0	441,4

Примечание: УР — Удмуртская Республика, РФ — Российская Федерация.

Таблица 4. Динамика первичной заболеваемости на 100 тыс. населения по болезням печени
Table 4. Dynamics of the primary incidence rate per 100 thousand population for liver diseases

Класс болезней/ Class of diseases	Наблюдаемые сроки (год)/ Observed Dates (year)										
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Болезни печени в УР/ Liver Diseases in the Udmurt Republic	57,2	46,8	44,4	48,3	38,1	43,4	78,3	149,1	113,2	144,6	125,5
Болезни печени в РФ/ Liver diseases in the Russian Federation	53,5	54,9	55,5	56,6	56,5	58,6	63,0	69,9	72,8	73,6	71,4

Примечание: УР — Удмуртская Республика, РФ — Российская Федерация.

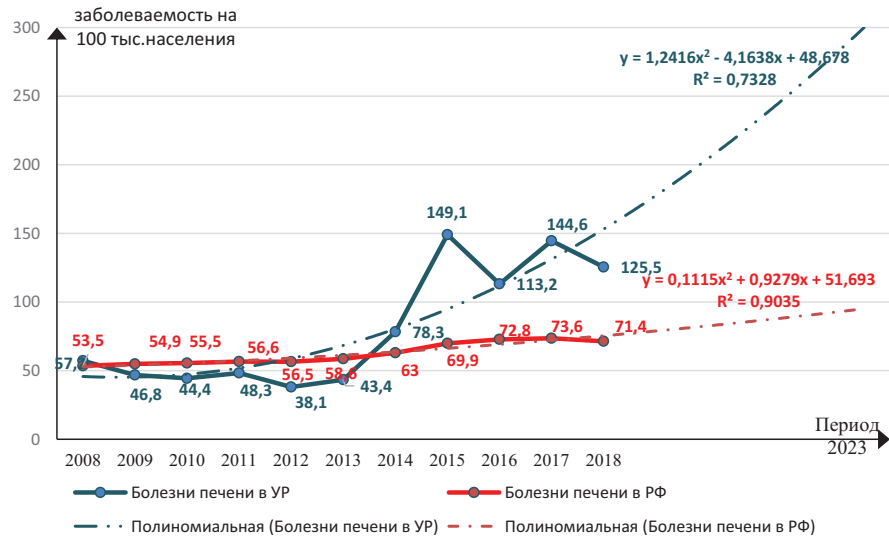


Рисунок 1. Прогнозирование на 5 лет динамики первичной заболеваемости болезнями печени в УР и РФ (на 100 тыс. населения)
Figure 1. Prediction for 5 years of the dynamics of the primary incidence of liver diseases in the Udmurt Republic and the Russian Federation (per 100 thousand population)

Примечание: УР — Удмуртская Республика, РФ — Российская Федерация.

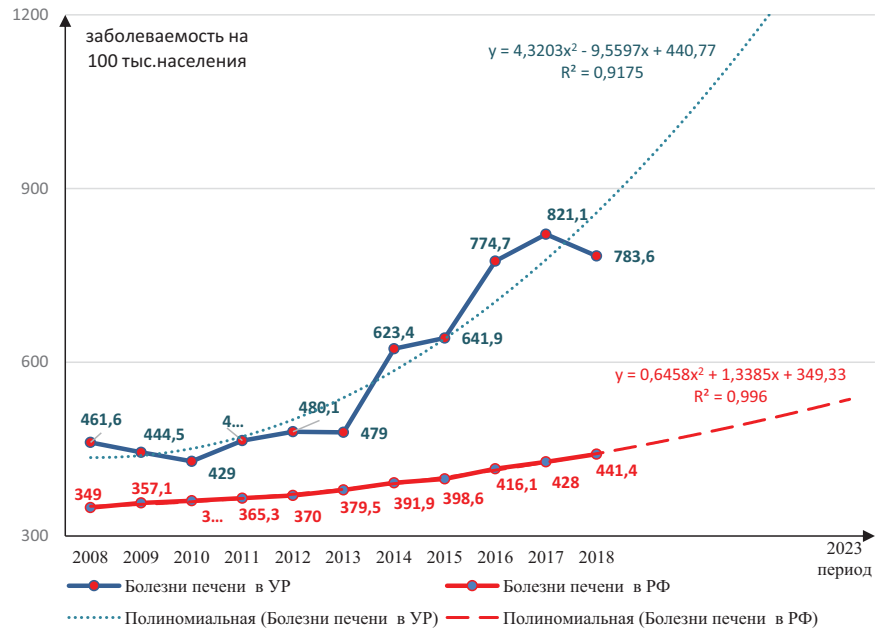


Рисунок 2. Прогнозирование на 5 лет динамики общей заболеваемости болезнями печени в УР и РФ (на 100 тыс. населения)
Figure 2. Prediction for 5 years of the dynamics of the general incidence of liver diseases in the Udmurt Republic and the Russian Federation (per 100 thousand population)

Примечание: УР — Удмуртская Республика, РФ — Российская Федерация.

Следовательно, у 52 (53,1%) пациентов с заболеваниями печени, имеющих I (докаменную) стадию ЖКБ, вероятность камнеобразования в желчном пузыре была достаточно высока.

За прошедшие 10 лет отмечены высокие темпы роста заболеваемости болезнями печени: в УР зарегистрировано увеличение общей заболеваемости печени в 1,69 раз, в то время как по РФ эта цифра составляет 1,26. При этом ежегодный прирост уровня общей заболеваемости болезнями печени в УР колебался от 3,2% до 23,16%, в РФ — от 1,05% до 4,2%. Еще более высокими темпами роста за указанный период характеризовалась первичная заболеваемость болезнями печени в УР — в 2,19 раза, по РФ данная цифра не более 1,33 (табл. 3, 4). В структуре общей заболеваемости по УР с 2008 по 2018 гг. доля первичной заболеваемости болезнями печени колебалась от 7,9% до 23,2%.

Метод трендового моделирования демонстрирует, что в ближайшее время прогнозируется значительный рост общей и первичной заболеваемости печени как в УР, так и в целом в РФ (рис. 1, 2).

Обсуждение

Вероятно, более высокая заболеваемость болезнями печени в УР, чем в целом в РФ, объясняется худшей, чем в соседних регионах, экономической ситуацией и, как следствие, наличием большего числа факторов риска стеатоза печени (питание с преобладанием мучных и колбасных изделий, «заедание» и употребление алкоголя при стрессах) [12]. Складывающаяся неблагоприятная ситуация по заболеваемости печени чревата ростом заболеваемости ЖКБ, поскольку нарушение желчеобразовательной функции гепатоцитов и продукция литогенной (перенасыщенной ХС) желчи рассматривается в числе основных звеньев, участвующих в патогенезе холестеринового холелитиаза [13, 14]. Пересыщение ХС желчи — это следствие патологического протекания сложных метаболических процессов, происходящих в печени, главными из которых являются повышение активации гидрокси-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы, способствующей увеличению образования ХС, или снижение активности ХС-7альфа-гидроксалазы, приводящей к уменьшению синтеза желчных кислот [15].

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными [5]: в печеночной порции желчи содержание ЖК и ФЛ, которые являются стабилизаторами коллоидных свойств желчи, было снижено, тогда как содержание ХС было повышено, и, как следствие, отмечалось снижение коэффициентов литогенности желчи (ХХК и ФХК).

В желчный пузырь из печени транспортируется уже перенасыщенная желчь в составе мицелл и везикул. Несомненно, роль желчного пузыря в процессах камнеобразования бесспорна: при хорошем функ-

циональном состоянии желчного пузыря в результате его сокращения все агломерированные везикулы и мицеллы с током желчи оказываются в двенадцатиперстной кишке, а при уменьшении сократительной способности желчного пузыря инициируется последующий рост кристалла, и формируется БС [7]. Тем не менее, факторы, связанные с функциональными нарушениями гепатоцитов и приводящие к перенасыщению желчи, являются основополагающими в запуске литогенеза [16].

Следовательно, результаты изучения распространенности патологии печени могут явиться определяющими показателями в прогнозировании заболеваемости ЖКБ. Полагаем, что существует необходимость проведения ранней диагностики ЖКБ у всех пациентов с патологией печени (УЗИ, многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим исследованием желчи, определением её физико-коллоидных свойств и биохимического состава), которой сегодня не уделяется должного внимания.

Заключение

Резюмируя полученные данные, следует отметить, что за прошедшие 10 лет (с 2008 по 2018 гг.) среди взрослого населения УР выявлена четкая тенденция увеличения общей и первичной заболеваемости печени. Как показали результаты трендового прогнозирования, рост заболеваемости печени будет продолжаться и в ближайшие годы. При патологии печени страдает желчсекреторная функция — в результате нарушения метаболических процессов продуцируется желчь, пересыщенная ХС, что является базой для камнеобразования в желчном пузыре. Изучение динамики заболеваемости печени позволяет прогнозировать на ближайшие годы рост ЖКБ. Несмотря на то, что часто довольно наблюдается бессимптомное течение ЖКБ, если не диагностировать и своевременно не проводить профилактическое лечение камнеобразования, это может привести к развитию серьезных, часто опасных для жизни, осложнений.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Хохлачева Н.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): разработка концепции и дизайна исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации

Косарева Т.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1374-7894>): сбор, анализ и интерпретация данных; обоснование и написание рукописи

Лукашевич А.П. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): сбор, анализ и интерпретация данных; обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Khokhlacheva N.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4634-2658>): development of the concept and design of the study; verification of critical intellectual content; final approval of the manuscript for publication.

Kosareva T.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1374-7894>): collection, analysis and interpretation of data; substantiation and writing of the manuscript.

Lukashevich A.P. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-6316>): data collection, analysis and interpretation; substantiation and writing of the manuscript.

Список литературы/ References:

- Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь. Ижевск, Экспертиза. 2004; 75 с.
Vakhrushev Ya.M. Gallstone disease. Izhevsk, Expertise. 2004; 75 p. [In Russian].
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Архивъ внутренней медицины. 2014; 6: 48-51. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51.
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. The significance of the study of physical and chemical properties of bile in the early diagnosis of cholelithiasis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2014; 6: 48-51. doi:10.20514/2226-6704-2014-0-6-48-51. [In Russian].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. 2016; 26(3): 64-80. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016; 26(3): 64-80. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80. [In Russian].
- Ильченко А.А. 10 лет классификации желчнокаменной болезни (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 3-10.
Ilchenko A.A. 10 years of gallstone disease classification (CENTRAL SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF GASTROENTEROLOGY): highlights of scientific and practical applications. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2012; 4: 3-10. [In Russian].
- Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новожинова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска формирования, диагностика, лечебные подходы. Медицинский алфавит. Медицинский алфавит. 2017; 2(19): 5-8.
Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhyonova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, treatment approaches. Medical alphabet. 2017; 2(19): 5-8. [In Russian].
- Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. 2005; 2: 28-32.
Ilchenko A.A., Delyukina O.V. The clinical significance of biliary sludge. Gastroenterology. Supplement to the journal Consilium Medicum. 2005; 2: 28-32. [In Russian].
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Лечащий врач. 2007; 6: 24-28.
Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A. et al. Biliary sludge: unresolved issues. Therapist. 2007; 6: 24-28. [In Russian].
- Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 15-20.
Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Vakhrushev Ya.M. Ways to increase the effectiveness of clinical examination of patients with early stage gallstone disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2013; 6: 15-20. [In Russian].
- Acalovshi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive. Postgrad. Med. J. 2007; 77: 221-9.
- Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978; 3: 149-153.
Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G. et al. Determination of bile acids and cholesterol in bile. Laboratory Work. 1978; 3: 149-153. [In Russian].
- Основные показатели здоровья населения Улмутской Республики. Ижевск. 2019; 155 с.
The main indicators of the health of the population of the Udmurt Republic. Izhevsk 2019; 155 p. [In Russian].
- Вахрушев Я.М., Михайлова О.Д., Грирус Я.И. Характеристика особенностей питания больных хроническим панкреатитом в городской и сельской местности. Вятский медицинский вестник. 2018;1(57):51-6.
Vakhrushev Ya.M., Mikhailova O.D., Grirus Ya.I. Characteristic features of nutrition of patients with chronic pancreatitis in urban and rural areas. Vyatka Medical Bulletin. 2018; 1(57): 51-6.
- Samudrala N. Autosomal genome-wide linkage analysis to identify loci for gallbladder wall thickness in Mexican Americans. Hum. Biol. 2008; 80(1): 11-28.
doi: 10.3378/1534-6617(2008)80[11:AGLATI]2.0.CO;2.
- Лоранская И.Д., Панина Н.А., Кукушкин М.Л. Дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу: взаимосвязь клинической симптоматики и психовегетативного статуса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 16-20.
Loranskaya I.D., Panina N.A., Kukushkin M.L. Hypomotor dysfunction of the gallbladder: the relationship of clinical symptoms and psycho-vegetative status. Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 16-20.
- Иванченкова Р.А., Атькова Е.Р. Желчнокаменная болезнь и холестероз желчного пузыря: разные заболевания или различные проявления единого процесса? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 92-97.
Ivanchenkova R.A., Atkova E.R. Gallstone disease and gallbladder cholesterosis: different diseases or different manifestations of a single process? Experimental and clinical gastroenterology. 2011; 4: 92-97. [In Russian].
- Ильченко А.А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 4-10.
Ilchenko A.A. Achievements, controversial and unresolved issues of biliary pathology. Experimental and clinical gastroenterology. 2008; 5: 4-10. [In Russian].

Е.И. Панова^{1,2}, М.С. Пиманкина^{*2}, О.В. Каратаева^{1,2}¹ — ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Нижегородской области», Нижний Новгород, Россия² — Кафедра эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПОМ ОЖИРЕНИЯ

E.I. Panova^{1,2}, M.S. Pimankina^{*2}, O.V. Karataeva^{1,2}¹ — Hospital of «The health care of the Ministry of internal Affairs of Russia Nizhny Novgorod region», Nizhny Novgorod, Russia² — Department of Endocrinology and Internal Diseases of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Clinical Features and Insulin Resistance in Men with a Metabolically Unhealthy Obesity Phenotype

Резюме

Цель исследования: проанализировать особенности гормонально-метаболических показателей у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения, выявить значение индекса TyG и индекса висцерального ожирения для диагностики инсулинорезистентности в данной группе больных. **Материалы и методы:** в исследование включено 108 мужчин трудоспособного возраста с индексом массы тела ≥ 25 кг/м², госпитализированных в стационар. Все пациенты разделены на две группы: 1 — группа «метаболически здорового фенотипа», 2 — группа «метаболически нездорового фенотипа». Представлены результаты сравнительного одномоментного нерандомизированного описательного исследования двух групп пациентов. Использовались методы оценки антропометрических параметров, включающие расчёт индекса висцерального ожирения, процента жировой ткани в организме, а также лабораторные исследования общеклинического, биохимического и гормонального анализов крови. Детальная оценка инсулинорезистентности включала исследование индекса TyG. Применены статистические методы обработки данных, в том числе ROC-анализ. **Результаты и обсуждение:** в ходе исследования было установлено, что пациенты трудоспособного возраста с метаболически нездоровым фенотипом ожирения характеризуются неблагоприятными антропометрическими и гормонально-метаболическими показателями, а также более тяжелой полиморбидной патологией, главным образом кардиоваскулярной. Значения индекса висцерального ожирения, превышающие 2,5, сопровождаются снижением секреции антиатерогенного гормона адипонектина. Показатели индекса TyG более 3,98, индекс висцерального ожирения свыше 1,85 и объём жировой массы более 30,1% могут являться признаками инсулинорезистентности. Простота и доступность использования указанных показателей заключают в себе определённый экономический эффект. **Заключение:** исследование признаков инсулинорезистентности у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения является важным аспектом обследования данной категории больных и целесообразно в практике первичного звена здравоохранения в силу доступности и простоты.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, адипонектин, объём жировой массы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Мария Сергеевна Пиманкина, e-mail: marimed@yandex.ru

*Contacts: Maria S. Pimankina, e-mail: marimed@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 24.12.2019 г.

Принята к публикации 25.05.2020 г.

Для цитирования: Панова Е.И., Пиманкина М.С., Каратаева О.В. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПОМ ОЖИРЕНИЯ. Архив внутренней медицины. 2020; 10(4): 288-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295

Abstract

Purpose of the study: The aim of study was to analyze the characteristics of hormonal-metabolic parameters in men with a metabolically unhealthy obesity phenotype; identify the value of special indicators for diagnosis of insulin resistance. **Materials and methods:** The examination included 108 patients with body mass index ≥ 25 kg/m², which were hospitalized. According to the current national guidelines for the diagnosis and treatment of obesity, all examined patients were divided into 2 groups: 1 — with metabolically healthy obesity phenotype, 2 — with metabolically unhealthy obesity phenotype. The study presents the results of comparative simultaneous nonrandomized study of two groups with using of different methods of examination (anthropometric indicators, laboratory tests for inspection of the hormonal profile, biochemistry parameters, and calculation of TyG index for diagnosis of insulin resistance).

Results and discussion: The study found that patients of working age with metabolically unhealthy obesity phenotype are characterized by unfavorable anthropometric and hormonal-metabolic parameters and more severe polymorbid pathology (first of all cardiovascular diseases). The results of study revealed the value of special indicators for the diagnosis of insulin resistance (visceral obesity index $>1,85$; TyG $>3,98$; fat mass $>30,1$). **Conclusion:** timely detection of insulin resistance indicators has great importance and practical application due to simplicity and accessibility.

Key words: *obesity, insulin resistance, adiponectin, fat mass*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 24.12.2019

Accepted for publication on 25.05.2020

For citation: Panova E.I., Pimankina M.S., Karataeva O.V. Clinical Features and Insulin Resistance in Men with a Metabolically Unhealthy Obesity Phenotype. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 288-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АСАТ — аспартатаминотрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭС — экстрасистолия, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, TyG — индекс триглицериды / глюкоза

Введение

В настоящее время ожирение (ОЖ) признано одной из важнейших проблем здравоохранения, приводящей к ранней инвалидизации и высокой смертности [1, 2]. Это связано, прежде всего, с формированием инсулинорезистентности (ИР), которая, в свою очередь, является основным фактором риска развития тяжелых гормональных и метаболических сдвигов в организме [3, 4]. Количество больных с избыточной массой тела и ожирением неуклонно растет [5, 6, 7], в связи с чем разработка и внедрение доступных методов диагностики основных параметров ИР представляется значимым аспектом для реальной клинической практики.

Особую группу составляют больные с так называемым метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФ) [8, 9]. В исследовании проанализированы особенности гормонально-метаболических показателей у данной категории больных; с помощью ROC-анализа выявлено значение индекса TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глю-

козы плазмы натошак), индекса висцерального ожирения (ИВО) и процентного содержания жировой ткани для диагностики ИР в клинической практике.

Цель исследования

Проанализировать клинические и гормонально-метаболические особенности у больных с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФ), оценить возможности оценки инсулинорезистентности (ИР) на этапе первичного звена здравоохранения.

Материалы и методы

В исследование включено 108 мужчин трудоспособного возраста с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², госпитализированных в кардиологический и терапевтический стационары ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Нижегородской области». Причиной госпитализации были: обострение

заболеваний внутренних органов, ежегодное плановое медицинское обследование или коррекция проводимого лечения.

Руководствуясь критериями, представленными в Национальных клинических рекомендациях по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним состояний [8], все обследуемые пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — группа «метаболически здорового фенотипа» (МЗФ) и 2-я группа — группа «метаболически нездорового фенотипа» (МНЗФ). К группе МЗФ или метаболически «здоровое» ожирение относили пациентов, имеющих не более одного дополнительного ассоциированного патологического состояния на фоне нормальной чувствительности тканей к инсулину. Определение лиц с метаболически «здоровым» фенотипом проводили согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (2017).

В данной группе больных было допустимо небольшое повышение индекса висцерального ожирения (ИВО) и/или жировой массы.

Работа представляет собой одномоментное сравнительное нерандомизированное описательное исследование двух групп пациентов. Использовались методы оценки антропометрических параметров, включающие расчёт индекса висцерального ожирения (ИВО), процента жировой ткани в организме с помощью уравнения Deurenberg [40]. Проводились также лабораторные исследования общеклинического, биохимического и гормонального анализов крови (иммунореактивного инсулина и адипонектина). Детальная оценка инсулинорезистентности включала, помимо общепринятых показателей (НОМА-IR, индекс Саго), исследование индекса TyG, определяемого по формуле:

$$[\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)}],$$

где ТГ-уровень триглицеридов

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ «Statistica 6.0», и Microsoft Excel 7.0 для Windows XPc использованием непараметрических методов, также применялся ROC-анализ. Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$ (где M — среднее арифметическое, m — средняя ошибка средней арифметической). Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно — регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом — расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов.

Сравнение качественных данных проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ^2) (в зависимости от числа случаев сравнения — точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность). Для анализа комплексного влияния факторов на качество жизни мужчин трудоспособного возраста был применен кластерный анализ. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В результате 1-я группа составила 45 пациентов, 2-я группа — 63 пациента. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, средний возраст пациентов в группах был примерно одинаковым, при этом больные с МНЗФ характеризовались более высоким ИМТ. В этой группе также были достоверно более высокие показатели ИВО и процент содержания жировой массы.

Сравнительный анализ частоты и характера ассоциированных заболеваний в двух группах пациентов выявил ряд различий в показателях полиморбидности (таблица 2).

Пациенты с МНЗФ отличались более тяжелой кардиоваскулярной патологией: АГ III стадии, наличие ИБС и ХСН. АГ без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний чаще наблюдалась в первой группе (с МЗФ) ($p=0,002$ $\chi^2=7,31$).

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характеризовалась главным образом наличием жирового гепатоза и хронического холецистита. Пациенты с МНЗФ чаще страдали неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) 1 степени по сравнению с группой с МЗФ ($p=0,04$, $\chi^2=9,45$). НАЖБП 1 степени подразумевает наличие признаков стеатогепатоза без признаков воспаления и фиброза печени, а также без значимого повышения уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛАТ), аспартатаминотрансфераза (АСАТ)) [8].

Сравнительный анализ лабораторных биохимических показателей в двух группах больных представлен в таблице 3.

Липидный профиль пациентов с разными фенотипами ожирения представлен на рисунке 1.

Пациенты с МНЗФ по сравнению с группой МЗФ отличались более неблагоприятными показателями углеводного и липидного метаболизма, что выражалось в повышенном уровне гликемии натощак ($p=0,04$) и триглицеридов ($p < 0,004$). Пациенты с МЗФ отличались более высоким показателем уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерин-ЛПВП) ($p < 0,004$). Статистически значимых различий в остальных биохимических показателях выявлено не было.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом ожирения

Table 1. Clinical characteristics of groups of patients with metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotype

Показатель / Index	МЗФ / МНР, n=45	МНЗФ / МУР, n=63	P / ρ-value
Возраст, годы / Age, years	43,9±1,1	47,2±0,9	0,06
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	29,6±0,4	36,1±0,8	<0,001
ОТ, см / WC, cm	96,5±1,2	117,1±1,9	<0,001
ОБ, см / HC, cm	103,1±1,1	112,3±1,3	<0,001
ОТ/ОБ / WC/HC	0,91±0,006	1,04±0,008	<0,001
Жировая масса, % / Fat mass	29,2±0,6	38±0,9	<0,001
ИВО / VAI	1,5±0,1	3,1±0,4	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИВО — индекс висцерального ожирения, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип
Note: BMI — body mass index, WC — waist circumference, HC — hip circumference, VAI — visceral adiposity index, МНР — metabolically healthy phenotype, МУР — metabolically unhealthy phenotype

Таблица 2. Коморбидная патология в группах пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом ожирения

Table 2. Comorbid pathology in groups of patients with a metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotype

Показатель, % (чел.) / Parameter, % (individuals)	МЗФ / МНР, n=45	МНЗФ / МУР, n=63	ρ, χ²
АГ I стадии / АН stage I	40,2 (19)	14,5 (9)	ρ=0,002, χ²=7,31
АГ II стадии / АН stage II	48,9 (26)	48,3 (30)	ρ=0,9, χ²=2,04
АГ III стадии / АН stage III	0	38,7 (24)	ρ=0,01, χ²=5,8
ИБС: стабильная стенокардия I-II ФК / CHD: stable angina FC I-II	0	32,8 (20)	ρ=0,002, χ²=8,8
Фибрилляции предсердий / Atrial fibrillation: постоянная форма / permanent form (n=3) пароксизмальная форма / paroxysmal form (n=2)	0	8,2 (5)	ρ=0,053, χ²=3,74
ХСН IIA стадии (I-II ФК) / CHF stage IIA (FC I-II)	0	32,8 (20)	ρ=0,002, χ²=8,8
НАЖБП (степень 1) / NAFLD (grade 1)	10,9 (5)	25,8 (16)	ρ=0,04, χ²=9,45
Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis	17 (8)	14,7 (9)	ρ=0,7, χ²=15,8
Хронический холецистит / Chronic cholecystitis	34 (16)	42,6 (26)	ρ=0,3, χ²=7,55
Хронический гастродуоденит / Chronic gastroduodenitis	12,8 (6)	16,4 (10)	ρ=0,4, χ²=16
Остеоартрит (коленных/тазобедренных суставов) / Osteoarthritis (knee/hip joints)	0	31,6 (20)	ρ=0,02, χ²=17,5

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
Notes: АН — arterial hypertension, CHD — coronary heart disease, FC — functional class, АФ — atrial fibrillation, CHF — chronic heart failure, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease

Таблица 3. Биохимические показатели крови у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом ожирения

Table 3. Blood biochemical parameters in patients with a metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotype

Показатель / Index	МЗФ / МНР, n=45	МНЗФ / МУР, n=63	P
АСАТ, Ед/л / ASAT, U/L	26±1,1	27,4±2,1	0,4
АЛАТ, Ед/л / ALAT, U/L	32,1±2,8	44,2±4,9	0,8
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	10,6±1,1	12,7±1,4	0,1
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	6±0,3	6,6±0,3	0,1
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	94,4±2,8	96,5±2,6	0,5
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,2±0,09	5,8±0,2	0,04

Показатели инсулинорезистентности пациентов представлены в таблице 4. Гормональные показатели у пациентов с разными фенотипами ожирения представлены на рисунке 2. Как видно из представленных результатов, пациенты с МНЗФ отличались более неблагоприятными показателями гормонального профиля в виде гиперинсулинемии с явлениями ИР ($p < 0,004$). Особо значимым представляется индекс TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы плазмы натощак), который позволяет выявить факт наличия ИР [12], и рассматривается в качестве пре-

диктора сахарного диабета 2 типа (СД 2). Расчет индекса TyG может быть доступен и экономически целесообразен к использованию в реальной практике первичного звена здравоохранения, так как требует определения только уровней глюкозы крови и триглицеридов без оценки инсулинемии. Исследование значения индекса TyG для диагностики ИР проведено с использованием ROC анализа (рисунок 3). Проведенный анализ показал, что при значении индекса TyG больше 3,98 можно говорить о наличии у обследуемого ИР. Прогностическая чувствительность индекса TyG — 58% (95% ДИ 43,2-71,8),

Таблица 4. Показатели инсулинорезистентности у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым фенотипом ожирения
Table 4. Indicators of insulin resistance in patients with a metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotype

Показатель/ Index	МЗФ/ Metabolically healthy phenotype, n=45	МНЗФ/ Metabolically unhealthy phenotype, n=63	P
Caro	0,85±0,11	0,39±0,05	<0,001
HOMA-IR [14]	2,32±0,26	5,99±0,7	<0,001
TyG	3,87±0,03	4,13±0,04	<0,001

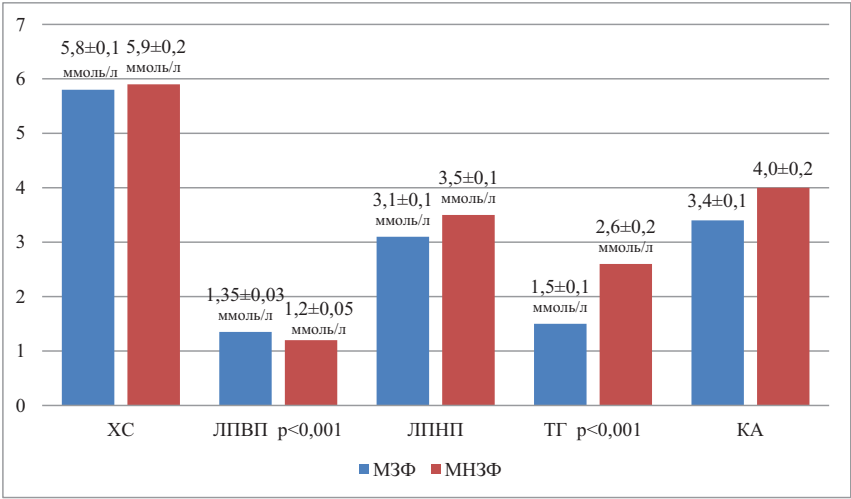


Рисунок 1. Липидный профиль у больных с разными фенотипами ожирения

Примечание:
ХС — общий холестерин,
ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности,
ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности,
ТГ — триглицериды,
КА — коэффициент атерогенности

Figure 1. Lipid profile in patients with different phenotypes of obesity

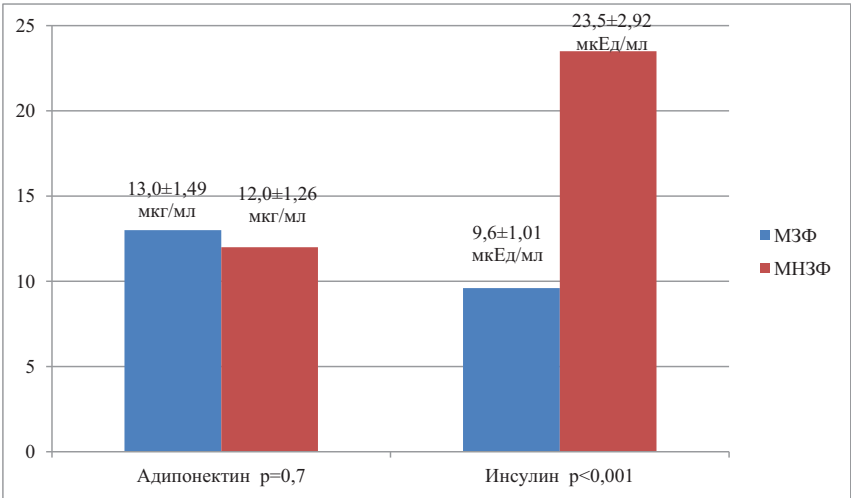


Рисунок 2. Гормональные показатели у пациентов с метаболически здоровым (МЗФ) и метаболически нездоровым фенотипом ожирения
Figure 2. Hormonal indicators in patients with a metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity phenotype

специфичность данного метода — 73,33%, отношение правдоподобия для положительного результата теста составила 2,17, а показатель отрицательного результата — 0,57.

В настоящее время многими авторами продемонстрировано, что аккумуляция жировой ткани вокруг внутренних органов (висцеральное ОЖ) играет ключевую роль в развитии различных циркуляторных и метаболических расстройств за счет нарушения регуляции секреции адипоцитокинов, в том числе адипонектина [13, 14]. Низкие концентрации адипонектина ассоциированы с ИР и развитием СД 2 [15]. В настоящее время известны ангиопротективные и антиатерогенные свойства адипонектина. У пациентов с выраженным висцеральным ОЖ синтез адипонектина снижается, вызывая нарушения углеводного и липидного метаболизма [16]. В нашем исследовании наблюдались данные взаимосвязи (Табл. 5). С целью определения порогового значения ИВО, при превышении которого с большой вероятностью можно говорить о наличии ИР, был проведен ROC — анализ, результаты которого представлены на рисунке 4. Выявлено, что значение ИВО >1,85 связано с наличием ИР, в то время как значение ИВО ≤1,85 в большей степени ассоциировано с нормальной чувствительностью тканей к инсулину. Прогностическая чувствительность показателя ИВО составила 56% (95 ДИ 41,3-70), специфичность — 80% (95% ДИ 61,4-92,3), отношение правдоподобия для положительного результата теста — 2,8, отрицательного — 0,55.

Согласно клиническим рекомендациям, имеется ещё один показатель для диагностики висцерального ожирения — расчет процентного содержания жировой массы [8, 9]. У мужчин этот показатель не должен превышать 25% [8]. Содержание жировой массы более 25% является маркером висцерального ОЖ, так как свидетельствует о преобладании висцерального жира над подкожным. Однако, в параметрах «МЗФ» ожирения возможно умеренное повышение этого

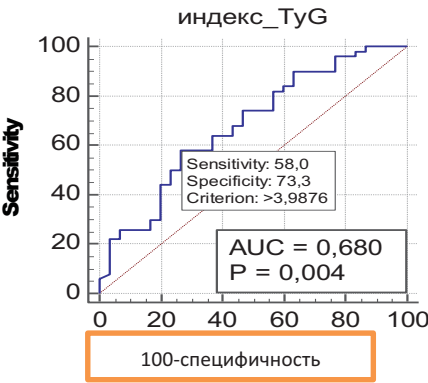


Рисунок 3. Определение значения индекса TyG для диагностики ИР у мужчин трудоспособного возраста
Figure 3. Determination of the TyG index for the diagnosis of insulin resistance in men of working age

показателя [8]. У обследуемых больных с МЗФ средний показатель жировой массы составил 29,2±0,6%, в группе с МНЗФ — 38±0,9%, $p < 0,001$. Для определения порогового значения показателя жировой массы у мужчин трудоспособного возраста и его связи с выраженностью ИР был проведен ROC — анализ. Результаты представлены на рисунке 5.

Таким образом, было показано, что содержание жировой массы больше 30,1% ассоциировано с наличием ИР. Прогностическая чувствительность данного показателя составила 84% (95% ДИ 64-88,5), специфичность — 63,3% (95% ДИ 47,2-82,7), диагностическая эффективность — 73,65%, отношение правдоподобия для положительного результата теста — 2,34, отрицательного результата — 0,33.

Данный анализ также может найти свое применение в реальной клинической практике: расчет процентного содержания жировой массы требует знания лишь ИМТ и возраста обследуемого.

Таблица 5. Коррелятивные связи адипонектина с антропометрическими, метаболическими показателями и инсулинорезистентностью у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения
Table 5. Correlative relationships of adiponectin with anthropometric, metabolic parameters and insulin resistance in patients with a metabolically unhealthy obesity phenotype

Параметр / Parameter	Показатель / Index (M±m)	Адипонектин / Adiponectin (M±m)	r (индекс Спирмена) / Spearman index	p / p-value
ОТ/ОБ / WC/HC	1,03±0,008	12,2±1,2	-0,3	0,03
ИВО / VAI	3,12±0,34	12,2±1,2	-0,3	0,01
ТГ (ммоль/л) / TG (mmol/L)	2,56±0,25	12,2±1,2	-0,3	0,03
ХС (ммоль/л) / CS (mmol/L)	5,9±0,23	12,2±1,2	-0,3	0,02
ЛПНП (ммоль/л) / LDL (mmol/L)	3,5±0,18	12,2±1,2	-0,3	0,04
КА / AI	4,0±0,24	12,2±1,2	-0,5	<0,001
АЛАТ (ммоль/л) / ALAT (mmol/L)	44,4±4,8	12,2±1,2	-0,3	0,03
TyG	4,12±0,04	12,2±1,2	-0,3	0,01

Примечание: ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; ИВО — индекс висцерального ожирения; ТГ — уровень триглицеридов; ХС — уровень общего холестерина; ЛПНП — уровень ХС липопротеидов низкой плотности; КА — коэффициент атерогенности; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; TyG — индекс триглицериды/глюкоза
Note: WC/HC — ratio of waist circumference to hip circumference; VAI — visceral adiposity index, TG — triglycerides; CS — total cholesterol; LDL — low density lipoproteins cholesterol, AI — atherogenic index; ALAT — alanine aminotransferase, TyG — triglycerides/glucose index

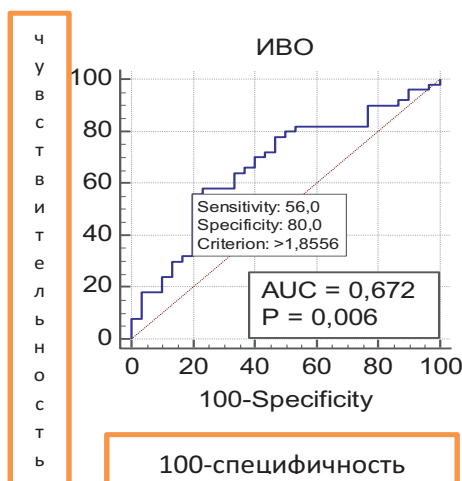


Рисунок 4. Определения значения ИВО для прогнозирования инсулинорезистентности
Figure 4. Definitions of the value of IVO for predicting insulin resistance

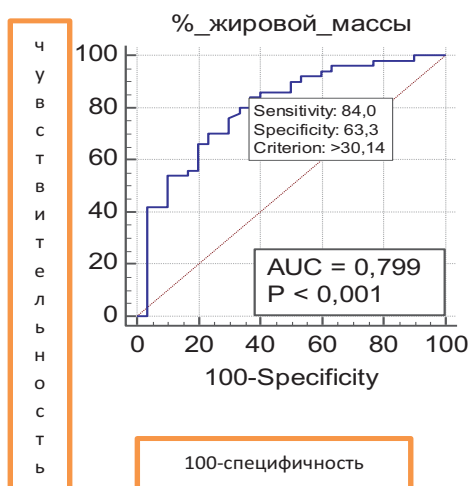


Рисунок 5. Определение значения процентного содержания жировой массы у мужчин трудоспособного возраста для выявления инсулинорезистентности
Figure 5. Determination of the percentage of fat mass in men of working age to detect insulin resistance

Определение факторов ИР, таким образом, является важным звеном в оценке кардиометаболического и сосудистого риска у лиц с ожирением. При этом разработка и использование доступных в реальной практике схем обследования данной категории больных представляется наиболее значимой, и в этом аспекте исследование процентного содержания жировой ткани и ИВО представляют собой доступные для первичного звена здравоохранения и информативные с точки зрения оценки кардиоваскулярного риска параметры. Это коррелирует с данными других авторов [17], хотя до настоящего времени нет единого мнения относительно диагностической и прогностической значимости ИВО [48].

Выводы

1. Пациенты трудоспособного возраста с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФ) характеризуются неблагоприятными антропометрическими показателями и наличием коморбидной патологией, главным образом кардиоваскулярной.
2. Особенностью пациентов с МНЗФ является наличие неблагоприятных гормонально-метаболических показателей и инсулинорезистентности.
3. Показатели индекса TyG >3,98; ИВО >1,85 и объёма жировой массы >30,1% экономически целесообразно использовать в практике первичного звена здравоохранения как признаки инсулинорезистентности, учитывая простоту, доступность, отсутствие необходимости проводить дополнительные (гормональные) исследования.

Вклад авторов в работу:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Панова Е.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>): окончательное утверждение для публикации

Пиманкина М.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>): обоснование и написание рукописи

Каратаева О.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0041-7098>): сбор, анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Panova E.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>): final approval of the manuscript for publication.

Pimankina M.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>): substantiation and writing of the manuscript.

Karataeva O.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0041-7098>): collection, analysis and interpretation of data

Список литературы/ References:

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 5-17.
Romancova T.I. The obesity epidemic: obvious and probable causes. Obesity and metabolism. 2011; 1: 5-17. [In Russian].
2. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. 2016; 4: 2050312116671725. doi:10.1177/2050312116671725.
3. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2012; 18(2): 165-76. doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-2-164-176
Krasil'nikova E.I., Blagosklonnaya YA.V., Bystrova A.A et al. Adiposopathy is a key element in the development of insulin resistance. Arterial Hypertension. 2012; 18(2): 165-76. doi.org/10.18705/1607-419X-2012-18-2-164-176 [in Russian].
4. Куршакова Л.Н., Шабанова Г.Ф., Шарифуллина Э.Р. и др. Инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена при метаболическом синдроме у мужчин. Казанский медицинский журнал. 2009; 90(2): 239-43.

- Kurshakova L.N., SHabanova G.F., SHarifullina E.R. et al. Insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in metabolic syndrome in males. *Kazan medical journal*. 2009; 90 (2): 239-43 [in Russian].
5. Beltrán-Sánchez H., Harhay M.O., Harhay M.M. et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(8): 697-703. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.064.
 6. Kushner R.F., Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. *Med Clin North Am*. 2018; 102(1): 1-11. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.003.
 7. Du T., Sun X., Yin P. et al. Secular trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease according to obesity status among Chinese adults, 1993–2009. *BMC Public Health*. 2014; 14: 961. doi: 10.1186/1471-2458-14-961.
 8. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Ассоциация клинических фармакологов. 2017: 3-164. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. Russian Cardiology Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Antihypertensive League. Association of Clinical Pharmacologists. 2017: 3-164. [in Russian].
 9. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник ВолГМУ*. 2017; 1(61): 134–9. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National clinical recommendations for obesity: concept and prospects. *Vestnik of Volgograd Medical University*. 2017; 1(61): 134-9. [in Russian].
 10. Gallagher D., Heymsfield S.B., Heo M. et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2000; 72(3): 694-701. doi: 10.1093/ajcn/72.3.694.
 11. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1487-95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
 12. Lee J.W., Lim N.K., Park H.Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):33. doi: 10.1186/s12902-018-0259-x.
 13. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Letters*. 2006; 580(12): 2917-21. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.028.
 14. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med*. 2002; 8(7): 731-7. doi: 10.1038/nm724.
 15. Anari R., Amani R., Latifi S.M. et al. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017; 11(1): 37-41. doi: 10.1016/j.dsx.2016.07.004.
 16. Adamska A., Nikolajuk A., Karczewska-Kupczewska M. et al. Relationships between serum adiponectin and soluble TNF- α receptors and glucose and lipid oxidation in lean and obese subjects. *Acta Diabetol*. 2012; 49(1): 17-24. doi: 10.1007/s00592-010-0252-y
 17. Amato M.C., Giordano C., Pitrone M. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 183. doi:10.1186/1476-511X-10-183.
 18. Mohammadreza B., Farzad H., Davoud K. et al. Prognostic significance of the complex «Visceral Adiposity Index» vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 20. doi:10.1186/1475-2840-11-20.

Насколько важно ожирение как фактор риска дыхательной недостаточности, госпитализации в отделение неотложной терапии и смерти у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19? Результаты моноцентрового исследования, Италия

Matteo Rottoli, Paolo Bernante, Angela Belvedere, Francesca Balsamo, Silvia Garelli, Maddalena Giannella, Alessandra Cascavilla, Sara Tedeschi, Stefano Ianniruberto, Elena Rosselli Del Turco, Tommaso Tonetti, Vito Marco Ranieri, Gilberto Poggioli, Lamberto Manzoli, Uberto Pagotto, Pierluigi Viale, Michele Bartoletti

Введение: сопутствующие заболевания и пожилой возраст увеличивают риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции 19 (COVID-19). Хотя ожирение, по-видимому, усугубляет течение болезни, фактическое влияние индекса массы тела (ИМТ) на тяжесть заболевания, все еще исследуется.

Цель исследования: проанализировать, является ли ИМТ фактором риска развития дыхательной недостаточности, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти.

Дизайн и методы исследования: ретроспективное когортное исследование 482 последовательных пациентов, последовательно госпитализированных с диагнозом COVID-19 в период с 1 марта по 20 апреля 2020 года. Логистический регрессионный анализ и модель Кокса учитывающие демографические характеристики и сопутствующие заболевания, были выполнены для прогнозирования исходов в течение 30 дней с момента появления симптомов.

Результаты: из 482 пациентов 104 (21,6%) имели ИМТ ≥ 30 кг/м². При анализе логистической регрессии ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² значительно увеличивал риск дыхательной недостаточности (ОШ: 2,32; 95% ДИ: 1,31-4,09, $p=0,004$) и госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ: 4,96; 95% CI: 2,53-9,74, $p<0,001$). Значительно более высокий риск смерти наблюдался у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² (ОШ: 12,1; 95% ДИ: 3,25-45,1, $p<0,001$).

Выводы. Ожирение является сильным, независимым фактором риска дыхательной недостаточности, госпитализации и реанимации и смерти среди пациентов с COVID-19. Необходимо принимать во внимание, что ИМТ ≥ 30 кг/м² определяет популяцию пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19, а ИМТ ≥ 35 кг/м² значительно увеличивает риск смерти.

Eur J Endocrinol. 2020 Jul 1; EJE-20-0541.R2.
doi: 10.1530/EJE-20-0541. Online ahead of print

М.Е. Стаценко*, А.М. Стрельцова, М.И. Туровец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград, Россия

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

M.E. Statsenko*, A.M. Streltsova, M.I. Turovets

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «The Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties, Volgograd, Russia

The Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Indicators of Arterial Stiffness and Risk of Cardiovascular Complications in Patients with Arterial Hypertension

Резюме

Цель. Установить значение сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени у больных с артериальной гипертензией в прогрессировании ригидности магистральных артерий и увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы.** Проведено поперечное сравнительное исследование. В первую группу были включены больные с артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) ($n=50$, 35(70%) женщин, средний возраст $57,4 \pm 6,9$ лет), во вторую группу — пациенты с артериальной гипертензией без НАЖБП ($n=50$, 40(80%) женщин, средний возраст $56,5 \pm 7,0$ лет). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям ($p>0,05$). Проведен сравнительный анализ показателей скорости пульсовой волны, центрального аортального давления, сосудистого возраста и 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений. **Результаты.** В результате проведенного исследования отмечается статистически большее количество пациентов с метаболическим индексом $\geq 7,0$ (29 (58%) и 14 (28%), $p=0,0019$). Также у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени, на фоне сопоставимых значений «офисного» артериального давления, были достоверно выше показатели систолического ($121,9 \pm 10,9$ и $115,9 \pm 8,9$ мм рт.ст., $p=0,0041$) и диастолического ($82,5 \pm 9,3$ и $77,4 \pm 8,9$ мм рт.ст., $p=0,0083$) аортального давления, индекса аугментации ($26,5 \pm 8,5$ и $18,6 \pm 4,2$ %, $p=0,0002$), чем у больных с артериальной гипертензией без НАЖБП. У пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 2-й группы установлено статистически значимое увеличение скорости пульсовой волны как в сосудах мышечного ($12,0 \pm 3,1$ и $10,6 \pm 1,8$ м/с, $p=0,0029$), так и эластичного типа ($10,4 \pm 2,8$ и $9,1 \pm 1,7$ м/с, $p=0,0220$), что свидетельствует о повышении артериальной жесткости. Кроме того, отмечено увеличение постокклюзионной скорости пульсовой волны у данной категории больных ($11,0 \pm 3,3$ и $9,4 \pm 1,9$ м/с, $p=0,0037$). Также, у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени выявлено достоверное увеличение «сосудистого» возраста по отношению к паспортному ($60,4$ [56,0:68,0] и $58,0$ [53,0:60,0] лет, $p=0,0399$) и 10-летнего фатального риска ($2,15$ [1,42:4,63] и $1,05$ [0,52:2,82] %, $p=0,0043$), по сравнению с пациентами с изолированной артериальной гипертензией. В 1-й группе наблюдалось достоверно больше пациентов с высоким (13 (26,0%) vs 5 (10,0%), $p=0,0332$) общим сердечно-сосудистым риском, чем во 2-й группе. **Заключение.** У пациентов с артериальной

*Контакты: Михаил Евгеньевич Стаценко, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Contacts: Mikhail E. Statsenko, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени достоверно выше артериальная жесткость, чем у больных с артериальной гипертензией без НАЖБП, что подтверждается статистически значимым увеличением показателей скорости пульсовой волны и центрального аортального давления. Пациенты с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени имеют выраженные нарушения эндотелиальной функции, что подтверждается достоверным возрастанием постокклюзионной скорости пульсовой волны. Увеличение «сосудистого» возраста по отношению к паспортному указывает на более выраженное старение сосудов у пациентов с АГ и НАЖБП. Пациенты основной группы имеют большую частоту встречаемости высокого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами контрольной группы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная жесткость, центральное аортальное давление, скорость пульсовой волны, сосудистый возраст, сердечно-сосудистые осложнения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Грант молодых ученых, заказ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России № 29-КО от 02.06.2020 г.

Статья получена 05.06.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Стрельцова А.М., Туровец М.И. ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 296-304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304

Abstract

Aim. To determine the value of concomitant non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension in the progression of rigidity of the main arteries and in increase of risk of cardiovascular complications. **Material and methods.** A cross-sectional comparative study was conducted. Group 1 (n=50, 35(70%) women, average age 57,4±6,9 years) included patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, group 2 (n=50, 40(80%) women, average age 56,5±7,0 years) included patients with arterial hypertension only. The groups were comparable in the main clinical and demographic indicators (p>0,05). A comparative analysis of pulse wave velocity, central aortic pressure, vascular age and a 10-year risk of developing cardiovascular complications in both groups was performed. **Results.** There is a statistically larger number of patients with metabolic index>7,0 (58,0% vs 28,0%, p=0,0019). It was also established that systolic (121,9±10,9 mm Hg vs 115,9±8,9 mm Hg) and diastolic (82,5±9,3 mm Hg vs 77,4±8,9 mm Hg) aortic pressure, as well as the augmentation index (26,5±8,5% vs 18,6±4,2%), were significantly higher in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease than in patients with isolated arterial hypertension. In the 1st group, a statistically significant increased pulse wave velocity was found both in muscular (12,0±3,1 m/s vs 10,6±1,8 m/s) and elastic (10,4±2,8 m/s vs 9,1±1,7 m/s) vessels, which indicates an increase in arterial stiffness. In addition, there was an increase in post-occlusal pulse wave velocity in this category of patients (11,0±3,3 m/s vs 9,4±1,9 m/s, p=0,0037). A significant increase in vascular age in relation to the passport age (60,4 [56,0;68,0] years vs 58,0 [53,0;60,0] years) and an increase in the 10-year fatal risk was detected (2,15 [1,42; 4,63] and 1,05 [0,52; 2,82] %, p = 0,0043) were also revealed in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease compared to patients with isolated arterial hypertension. Significantly more patients with a high (13 (26,0%) vs 5 (10,0%), p = 0,0332) total cardiovascular risk were observed in group 1 than in group 2. **Conclusions.** Arterial stiffness was significantly higher in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease than in patients with isolated arterial hypertension, which is confirmed by a statistically significant increase in pulse wave velocity and central aortic pressure. Comorbid patients have pronounced endothelial dysfunction, which is confirmed by a significant increase in the post-occlusion rate of the pulse wave. An increase in vascular age in relation to the passport age indicates earlier aging of blood vessels in the 1st group compared with the 2nd group. Patients in the main group have a higher incidence of a high 10-year risk of developing cardiovascular events compared with patients in the control group.

Key words: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, arterial stiffness, central aortic pressure, pulse wave velocity, vascular age, cardiovascular complications

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

Grant of young scientists of Volgograd State Medical University, order 29-KO of 02.06.2020

Article received on 05.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

For citation: Statsenko M.E., Streltsova A.M., Turovets M.I. The Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Indicators of Arterial Stiffness and Risk of Cardiovascular Complications in Patients with Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 296-304. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МИ — метаболический индекс, САД — систолическое артериальное давление, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СПВ — скорость пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЦАД — центральное аортальное давление

Введение

По данным современных исследований неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в России и за рубежом, диагностируется у 20-37% населения [1, 2]. По результатам множества научных работ, НАЖБП признана независимым предиктором нежелательных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, нарушения ритма и др.), что связывают не только с ремоделированием сердца, но и с изменениями архитектоники и функциональных возможностей сосудистой стенки [4].

Прогрессирование НАЖБП тесно связано с активацией атерогенеза. На фоне стеатозной трансформации печени увеличивается концентрация проатерогенных компонентов крови (провоспалительных, протромботических и окислительно-стрессовых веществ), возрастает степень атерогенной дислипидемии и резистентность к инсулину [3]. В свою очередь, некоторые авторы связывают развитие резистентности к инсулину с повышением жесткости артерий [3, 5]. На примере пациентов с хронической гипергликемией и гиперинсулинемией были продемонстрированы увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и экспрессия рецепторов к ангиотензину I, что приводило к гипертрофии сосудистой стенки и фиброзу. В этих работах для определения жесткости сосудов исследователи использовали показатели скорости пульсовой волны (СПВ) в сосудах мышечного (СПВм) и эластичного типа (СПВэ), которые тесно коррелировали с риском сердечно-сосудистых событий и смертностью [3, 5].

Вместе с тем, изменение жесткости аорты напрямую влияет на показатели центрального аортального давления (ЦАД), которые, по мнению ряда авторов, являются более информативными, чем показатели артериального давления на плечевой артерии [6, 8]. Опубликовано значительное количество работ, посвященных влиянию НАЖБП на развитие атеросклероза, риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [1, 5]. Но в то же время, в доступных источниках мы не обнаружили исследований, которые были бы посвящены сравнительному изучению изменений жесткости аорты и показателей ЦАД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и НАЖБП в сравнении с больными с АГ без НАЖБП.

Цель исследования: определить значение сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени у больных с артериальной гипертензией в прогрессировании ригидности магистральных артерий и увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы

На этапе планирования исследования были определены цели и задачи, критерии включения и исключения. **Критерии включения:** Пациенты в возрасте

45-65 лет с АГ I-II степени независимо от наличия НАЖБ. **Критерии исключения:** пациенты с вторичными артериальными гипертензиями; другими заболеваниями печени, кроме НАЖБП; сахарным диабетом, хронической болезнью почек (ХБП); ожирением II-III степени; онкологическими заболеваниями. В период с сентября 2019 г. по март 2020 г. проведено поперечное сравнительное исследование, в которое были включены 100 больных (75 (75,0%) женщин, средний возраст $57,0 \pm 7,0$ лет). В 1-ю группу (основную) были включены больные с АГ и НАЖБП ($n=50$, 35 (70,0%) женщин, средний возраст $57,4 \pm 6,9$ лет), во 2-ю группу (контрольную) — пациенты с АГ без НАЖБП ($n=50$, 40 (80,0%) женщин, средний возраст $56,5 \pm 7,0$ лет).

При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию полученных результатов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 001/5).

Диагностика АГ и объем антигипертензивной терапии (табл. 1) проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [16]. При первичном осмотре осуществили сбор анамнеза, антропометрических данных с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер. Регистрировали показатели «офисного» АД на обеих руках и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (трижды) полуавтоматическим тонометром OMRON M1 Compress (Япония). Используя методику анализа изменений биоэлектрического импеданса (монитор состава тела OMRON BF508, Япония), проводили анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира.

НАЖБП диагностировали на основании Клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016) [12]. С этой целью анализировали анамнез заболевания, проводили ультразвуковое исследование печени (Siemens Sonoline G50, Германия) с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала; а также биохимический анализ крови с определением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровня общего билирубина в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Liasys-2 (Analyzer Medical System Srl, Италия). Для определения состояния липидного и углеводного обмена определяли уровень общего холестерина и его фракций (холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), три-

глицеридов (ТГ)); глюкозы крови (ГЛ) натошак ферментативным методом с помощью наборов ASSEL (Италия) на биохимическом анализаторе Liasys-2. Для определения инсулинорезистентности (ИР) рассчитывался метаболический индекс (МИ):

$$\text{МИ} = [\text{ТГ натошак (ммоль/л)} \times \text{ГЛ натошак (ммоль/л)}] / \text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натошак (ммоль/л)}$$

На основании полученного показателя определяли наличие ИР при значении $\text{МИ} \geq 7,0$ [7].

Организацию исследования СПВ и ЦАД осуществляли с учетом рекомендаций Консенсуса российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (2016) [9]. Проанализирована жесткость стенки магистральных сосудов мышечного и эластичного типа по показателю скорости пульсовой волны с использованием аппарата «Поли-Спектр-8/Е» с модулем СПВ (Нейрософт, Россия). Для определения СПВэ проводили сфигмографию на каротидно-фemorальном сегменте артериального русла, СПВм — на каротидно-радиальном. Также вычисляли соотношение СПВм/СПВэ. Трехминутную компрессионную пробу с реактивной гиперемией (СПВ проба) воспроизводили для определения функционального резерва мышечного сегмента.

Суточное мониторирование показателей центрального аортального давления оценивали с использованием многофункционального комплекса BPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Определяли следующие параметры: среднесуточные, дневные и ночные значения систолического (САД_{до}), диастолического (ДАД_{до}), пульсового аортального давления (ПАД_{до}) и индекса аугментации (ИА_{до} — процентное соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовой волны). В исследование включались протоколы ЦАД с валидностью более 70% (не менее 20 валидных измерений в дневное и не менее 7 — в ночное время). Для расчета «сосудистого» возраста применяли калькулятор «ADVANT AGE» (Les Laboratoires Servier, France), в котором, по методике D'Agostino R.B. et al. (2008), учитывались пол, возраст, фактор курения, систолическое АД, уровень общего холестерина (и его фракций) и гликемии [10]. Для оценки общего сердечно-сосудистого риска и 10-летнего фатального риска использовали шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) [16].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. При определении у переменных соответствия нормальности распределения данные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; при отклонении от нормальности — Me (IQR), где Me — медиана, IQR — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль. При сравнении

количественных данных использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных групп и U-критерий Манна — Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения групп по бинарному (качественному) признаку анализировали четырехпольную таблицу с применением точного критерия Фишера. Статистически значимым считали различие в показателях групп более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение пациентов первой и второй группы по основным клинико-демографическим показателям (табл.1). Установлено, что группы сравнения по возрасту и полу пациентов, длительности АГ, «офисным» показателям центральной гемодинамики были сопоставимы ($p > 0,05$). У пациентов с АГ и НАЖБП вполне ожидаемо были получены достоверно более высокие показатели подкожного и висцерального жира ($p=0,0000$), а также индекс массы тела ($p=0,0048$).

В 1-й группе было статистически значимо больше, чем во 2-й группе, пациентов с ожирением I степени (37 (74%) и 3 (6%), $p=0,0000$), но меньше больных с избыточной массой тела (10 (20%) и 36 (72%), $p=0,0000$). В группе пациентов с АГ без НАЖБП чаще наблюдался нормальный ИМТ (11 (22%) и 3 (6%), $p=0,0407$).

При оценке липидного спектра (табл.2) достоверных различий между группами не установлено. В группе пациентов с АГ и НАЖБП отмечается статистически большее количество больных с $\text{МИ} \geq 7,0$ (29 (58%) и 14 (28%), $p=0,0019$), что говорит о большей частоте встречаемости инсулинорезистентности у данной категории пациентов.

Для оценки артериальной жесткости проводилось измерение показателей скорости пульсовой волны. В таблице 3 показаны полученные в исследовании параметры СПВ.

У больных с АГ и НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП наблюдалось достоверное увеличение СПВ как в сосудах мышечного ($12,0 \pm 3,1$ и $10,6 \pm 1,8$ м/с, $p=0,0029$), так и эластичного типа ($10,4 \pm 2,8$ и $9,1 \pm 1,7$ м/с, $p=0,0220$). В 1-й группе было достоверно больше пациентов с превышением порогового уровня СПВ (более 10 м/с, в сосудах эластичного (24 (48%) и 12 (24%), $p=0,0213$) и/или в артериях мышечного типа (34 (68%) и 23 (46%), $p=0,0428$), по сравнению с больными 2-й группы [9]. Кроме того, у пациентов с АГ и НАЖБП обнаружены признаки эндотелиальной дисфункции, на что указывали достоверно большие значения СПВ после компрессионной пробы ($11,0 \pm 3,3$ и $9,4 \pm 1,9$ м/с, $p=0,0037$) [15].

Для того, чтобы делать выводы об изменениях артериальной жесткости, недостаточно знать только значение показателей СПВ. Многие авторы рекомендуют для этой цели исследовать и показатели центрального аортального давления [9].

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and demographic indicators of patients included in the study

Переменная/ Variable	1-я группа (пациенты с АГ и НАЖБП) (n=50)/ Group 1 (patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease)	2-я группа (пациенты с АГ без НАЖБП) (n=50)/ Group 2 (patients with arterial hypertension without non-alcoholic fatty liver disease)	ρ
Возраст / Age:			
Средний возраст, лет / Average age, years, M±SD	57,4±6,9	56,5±7,0	0,5597
45-55 лет / years, n (%)	19 (38,0)	22 (44,0)	0,6845
56-65 лет / years, n (%)	31 (62,0)	28 (56,0)	
Пол / Gender:			
Женщины /Women, n (%)	35 (70,0)	40 (80,0)	0,3558
Мужчины /Men, n (%)	15 (30,0)	10 (20,0)	
Курение / Smoking, n (%)	12 (24,0)	14 (28,0)	0,8200
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (IQR)	31,6 [30,0;33,6]	27,5 [25,0;29,1]	0,0000*
Подкожный жир / Subcutaneous fat, %, Me(IQR)	42,4 [30,2;46,9]	33,0 [21,4;41,6]	0,0000*
Висцеральный жир / Visceral fat, %, Me (IQR)	12,0 [11,0;15,0]	9,0 [6,0;10,0]	0,0000*
Длительность АГ, лет / АН duration, years, M±SD			
АГ I стадии / АН stage I, n (%)	8 (16,0)	15 (30,0)	0,0765
АГ II стадии / АН stage II, n (%)	42 (84,0)	35 (70,0)	0,0630
АГ 1 степени / АН level 1, n (%)	18 (36,0)	21 (42,0)	0,3410
АГ 2 степени / АН level 2, n (%)	32 (64,0)	29 (58,0)	0,3410
Общий сердечно-сосудистый риск / Total cardiovascular risk, n (%):			
Низкий / Low	3(6,0)	4(8,0)	0,5000
Средний / Medium	2 (4,0)	17 (34,0)	0,0001*
Высокий / High	45 (90,0)	29 (58,0)	0,0002*
Пациенты, с целевым уровнем АД, / Target blood pressure, n (%)	36 (72,0)	31 (62,0)	0,1976
Таблица SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет)/ Total risk of death from cardiovascular disease in the next 10 years, n (%):			
Низкий / Low	6 (12,0)	10 (20,0)	0,2070
Умеренный / Moderate	31 (62,0)	35 (70,0)	0,2634
Высокий / High	13 (26,0)	5 (10,0)	0,0332*
10-летний фатальный риск / 10 year fatal risk, %, Me (IQR)	2,15(1,42-4,63)	1,05(0,52-2,82)	0,0043*
Терапия АГ / АН therapy, n (%)			
ИАПФ / ACEI, n (%)	39 (78,0)	41 (82,0)	0,8031
ББ / BB, n (%)	21 (42,0)	18 (36,0)	0,6820
ББ / BB, n (%)	15 (30,0)	17 (34,0)	0,8305
Диуретик / Diuretic, n (%)	5 (10,0)	8 (16,0)	0,5536
БКК / CCB, n (%)	18 (36,0)	23 (46,0)	0,4162
БРА / ARB, n (%)	6 (12,0)	4 (8,0)	0,7407
Сопутствующая патология / Concomitant pathology, n (%):			
ЖКБ / Cholelithiasis	10 (20,0)	4 (8,0)	0,2623
Ожирение I степени / Obesity I degree	37 (74,0)	3 (6,0)	0,0000*
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg, M±SD	137,9±8,7	136,2±13,4	0,4362
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg, M±SD	90,2±6,3	87,6±7,2	0,0532
ПАД, мм рт. ст. / PBP, mm Hg, M±SD	48,0±8,2	48,6±7,6	0,7146
ЧСС, мин ⁻¹ / HR, min ⁻¹ , M±SD	73,1±8,0	71,3±8,9	0,2984

Примечание: * — p<0,05; ББ — β-блокатор; БКК — блокатор кальциевых каналов; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II; ДАД — диастолическое АД; ЖКБ — желчно-каменная болезнь; ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИМТ — индекс массы тела; ПАД — пульсовое АД; САД — систолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений.
Note: * — p<0,05; BB — β-blocker; CCB — calcium channel blocker; ARB — angiotensin II receptor blocker; DBP — diastolic blood pressure; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitor; BMI — body mass index; PBP — pulse blood pressure; SBP — systolic blood pressure; HR — heart rate.

Таблица 2. Показатели липидного, углеводного обмена и метаболический индекс
Table 2. Indicators of lipid, carbohydrate metabolism and metabolic index

Показатель / Index		1-я группа (пациенты с АГ и НАЖБП) / Group 1 (patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	2-я группа (пациенты с АГ без НАЖБП) / Group 2 (patients with arterial hypertension without non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	P
Липидный спектр / Lipid spectrum	ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	5,4±1,3	5,6±1,1	0,4506
	ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/L	1,4±0,3	1,5±0,4	0,3050
	ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/L	3,1±1,2	3,1±1,1	0,7495
	Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,2±0,6	2,1±0,7	0,4409
	Индекс атерогенности / Atherogenic index	3,0±1,1	2,9±1,1	0,9040
МИ / MI		7,2±4,4	6,4±4,6	0,0489*
МИ / MI ≥ 7,0, n(%)		29(58,0)	14(28,0)	0,0019*
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L		5,7±1,1	5,3±0,8	0,1233
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L		95,5±15,6	91,3±17,2	0,264

Примечание: * — p<0,05; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; МИ — метаболический индекс
Note: * — p<0,05; TC — total cholesterol; HDL-C — high density lipoprotein cholesterol; LDL-C — low density lipoprotein cholesterol; MI — metabolic index

Таблица 3. Показатели скорости пульсовой волны у пациентов групп сравнения
Table 3. Indicators of the speed of the pulse wave in patients of comparison groups

Показатель / Index	1-я группа (пациенты с АГ и НАЖБП) / Group 1 (patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	2-я группа (пациенты с АГ без НАЖБП) / Group 2 (patients with arterial hypertension without non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	p
СПВэ, м/с / PWVe, m/s	10,4±2,8	9,1±1,7	0,0220*
СПВм, м/с / PWVm, m/s	12,0±3,1	10,6±1,8	0,0029*
СПВ проба, м/с / PWV sample, m/s	11,0±3,3	9,4±1,9	0,0037*
СПВм/СПВэ / PWVm / PWVe	1,2±0,4	1,1±0,2	0,6137
СПВ более 10 м/с / PWV more than 10 m/s:			
СПВэ / PWVe, n (%)	24 (48,0)	12 (24,0)	0,0213*
СПВм / PWVm, n (%)	34 (68,0)	23 (46,0)	0,0428*

Примечание: * — p<0,05; СПВ — скорость пульсовой волны (м — артерий мышечного типа, э — артерий эластичного типа, проба — артерий мышечного типа после компрессионной пробы)
Note: * — p<0,05; PWV — pulse wave velocity (m — muscle type arteries, e — elastic type arteries, sample — muscle type arteries after compression test)

Определено статистически значимое повышение дневных, ночных и среднесуточных показателей САД_{до}, ДАД_{до} и индекса аугментации (IАх) у больных с АГ и НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (табл. 4).
При проведении сравнительного анализа «сосудистого» возраста выявлено достоверное его увеличение по отношению к паспортному у больных 1-й группы (60,4 [56,0:68,0] и 58,0 [53,0:60,0] лет, p=0,0399). У пациентов 2-й группы достоверного увеличения «сосудистого» возраста по отношению к паспортному не отмечалось (59,5 [52,0:66,0] и 58,0 [50,0:64,0] лет, p=0,3516).
Как показано в таблице 1, у пациентов с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, было

установлено статистически значимое увеличение 10-летнего фатального риска (2,15 [1,42:4,63] и 1,05 [0,52:2,82] %, p=0,0043). Кроме того, в 1-й группе наблюдалось незначительно меньше больных с низким (6 (12,0%) vs 10 (20,0%), p=0,2070) и умеренным (31 (62,0%) vs 35 (70,0%), p=0,2634), но достоверно больше пациентов с высоким (13 (26,0%) vs 5 (10,0%), p=0,0332) общим сердечно-сосудистым риском, чем во 2-й группе.
Mitchell GF, et al. (2016) в своей публикации отмечали повышение жесткости магистральных сосудов у пациентов с НАЖБП, основываясь на изменениях показателей ЦАД и СПВ. Изменение жесткости сосудов у пациентов данной категории связывали, прежде всего, с повышением уровня атерогенных

Таблица 4. Показатели центрального аортального давления у пациентов групп сравнения
Table 4. Indicators of central aortic pressure in patients of comparison groups

Показатель / Index	1-я группа (пациенты с АГ и НАЖБП) / Group 1 (patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	2-я группа (пациенты с АГ без НАЖБП) / Group 2 (patients with arterial hypertension without non-alcoholic fatty liver disease) (n=50) M±SD	ρ
Среднесуточные / Average daily:			
САДао (мм рт.ст.) / SBPao (mm Hg)	124,9±10,9	115,9±8,9	0,0041*
ДАДао (мм рт.ст.) / DBPao (mm Hg)	82,5±9,3	77,4±8,9	0,0083*
ПАДао (мм рт.ст.) / PBPao (mm Hg)	39,4±5,8	38,6±4,3	0,4401
IAx, (%)	26,5±8,5	18,6±4,2	0,0002*
Дневные / Daytime:			
САДао (мм рт.ст.) / SBPao (mm Hg)	123,5±11,0	117,0±9,0	0,0018*
ДАДао (мм рт.ст.) / DBPao (mm Hg)	83,7±9,5	78,4±8,8	0,0053*
ПАДао (мм рт.ст.) / PBPao (mm Hg)	39,8±6,4	38,6±4,2	0,2715
IAx, (%)	23,4±9,3	18,2±9,4	0,0043*
Ночные / Nighttime:			
САДао (мм рт.ст.) / SBPao (mm Hg)	114,0±12,5	107,5±10,4	0,0079*
ДАДао (мм рт.ст.) / DBPao (mm Hg)	73,6±9,4	68,8±9,5	0,0178*
ПАДао (мм рт.ст.) / PBPao (mm Hg)	40,5±7,2	38,8±5,7	0,2120
IAx, (%)	27,3±10,1	23,5±9,4	0,0022*

Примечание: * — $p < 0,05$; САДао — систолическое аортальное давление; ДАДао — диастолическое аортальное давление; ПАДао — пульсовое аортальное давление; IAx — индекс аугментации
Note: * — $p < 0,05$; SBPao — systolic aortic pressure; DBPao — diastolic aortic pressure; PBPao — pulse aortic pressure; IAx — augmentation index

агентов, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дисгормональными нарушениями [8]. В нашем исследовании не были установлены достоверные различия между группами в показателях липидного обмена. При этом определено, что у пациентов с АГ и НАЖБП чаще наблюдалась инсулинорезистентность.

Кроме того доказано, что пациенты с АГ и НАЖБП имеют статистически более значимое повышение жесткости магистральных артерий, как в сосудах мышечного, так и эластического типов по сравнению с пациентами с АГ без НАЖБП. В 1-й группе по сравнению со 2-й группой отмечалось достоверно большее количество пациентов с превышением порогового уровня СПВ более 10 м/с, что говорит о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Также у пациентов с АГ и НАЖБП достоверно выше по дневное, ночное и среднесуточное систолическое центральное аортальное давление, диастолическое центральное аортальное давление и индекс аугментации, что так же свидетельствует о более выраженной ригидности магистральных артерий у данной категории больных.

У пациентов с АГ и НАЖБП по сравнению с больными без НАЖБП отмечалось более выраженное нарушение эндотелиальной функции, что подтверждается увеличением постокклюзионной скорости пульсовой волны. Гурфинкель Ю.И., и др. (2009) ука-

зывают, что клетки эндотелия имеют высокую чувствительность к скорости течения крови, и увеличение тока крови деформирует клетки эндотелия, что увеличивает продукцию оксида азота (II), который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, снижая СПВ [13].

Отмечается достоверное повышение показателей «сосудистого» возраста по отношению к паспортному у пациентов с АГ и НАЖБП, что, вероятно, связано с большей выраженностью атеросклероза и артериосклероза у данной категории больных. Протасов К.В., и др. (2011), указывают, что «сосудистый» возраст можно использовать для оценки риска развития и своевременной диагностики осложнений артериальной гипертензии. Кроме того, исследователями установлено, что «сосудистый» возраст, по сравнению с паспортным, более тесно коррелирует с поражением сердца и сосудов [14]. В нашем исследовании наблюдалось большее количество больных с высоким 5-летним риском ССО в группе пациентов с АГ и НАЖБП, что указывает на необходимость более тщательного контроля за данной категорией пациентов.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени достоверно выше артериальная жесткость, чем у больных с изо-

лированной артериальной гипертензией, что подтверждается статистически значимым увеличением показателей СПВ и ЦАД.

2. Пациенты с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени имеют признаки эндотелиальной дисфункции, что подтверждается статистически значимым возрастанием постокклюзионной СПВ.

3. Увеличение «сосудистого» возраста указывает на более выраженное старение сосудов в группе больных с АГ и НАЖБП по сравнению с группой пациентов с АГ без НАЖБП.

4. Пациенты с АГ и НАЖБП имеют большую частоту встречаемости высокого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с изолированной АГ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Стаценко М.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): написание текста, редактирование и утверждение для публикации

Стрельцова А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>): сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, перевод на английский язык

Туровец М.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0793-5098>): статистическая обработка материала

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Statsenko M.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): writing text, editing and approval for publication

Streltsova A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-3011>): collection and processing of the material, statistical processing, writing text, translation into English

Turovets M.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0793-5098>): statistical processing of the material

Список литературы/ References:

1. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424-29. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):424-29. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. [in Russian]
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в российской федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(6):31-41.
Ivashkin Vladimir T., Drapkina O.M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;25(6):31-41 [in Russian].

3. Chen G., Bliden K.P., Chaudhary R., et al. Central aortic pulse pressure, thrombogenicity and cardiovascular risk. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(2):223-33. doi: 10.1007/s11239-017-1524-y.
4. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):217-22. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-217-222.
Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Hypertension and diabetes mellitus type 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):217-22. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-217-222 [in Russian].
5. Chou C.Y., Yang Y.C., Wu J.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. Diabetes Vasc. Dis. Res. 2015;12(5):359-65. doi: 10.1177/1479164115585009.
6. Wójtowicz J., Kempicka A., Łuczyński W., et al. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension. Adv Clin Exp Med. 2017;26(9):1399-404. doi: 10.17219/acem/65485.
7. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(3):264-74. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274.
Roytberg G.E., Dorosh J.V., Sharkhun O.O. et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10(3):264-74. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274 [in Russian].
8. Mitchell G.F., Hwang S.J., Larson M.G., et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. J Hypertens. 2016;34(8):1528-34. doi: 10.1097/HJH.0000000000000968.
9. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [in Russian].
10. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
11. Rouxinol-Dias A., Araújo S., Silva J.A., et al. Association between ambulatory blood values and central aortic pressure in a large population of normotensive and hypertensive patients. Blood Press Monit. 2018;23(1):24-32. doi: 10.1097/MBP.0000000000000287.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42 [in Russian].
13. Гурфинкель Ю.И., Кацэ Н.В., Парфенова Л.М., и др. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых пациентов и пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2009;2(76):38-43. doi: 10.15829/1560-4071-2009-2-38-43.
- Gurfinkel Y.I., Katse N.V., Parfenova L.M., et al. Pulse wave velocity and endothelial function comparison in healthy people and cardiovascular patients. Russian Journal of Cardiology. 2009;2(76):38-43. doi: 10.15829/1560-4071-2009-2-38-43 [in Russian].
14. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В., и др. Сосудистый возраст как интегральный показатель ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2011;6:37-40.
- Protasov K.V., Sinkevich D.A., Fedorishina O.V., et al. Vascular age as integrating marker of cardiac and vascular remodeling in patients with arterial hypertension. Siberian Medical Journal. 2011;6:37-40 [in Russian].
15. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Журнал сердечная недостаточность. 2005;1(29): 16-8.
- Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., et al. The velocity of pulse wave distribution in the estimation of endothelial dys-functions in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. Heart failure journal. 2005;1(29):16-8 [in Russian].
16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [in Russian].

Ассоциация микроальбуминурии с увеличением толщины эпикардиальной жировой ткани у гипертоников с гипертрофией левого желудочка

Hayati Eren, Muhammed Bahadır Omar, Ülker Kaya, Lütfi Öcal, Mehmet İnanir, Aslı GÖzek Öcal, Ömer Genç, Selin Genç, Ahmet GÜner, Mucahit Yetim

Цели: эпикардиальная жировая ткань (ЕАТ) является кардиометаболическим фактором риска, и о ее возможной связи с гипертензией сообщалось ранее. Микроальбуминурия (МА) связана с повреждением органа-мишени - почки, особенно у пациентов с гипертензией с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и, как предполагается, связана с эндотелиальной дисфункцией. Это исследование было направлено на изучение взаимосвязи между толщиной эхокардиографической ЕАТ и наличием МА у пациентов с артериальной гипертензией.

Методы: всего в исследование последовательно были включены 297 пациентов с впервые выявленной гипертензией, которые обратились в поликлинику. Пациенты были разделены на две группы в отношении наличия ГЛЖ по данным эхокардиографии. В контрольную группу, соответствующую по полу и возрасту, были включены 156 здоровых пациентов без ГТ. Всем пациентам была проведена трансторакальная эхокардиография для измерения толщины ЕАТ. Точечные пробы мочи были собраны для оценки МА.

Результаты: у пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ толщина ЕАТ ($6,6 \pm 1,8$ против $5,3 \pm 1,5$ против $5,1 \pm 1,3$, $p < 0,001$; соответственно) и распространенность МА ($41,2$ против $20,1$ против $3,2\%$; $p < 0,001$ соответственно) были значительно выше, чем в группе пациентов с гипертензией и без ГЛЖ и в контрольной группе. У пациентов с гипертонической болезнью без ГЛЖ не было обнаружено связи между наличием МА и толщиной ЕАТ. В многовариантном регрессионном анализе толщина ЕАТ была определена, как независимый предиктор развития МА у гипертоников с ГЛЖ (OR: 3,141, 95% CI: 2,425-6,123, $p < 0,001$) и индекс массы левого желудочка (OR: 1,333, 95% CI: 1,145-2,143, $p = 0,003$).

Заключение: измерение толщины ЕАТ может помочь в выявлении пациентов с гипертонической болезнью и высоким риском повреждения органов-мишеней, особенно среди пациентов с ГЛЖ.

Clin Exp Hypertens. 2020 Jul 11;1-8.

doi: 10.1080/10641963.2020.1790588. Online ahead of print.

**Л.Ю. Ильченко^{*1,2,3}, И.А. Морозов¹, Т.В. Кожанова¹,
Н.В. Соболева¹, Л.И. Мельникова³, И.В. Круглова⁴**

¹—ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН, Москва, Россия

²— ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³—ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России, Москва, Россия

⁴— ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации» ФМБА России, Москва, Россия

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

**L.Yu. Ilchenko^{*1,2,3}, I.A. Morozov¹, T.V. Kozhanova¹,
N.V. Soboleva¹, L.I. Melnikova³, I.V. Kruglova⁴**

¹— Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³— Clinical hospital № 85 FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁴— Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation FMBA Russia, Moscow Russia

The Frequency of Hepatitis Virus Infection Markers Among Highly Qualified Sportsmen

Резюме

Цель исследования: оценить частоту выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Е и ТТ у высококвалифицированных спортсменов. **Дизайн:** многоцентровое открытое одномоментное клиническое исследование. **Материалы и методы.** Исследовано 100 образцов сывороток крови спортсменов разных видов спорта (игровых, сложнокоординационных, технических и др.). Биологический материал (сыворотки крови) получен от 54 мужчин и 46 женщин в возрасте от 16 до 45 лет во время прохождения углубленного медицинского обследования. Все спортсмены заполняли анкету, включавшую демографические данные, характеристику вида спорта, сведения о факторах риска инфицирования, информацию о наличии перенесенного острого вирусного гепатита и вакцинопрофилактике. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Е и ТТ (anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV, anti-HEV IgG, anti-HEV IgM; с помощью полимеразной цепной реакции — DNA Anelloviridae (TTV, TTMDV, TTMV)). **Результаты.** У 57/66 (86,4%) спортсменов выявили anti-HAV IgG, преобладали женщины (91,2%), среди них — треть занимались синхронным плаванием. У 7/57 (12,3%) обследованных имелись указания на проведения вакцинации против гепатита А. Частота выявления anti-HEV IgG не превышала 3% (2/66). anti-HEV IgM не были выявлены ни в одном случае. Также ни у одного из обследуемых спортсменов в сыворотке крови не определялся HBsAg. Однако в 13% (13/100) образцов были обнаружены anti-HBcore (суррогатный маркер латентной HBV-инфекции). Частота выявления anti-HCV была невысокой, в сочетании с наличием anti-HBcore составила 2% (2/100). Кроме того, в образцах сывороток крови у 66/100 (86%), 79/100 (79%), 71/100 спортсменов обнаружены DNA TTV, TTMDV и TTMV соответственно. **Заключение.** Установлена высокая частота обнаружения маркеров вирусов гепатитов (HAV — 74,1%, TTV/TTMDV/TTMV — 71-86%), HBV — 13%, HEV — 3%, HCV — 2%).

*Контакты: Людмила Юрьевна Ильченко, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

*Contacts: Lyudmila Yu. Ilchenko, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Все инфицированные отрицали острый вирусный гепатит в анамнезе. Вакцинопрофилактика против гепатитов А и В — современная стратегия, предупреждающая инфицирование и развитие острых вирусных гепатитов. Обязательное проведение вакцинации должно стать частью целенаправленной подготовки спортсменов к достижению высших спортивных результатов.

Ключевые слова: высококвалифицированные спортсмены, маркеры вирусов гепатитов А, В, С, Е, ТТ

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2020 г.

Принята к публикации 06.07.2020 г.

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Кожанова Т.В. и др. ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 305-313. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-305-313

Abstract

Study Objective is to evaluate prevalence of hepatitis A, B, C, E, and TT virus infection markers in highly qualified sportsmen. **Study Design:** multicenter open single-site clinical study. **Materials and Methods:** 100 blood serum samples of sportsmen (game, complex coordination, technical, etc.) were studied. Biological material (blood serum) was obtained from 54 men and 46 women aged 16 to 45 years during an in-depth medical examination. All sportsmen filled out a questionnaire, including demographic data, description of the sport, information about infection risk factors, information about the presence of acute viral hepatitis and vaccination. Anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV, anti-HEV IgG, anti-HEV IgM were determined in the blood serum by enzyme immunoassay; using polymerase chain reaction — DNA Anelloviridae (TTV, TTMDV, TTMV). **Study Results:** Anti-HAV IgG was detected in 57/66 (86,4%) sportsmen, women (91,2%) predominated, among them a third were engaged in synchronized swimming. 7/57 (12,3%) of the examined had indications of vaccination against hepatitis A. The frequency of anti-HEV IgG did not exceed 3% (2/66). anti-HEV IgM were not detected in any case. Also, none of the examined sportsmen in the blood serum was not determined HBsAg. However, anti-HBcore (marker of latent HBV infection) was detected in 13% (13/100) of the samples. The detection rate of anti-HCV was low, combined with the presence of anti-HBcore was 2% (2/100). In addition, DNA TTV, TTMDV and TTMV, respectively, were found in serum samples from 66/100 (86%), 79/100 (79%), 71/100 of sportsmen. **Conclusion:** The high frequency of hepatitis virus markers was found (HAV — 74,1%, TTV/TTMDV /TTMV — 71-86%), HBV — 13%, HEV — 3%, HCV — 2%). All patients denied a history of acute viral hepatitis. Vaccination against hepatitis A and B is a modern strategy that prevents infection and the development of acute viral hepatitis. Its mandatory holding should become part of the targeted preparation of sportsmen to achieve the highest sports results.

Key word: highly qualified sportsmen, markers of hepatitis viruses A, B, C, E, TT

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2020

Accepted for publication on 06.07.2020

For citation: Ilchenko L.Yu., Morozov I.A., Kozhanova T.V. et al. Clinical Features and Insulin Resistance in Men with a Metabolically Unhealthy Obesity Phenotype. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 305-313. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-305-313

ГА — гепатит А, ГВ — гепатит В, ГЕ — гепатит Е, ГС — гепатит С, ОГВ — острый гепатит В, ОГС — острый гепатит С, п.н. — пара нуклеотидов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, УМО — углубленные медицинские обследования, ФМБА — Федеральное медико-биологическое агентство, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, anti-HAV IgG — антитела к вирусу гепатита А иммуноглобулинов класса G, anti-HBcore IgG/IgM — антитела к капсидному антигену вируса гепатита В иммуноглобулинов класса G/M, anti-HCV — антитела к вирусу гепатита С, anti-HEV IgG/IgM — антитела к вирусу гепатита Е иммуноглобулинов класса G/M, HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В, HBV DNA — дезоксирибонуклеиновая кислота, HCV RNA — рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С, TTMDV — Torque teno midi virus, TTMV — Torque teno mini virus, TTV — Torque teno virus

Введение

Физическая культура является средством профилактики гиподинамии и укрепления здоровья, оказывает разностороннее влияние на организм человека, повышает его устойчивость к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. Спорт — одна из составляющих физической культуры, а спорт высших достижений — деятельность, направленная на получение высоких спортивных результатов, требующая мобилизации эмоционального состояния и всех функциональных возможностей организма.

Достижение высоких спортивных результатов основывается на научно-методическом обеспечении системы подготовки спортсменов в различные периоды тренировочно-соревновательного процесса. Медико-биологическое сопровождение — это обследование соревновательной деятельности спортсменов, а также этапные комплексные, текущие и углубленные медицинские обследования (УМО), которые проводятся по специально разработанным программам на базе медицинских учреждений Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России [1].

Врачебный мониторинг направлен на оценку здоровья, биологического возраста, степени физического развития, уровня функциональной подготовленности, специальных возможностей спортсмена и выявление состояний перенапряжения. Он включает морфо-физиологические, эргометрические, биохимические, психофизиологические и спортивно-педагогические методы исследования [2].

Гепатобилиарная система — одна из наиболее важных систем, обеспечивающих адекватный ответ организма на интенсивные физические нагрузки. При дезадаптации гепатобилиарной системы в правом подреберье в покое и при физических нагрузках возникают боли различного характера. Кроме того, нередко наблюдаются диспепсические явления (горечь, металлический привкус во рту, изжога, непереносимость жирной и жареной пищи). При пальпации отмечается наличие болезненности в области печени и желчного пузыря, возможно увеличение размеров печени. К признакам дезадаптации и перенапряжения печени относят также повышение активности aminотрансфераз (в 1,5-2 раза от верхней границы нормы).

Для выявления нарушений гепатобилиарной системы используют клиничко-лабораторные методы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, пробные завтраки, тестовые нагрузки.

За последние годы увеличилось число спортсменов, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы, что обусловлено возросшими физическими нагрузками, проблемами питания, бесконтрольным применением фармакологических средств и др.

Однако среди этиологических факторов, приводящих к развитию заболеваний печени, наибольшее значение по-прежнему принадлежит вирусам гепатитов. Так, по материалам Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году», показатель заболеваемости на 100 тыс. населения острым гепатитом В (ОГВ) в 2018 г. составил 0,67; хроническим гепатитом В (ХГВ) — 9,27; острым гепатитом С (ОГС) — 1,1; хроническим гепатитом С (ХГС) — 32,72; гепатитом А (ГА) — 2,84; гепатитом Е (ГЕ) — 0,11 [3]. Инфекции, вызванные вирусом гепатита дельта и Torque teno virus (TTV), в нашей стране официально не регистрируются.

Вирусные гепатиты могут длительное время протекать бессимптомно и, следовательно, «ускользнуть» от регистрации и надзора. Распространенность вирусных гепатитов, по мнению эпидемиологов, связана с ухудшением социальных условий жизни населения, что поддерживает пути инфицирования.

Следует подчеркнуть, что эпидемический процесс вирусных гепатитов зависит от уровня коллективного иммунитета, а основной его характеристикой является распространенность маркеров инфицирования в популяции. Поэтому получить объективные данные о нагрузке вирусом гепатитов на популяцию можно лишь при проведении скрининговых исследова-

ний в репрезентативных группах населения. Оптимальной стратегией для выполнения такого рода исследований является определение маркеров в сыворотке крови [4].

Целью нашего исследования явилась оценка частоты выявления серологических маркеров инфицирования вирусами гепатитов А (HAV), В (HBV), С (HCV), Е (HEV), ТТ у высококвалифицированных спортсменов.

Материалы и методы

На базе поликлиники № 5 ФГБУЗ «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России) (Центр диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов) и ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России) проведено многоцентровое открытое одномоментное клиническое исследование. Протокол исследования (№ 157 от 19 сентября 2018 г.) был утвержден локальным этическим комитетом КБ № 85 ФМБА России.

В период прохождения УМО у 340 спортсменов высокой квалификации в возрасте от 16 до 45 лет произвели забор крови. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на взятие образца крови, определение маркеров вирусов гепатитов и публикацию полученных результатов.

Кроме того, спортсмены заполнили анкету, разработанную авторами исследования.

Образцы крови были доставлены в ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»), где сотрудниками Лаборатории моделирования иммунобиологических процессов с экспериментальной клиникой игрунковых обезьян проведено определение маркеров вирусов гепатитов.

Серологические маркеры инфицирования HAV, HEV, HBV и HCV (anti-HAV Ig, anti-HEV IgG/IgM, HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV) выявляли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с инструкцией производителя: «Monolisa Total Anti-HAV» (Bio-Rad, Франция); «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G»; «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M»; «ДС-ИФА-HBsAg-0,01»; «ДС-ИФА-HBsAg-0,01-подтверждающая»; «ДС-ИФА-HBc»; «ДС-ИФА-HCV»; «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород). При этом anti-HAV Ig, anti-HEV IgG/IgM определяли среди 66 спортсменов из 100.

Во всех образцах сывороток крови определяли дезоксирибонуклеиновую кислоту (DNA) вирусов семейства Anelloviridae в полимеразной цепной реак-

Анкета спортсмена высокой квалификации

Questionnaire of a highly qualified athlete

ФИО / Full name	
Возраст (полных лет) / Age	
Пол / Gender	Male / Female
Место рождения / Birthplace	
Вид спорта / Type of sport	
Спортивная квалификация / Sports qualification	
Острый вирусный гепатит в анамнезе / A history of acute viral hepatitis	A, B, C, E (когда? / when?)
Вакцинация против ГА / HAV vaccination	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Вакцинация против ГВ / HBV vaccination	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Хирургические операции / Surgery	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Переливания крови и кровезаменителей / Blood transfusions	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Стоматологическая помощь / Dental care	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Наличие татуировок, пирсинга / Tattoos, piercings	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Иглоотерапия/ Аcupuncture	Да, нет (когда?) /yes, no (when?)
Выезд в зарубежные страны (указать какие) / Departure to foreign countries	
Контакты с больными вирусными гепатитами / Contact with patients with viral hepatitis	
Дата взятия образца крови / Blood sampling date	

Примечание: ГА — гепатит А, ГВ — гепатит В

ции (ПЦР). Выделение нуклеиновых кислот из образцов сыворотки крови проводили с помощью набора реагентов «Набор для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты /рибонуклеиновой кислоты (ДНК/РНК, DNA/RNA) из сыворотки или плазмы на магнитных частицах MP@SiO₂» (производство ЗАО «Силекс») по протоколу производителя. Для выявления DNA вирусов семейства Anelloviridae образцы сыворотки крови были проанализированы в ПЦР с вложенными праймерами, предложенными Ninomiya M. et al. [5], позволяющими дифференцировать TTV, Torque teno midi virus (TTMDV) и Torque teno mini virus (TTMV) на основании величины амплифицированного фрагмента. Размеры продуктов амплификации составляли: 112-117 нт — для TTV, 88 нт — для TTMDV и 70-72 нт — для TTMV. Полученный продукт величиной 207 пар нуклеотидов (п.н.) определяли методом электрофореза в 2% агарозном геле в ТВЕ — буфере (Трис-борат-ЭДТА). Статистический анализ данных проведен с использованием программ EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4. Данные представлены как M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

В статье анализируются предварительные результаты. Выборочная совокупность спортсменов, образцы крови которых включены в исследование (100 из 340), сформирована случайным отбором и представлена спортсменами, занимающимися разными видами спорта (игровыми, сложнокоординационными, техническими и др.) (Табл. 1).

Таблица 1. Характеристика спортсменов по полу и принадлежности к виду спорта

Table 1. Characteristics of athletes by gender and type of sport

Вид спорта / Type of sport Sport	Мужчины / Male	Женщины / Female
Настольный теннис / Ping-pong	1	3
Универсальный бой / Universal fight	5	4
Большой теннис / Tennis	1	1
Гольф / Golf	-	6
Легкая атлетика / Athletics	1	-
Плавание / Swimming	1	-
Прыжки с трамплина / Ski jumping	2	-
Пятиборье / Pentathlon	-	3
Синхронное плавание / Synchronized swimming	-	12
Ски-кросс / Ski cross	1	1
Слоупстайл / Slopestyle	1	-
Сноуборд / Snowboard	1	-
Спортивная гимнастика / Gymnastics	14	6
Триатлон / Triathlon	-	1
Фехтование / Fencing	1	-
Фристайл / Freestyle	9	1
Хоккей/ Hockey	-	2
Хоккей на траве / Field hockey	16	6
Всего / Total	54	46

Проведенное анкетирование позволило получить социально-демографическую характеристику спортсменов и данные о факторах риска инфицирования вирусами гепатитов, сведения о перенесенном остром вирусном гепатите (А, В, С, Е) и вакцинации против гепатита А (ГА) и гепатита В (ГВ). Среди респондентов 35% (35/100) спортсменов являлись кандидатами в мастера спорта, 39% (39/100) — мастерами спорта, 14% (14/100%) — мастерами спорта международного класса. Период спортивной деятельности в среднем составил $11 \pm 1,55$ лет.

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ

У вирусных гепатитов, являющихся полиэтиологической группой заболеваний, эпидемиологическая роль источника инфекции, а также механизмы передачи возбудителя, весьма различаются между собой, и детерминированы социальными, природными и биологическими факторами.

Результаты анализа анкетных данных позволили выделить следующие основные факторы риска инфицирования: хирургические операции, нанесение татуировок, стоматологическую помощь, иглотерапию и травмы (Рис. 1).

Среди факторов риска инфицирования вирусами гепатитов, как у женщин, так и у мужчин преобладали

травматические повреждения и стоматологическая помощь. В то же время, спортсмены, включенные в анализируемую выборку, посещали большинство стран Западной Европы, Прибалтику, Северную Америку, Египет и Китай, что не исключает возможное инфицирование HAV и HEV. Все опрошенные отрицали факт переливания крови, перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе и контакты с инфицированными больными.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ HAV

В настоящее время проблема ГА, как социально значимой инфекции, остается актуальной для здравоохранения нашей страны. Существенным в понимании эпидемического процесса ГА является социально-экономический статус региона. К наиболее уязвимой части населения относятся лица, проживающие в сельской местности и потребляющие воду из открытых источников. В то же время, не являются исключением городские жители, использующие воду из централизованных водопроводов, поскольку отсутствие надлежащего санитарно-эпидемиологического контроля за состоянием системы канализационного обеспечения населения может привести к возникновению вспышечного характера подъема заболеваемости ГА. Вакцинация остается наиболее эффективным профилактическим мероприятием против ГА [3].

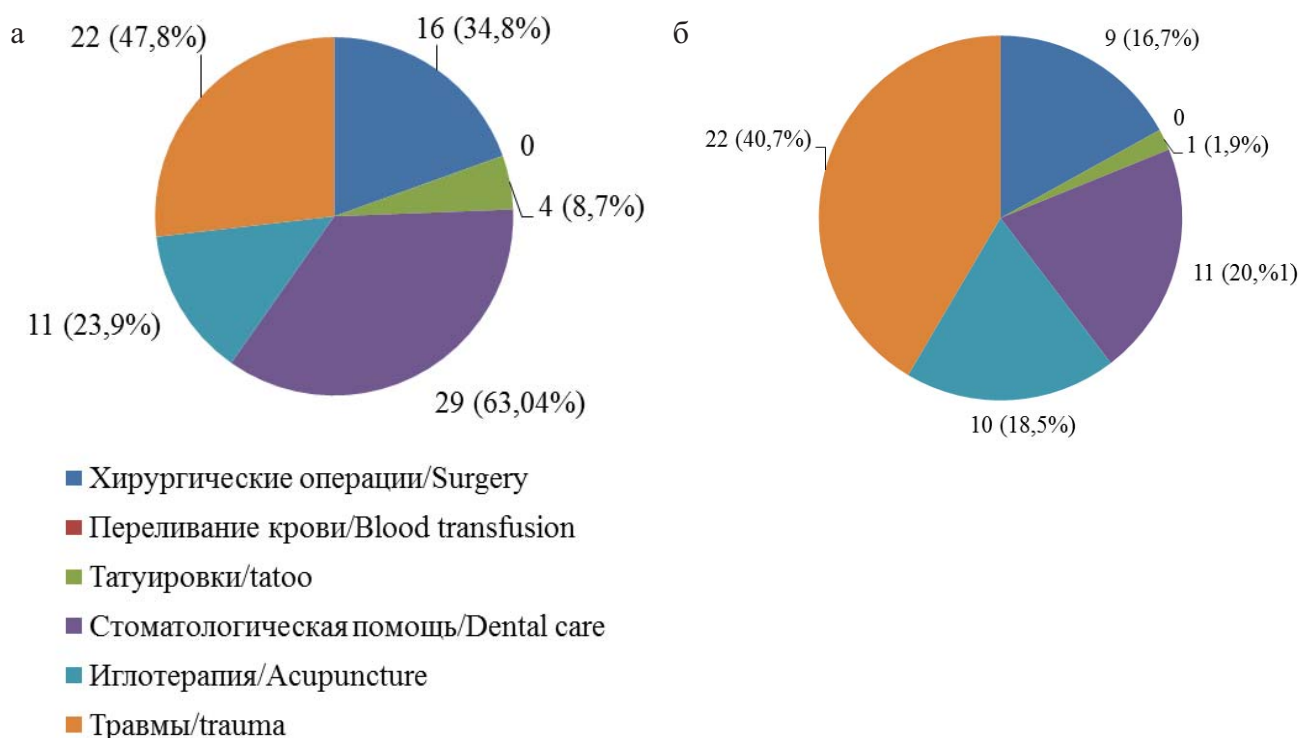


Рисунок 1. Факторы риска инфицирования вирусами гепатитов среди спортсменов – женщин (а) и мужчин (б)
Figure 1. Risk factors for infection with hepatitis viruses among athletes – women (a) and men (b)

У 57/66 (86,4%) спортсменов выявили антитела класса IgG к вирусу гепатита А (anti-HAV IgG); преобладали женщины — 31/34 (91,2%); треть из которых занималась синхронным плаванием. Среди спортсменов мужчин частота выявления anti-HAV IgG составила 81,3% (26/32). Согласно анкетным данным, 7(12,3%) спортсменам, у которых были положительные anti-HAV IgG, была проведена вакцинация против ГА. Anti-HAV IgG преимущественно были обнаружены в сыворотке крови спортсменов, занимающихся синхронным плаванием и хоккеем на траве (средний возраст $16,3 \pm 3,8$ лет).

Обнаруженные достаточно высокие показатели выявления анти-HAV IgG 57/66 (86,4%), указывают на сохраняющуюся интенсивную циркуляцию HAV и, соответственно, высокий риск инфицирования в популяции. Полученные данные об иммунологической структуре ГА свидетельствуют о необходимости проведения вакцинопрофилактики спортсменов, которая будет способствовать формированию группы лиц, невосприимчивых к HAV, и, тем самым, уменьшению распространения ГА среди спортсменов.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ HEV

Эпидемиология гепатита Е (ГЕ) в последние десятилетия претерпела ряд важных изменений: появление эндемичных по данной инфекции территорий (Германия, Франция, Соединенные Штаты Америки, Канада) и регистрация в них местных случаев заболеваемости; подтверждение антропозоонозной природы ГЕ; высокая летальность среди беременных женщин в III триместре; существование хронических форм с длительной персистенцией вируса (более 6 месяцев) у иммуносупрессивных лиц [6, 7]. В Российской Федерации (РФ) встречается как спорадическая (автохтонная, местная), так и вспышечная заболеваемость. На территории нашей страны вероятность завоза ГЕ определяется высоким уровнем миграционных процессов, увеличением потока туристов из гиперэндемичных по ГЕ регионов с тропическим и субтропическим климатом [8]. С 2013 г. в РФ проводится официальная регистрация ГЕ.

В нашем исследовании частота обнаружения антител класса IgG к вирусу гепатита Е (анти-HEV IgG) у обследованных спортсменов составила 3% (2/66) — мужчина, 19 лет, занимающийся фристайлом, и женщина, 21 год, занимающаяся гольфом.

С целью подтверждения скрытого протекания ГЕ у 66 из 100 спортсменов определяли маркер текущей инфекции — антитела класса IgM к вирусу гепатита Е (анти-HEV IgM); все образцы были отрицательными.

В связи с отсутствием вакцинации против ГЕ целесообразно повышать уровень медико-гигиенических знаний и информированности о кишечных инфекциях (включая ГЕ) спортсменов, выезжающих за пределы РФ на тренировки и соревнования, особенно в страны тропического и субтропического климата.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ HBV

Среди 100 образцов крови поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) не был определен ни у одного из обследованных спортсменов. Частота обнаружения антител класса IgG к HB-core антигену вируса гепатита В (anti-Hbcore) в общей группе составила 13% (13/100) и была несколько выше среди женщин (8/46 (17,4%) и 5/54 (9,1%) соответственно. Данное наблюдение позволяет предположить, что спортсменки имеют более высокий риск встречи с HBV, но окончательное суждение можно будет сделать при анализе всей группы ($n=340$).

При анализе анкетных данных была установлена группа лиц с отягощенным анамнезом. Среди факторов риска инфицирования у спортсменов с наличием anti-HBcore преобладали: стоматологическая помощь — у 5 (38,4%), травмы — у 5 (38,4%), хирургические операции — у 4 (30,8%), иглотерапия — у 2 (15,4%), нанесение татуировок — у 2 (15,4%). По факторам риска среди мужчин и женщин различий не выявлено. Средний возраст спортсменов с наличием anti-HBcore составил $16,1 \pm 2,5$ лет.

Анти-HBcore обнаружен в образцах крови у четырех спортсменов, занимающихся спортивной гимнастикой, у трех — фристайлом, у двух — пятиборьем и по одному наблюдению среди спортсменов, занимающихся гольфом, фехтованием, хоккеем на траве и синхронным плаванием.

При проведении УМО ни у одного из обследованных спортсменов не было получено отклонений в биохимических показателях крови.

Лишь 19 (19%) спортсменам, включенным в исследование, была проведена вакцинация (три дозы) против ГВ. Ни у одного из них не выявлялись маркеры HBV-инфекции (HBsAg, anti-HBcore). Оценка протективного уровня суммарных антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (anti-HBs) на данном этапе исследования не проводилась, поэтому оценить частоту привитости спортсменов против ГВ не представляется возможным.

Ранее присутствие лишь стабильно выявляемых anti-HBcore рассматривалось как свидетельство перенесенной инфекции с элиминацией вируса и ремиссии заболевания [2]. Однако у пациентов, положительных по anti-HBcore, уровень HBV DNA в сыворотке крови, как правило, минимален или определяется лишь в ткани печени. Сегодня наличие антител к капсидному белку HBV (anti-HBcore) в отсутствие HBsAg рассматривается как суррогатный маркер латентной (скрытой) HBV-инфекции. Вместе с тем, отсутствие определяемого уровня HBV DNA в сыворотке крови не является фактом, исключающим наличие скрытой инфекции. Необходимо подчеркнуть, что диагностический поиск этиологии гепатита, ограниченный исследованием HBsAg, является неэффективным, что позволяет пациентам с наличием anti-HBcore пополнять группу лиц с гепатитом неустановленной этиологии [9].

Кроме того, такие пациенты с наибольшей вероятностью способны передавать инфекцию другим. Для окончательного суждения о статусе спортсменов запланировано определение более полного спектра серологических маркеров HBV (anti-HBs, anti-HBe), повторное исследование HBsAg, HBV DNA и фиброэластометрия с целью выявления и/или оценки стадии фиброза печени.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ HCV

Гепатит С (ГС) является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в РФ, что обусловлено значимым социально-экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [10].

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, количество инфицированных HCV в мире достигает 71 млн. человек [14]. Однако показатели регистрируемой заболеваемости острым и хроническим ГС не полностью отражают нагрузку HCV на популяцию. ГС может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий.

Согласно проведенному нами исследованию, только у 2% (2/100) спортсменов выявили суммарные антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), что не превышает условный средний показатель частоты (3,5%) выявления этих антител в странах Восточной Европы [11].

Anti-HCV были выявлены в сочетании с анти-HBcore у двух спортсменов. В одном случае спортсменка, в возрасте 16 лет, занималась синхронным плаванием и в другом — мужчина, в возрасте 19 лет, — фристайлом. Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени (в частности, аминотрансферазы, билирубин), не превышали верхней границы нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии не выявило.

С целью исключения латентного течения вирусной инфекции было запланировано определение маркеров репликации — HBV DNA и HCV RNA.

Коинфекция HBV с различными гепатотропными и негепатотропными вирусами может являться наиболее значимой причиной появления скрытых форм хронического гепатита [9].

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ TTV, TTMDV, TTMV

Начиная с 1997 г. в течение десяти последующих лет усилиями японских вирусологов (Н. Okamoto, Т. Nishizawa, М. Ninomiya и др.) были открыты вирусы, главным свойством которых является геном в виде кольцевой одноцепочечной молекулы DNA [5, 12]. Лишь в 2009 г. они были зарегистрированы

в качестве нового семейства Anelloviridae. Уже тогда было известно о чрезвычайно высокой распространённости вирусов, которая приближается к 100% не только у человека, но и у шимпанзе и африканских мартышек. Такая распространённость вирусов семейства Anelloviridae обусловлена свойствами как парентерально передаваемых, так и энтеральных вирусов. Считается, что заражение ими происходит бессимптомно. Эти вирусы представлены множеством родов и генотипов (в частности, TTV (genus *Alphatorquevirus*) — 29 генотипами, TTMV (genus *Betatorquevirus*) — 12, TTMDV (genus *Gammatorquevirus*) — 15) [13]. В организме человека, согласно таксономии, могут сосуществовать несколько вирусов. Они могут вызывать поражение различных органов и систем, но не все из них имеют отношение к патологии печени.

В течение последних 10 лет исследователями была установлена не только чрезвычайно высокая распространённость этих вирусов среди населения во многих странах мира, но подтверждена гепатотропность и гепатопатогенность некоторых генотипов [14 — 16].

Описан характер хронической патологии печени, вызываемой вирусами этой группы, получены

Таблица 2. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов среди спортсменов
Table 2. Hepatitis Virus Infection Markers among athletes

Маркеры инфицирования / Infection markers	Мужчины / Male, n (%)	Женщины / Female, n (%)
anti-HAV IgG	26/32 (81,35%)	31/34 (91,2%)
Из них: вакцинированные против ГА / Of them: HAV vaccinated	3/32 (8,6%)	4/34 (11,8%)
anti-HEV IgG	1/32 (3,1%)	1/34 (2,9%)
anti-HBcore IgG	5/54 (9,2%)	8/46 (17,4%)
Из них / Of them:		
anti -HBcore IgG + TTV	4/54 (7,4%)	7/8 (87,5%)
anti -HBcore IgG + anti-HCV	1/54 (1,8%) +TTV + TTMDV (%)	1/8 (12,5%)
mono TTV	1/54 (1,8%)	3/46 (6,5%)
mono TTMDV	1/54 (1,8%)	1/46 (2,2%)
mono TTMV	2/54 (3,7%)	1/46 (2,2%)
TTV+ TTMDV	2/54 (3,7%)	6/46 (13,0%)
TTMDV + TTMV	4/54 (7,4%)	2/46 (4,3%)
TTV + TTMDV + TTMV	37/54 (6,9%)	25/54 (4,6%)

Примечание: ГА — гепатит А, anti-HAV IgG — антитела к вирусу гепатита А иммуноглобулинов класса G, anti-HBcore IgG — антитела к капсидному антигену вируса гепатита В иммуноглобулинов класса G, anti-HCV — антитела к вирусу гепатита С, anti-HEV IgG — антитела к вирусу гепатита Е иммуноглобулинов класса G, TTMDV — Torque teno midi virus, TTMV — Torque teno mini virus, TTV — Torque teno virus
Note: HA — hepatitis A, anti-HAV IgG — antibodies to hepatitis A virus of class G immunoglobulins, anti-HBcore IgG — antibodies to capsid antigen of hepatitis B virus of class G immunoglobulins, anti-HCV — antibodies to hepatitis C virus, anti-HEV IgG — antibodies to hepatitis E virus of class G immunoglobulins, TTMDV — Torque teno midi virus, TTMV — Torque teno mini virus, TTV — Torque teno virus

электронно-микроскопические изображения TTV, TTMDV, TTMV [16].

Однако некоторые исследователи до настоящего времени убеждены в отсутствии патогенности семейства *Anelloviridae* для человека, полагая, что их существование в организме — результат длительного (многовекового) периода коэволюции вируса и хозяина.

Согласно проведенному исследованию у 86% (86/100) спортсменов обнаружен TTV, у 79% (79/100) — TTMDV и у 71% (71/100) — TTMV (таблица 2). При этом у 62% (62/100) спортсменов выявлена комбинация TTV + TTMDV + TTMV. Отклонений среди биохимических показателей выявлено не было.

Анализ анкетных данных спортсменов, в образцах сывороток которых выявили анти-HBcore, анти-HCV и TTV/TTMD/TTMV показал, что ранее они не были осведомлены о своем положительном статусе.

Заключение

В статье представлены предварительные результаты исследования 100 образцов сывороток крови, полученных при УМО 340 высококвалифицированных спортсменов разных видов спорта. Установлена высокая частота обнаружения маркеров вирусов гепатитов: HAV — у 86,4%, TTV/TTMD/TTMV — у 71-86%, HBV — у 13%, HEV — 3%, HCV — у 2%. Лишь у 7 (12,3%) из 57 спортсменов проведена вакцинация против ГА.

Вместе с тем, при положительных серологических маркерах и наличии факторов риска инфицирования вирусами гепатитов, указанных в анкетах (лечение у стоматологов, хирургические операции, травмы, татуировки), отсутствовали основания для диагностики ранее перенесенного острого вирусного гепатита и данные о контактах с пациентами, имеющими гепатотропные инфекции.

При проведении УМО ни у одного из обследованных спортсменов не было получено отклонений в биохимических показателях крови. Однако с учетом возможного развития латентных вирусных инфекций при наличии anti-HBcore и anti-HCV следует ввести в протокол УМО молекулярно-генетическое исследование маркеров репликации вирусов ГВ и ГС — HBV DNA и рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С (HCV RNA).

В связи с высокой распространенностью среди населения вирусных гепатитов, при отборе детей в спортивные секции и школы необходимо проводить исследование маркеров HBsAg, anti-HBcore, anti-HCV, а также располагать информацией о вакцинопрофилактике.

Отказ от допуска к тренировочно-соревновательному процессу из-за отклонений в состоянии здоровья в связи с инфицированием вирусами гепатитов яв-

ляется достаточно трудной задачей, решение которой нередко вызывает негативную реакцию со стороны заинтересованной федерации, родственников и лиц, затративших на подготовку спортсмена высоких достижений огромные моральные и материальные ресурсы.

Вакцинопрофилактика против ГА и ГВ сегодня представляется современной стратегией, предупреждающей инфицирование и развитие острых вирусных гепатитов. Ее проведение должно стать частью целенаправленной подготовки спортсменов к достижению высших спортивных результатов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Ильченко Л.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста

Морозов И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-2848>): дизайн исследования, редактирование текста

Кожанова Т.В.: определение маркеров инфицирования вирусов гепатитов; литературный поиск

Соболева Н.В.: определение маркеров инфицирования вирусов гепатитов статистическая обработка данных, написание текста

Мельникова Л.И.: сбор материала, анализ полученных данных

Круглова И.В.: сбор материала; анализ результатов

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final

version of the article before publication

Ilchenko L.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>): development of research design, analysis of the obtained data, writing and editing text

Morozov I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-2848>): research design, text editing

Kozhanova T.V.: determination of hepatitis virus infection markers; literary search

Soboleva N.V.: determination of markers of hepatitis virus infection; statistical data processing
text writing

Melnikova L.I.: collection of material, analysis of the data

Kruglova I.V.: collecting material; analysis of the results

Список литературы/ References:

1. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Петрова В.В. Проведение этапного медицинского обследования спортсменов циклических видов спорта на базе специализированного центра спортивной медицины. М.:ФМБА России. 2018; 65 с.
Samoilov A.S., Razinkin S.M., Petrova V.V. Conducting a staged medical examination of cyclical sports athletes at the specialized sports medicine center. M.: FMBA of Russia. 2018; 65 p. [In Russian].
2. Meeusen R., Duclos M., Foster C. et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of the Overtraining Syndrome: Joint Consensus Statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Medicine and Science in Sports and Exercised*. 2013; 45(1): 186-205. doi: 10.1249/MSS.0b013e318279a10a.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2019; 254 с.
On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. 2019; 254 p. [in Russian].
4. Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Зубков Ю.П. и др. Современная лабораторная диагностика, противовирусная терапия и профилактика хронических гепатитов В, С, D у спортсменов. Москва. 2013; 70 с.
Melnikova L.I., Ilchenko L.Yu., Zubkov Yu.P. et al. Modern laboratory diagnostics, antiviral therapy and prevention of chronic hepatitis B, C, D in athletes. Moscow. 2013; 70 p. [in Russian]. doi: 10.1099/vir.0.82895-0.
5. Ninomiya M., Nishizawa T., Takahashi M. et al. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2 kb. J. Gen. Virol. 2007; 88(7): 1939-1944. doi: 10.1099/vir.0.82895-0.
6. Малинникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Диагностика вирусного гепатита Е. Инфекция и иммунитет. 2013; 3(4): 379-84.
Malinnikova E.Yu., Ilchenko L.Yu., Mikhaylov M.I. Viral hepatitis E diagnostics. Infection and Immunity. 2013; 3(4): 379-384. [in Russian].
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J. Hepatol. 2018; 68(6): 1256-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
8. Эсауленко Е.В., Малинникова Е.Ю., Перадзе Х.Д. и др. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге. Журн. микробиол. 2013; 1: 38-41.
Esaulenko E.V., Malinnikova E.Yu., Peradze H.D., Yakovlev A.A., Mikhailov M.I. Sporadic and group imported cases of hepatitis E in St. Petersburg. J. Microbiol. 2013; 1: 38-41. [in Russian].
9. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. Архивъ внутренней медицины. 2012; 4(6): 39-45.
Morozov I.A., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G. Hidden hepatitis B: clinical significance and diagnostic problems. The Russian Archives of Internal Medicine. 2012; 4(6): 39-45. [in Russian].
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J. Hepatol. 2018; 69(2): 461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
11. HEPANHEALTH. Project Report. Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries. [Electronic resource]. URL: www.easl.eu (date of the application: 10.01.2020).
12. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A Novel DNA Virus (TTV) Associated With Elevated Transaminase Levels in Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 241(1): 92-7. doi: 10.1006/bbrc.1997.7765.
13. Virus Taxonomy: 2018b Release. [Electronic resource]. URL: https://talk.ictvonline.org/taxonomy (date of the application: 09.01.2020).
14. Al-Qahtani A.A., Alabsi E.S., Abu Odeh R. et al. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. J. Virology. 2016; 13(1): 208-13. doi: 10.1186/s12985-016-0664-6.
15. Itoh Y., Takahashi M., Fukuda M. et al. Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of infected humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 279(2): 718-24. doi: 10.1006/bbrc.2000.4013.
16. Морозов И.А., Зверкова Е.А., Кюрегян К.К. и др. Вирусы рода Anelloviridae при хронической патологии печени. Эксп. клин. гастроэнтерол. 2015; 7(119): 4-11.
Morozov I.A., Zverkova E.A., Kyuregyan K.K. et al. Genus Anelloviridae viruses in chronic liver disease. Exp. Clin. Gastroenterol. 2015; 7(119): 4-11. [in Russian].

Факторы риска заболевания неалкогольной жировой болезни печени влияют на исходы прямого противовирусного лечения гепатита С

Jihane N Benhammou, Andrew M Moon, Joseph R Pisegna, Feng Su, Philip Vutien, Cynthia A Moylan, George N Ioannou

Введение. У пациентов с гепатитом С (ВГС) ожирение и/или диабет могут увеличивать риск развития нежелательных явлений на фоне антивирусного лечения. В исследовании оценивалась связь диабета и/или ожирения с неблагоприятными исходами у пациентов с ВГС, получавших антивирусное лечение прямого действия (DAA).

Методы: ретроспективное исследование 33 003 ВГС-инфицированных, получавших DAA, в период с 2013 по 2015 гг. Была использована следующая классификация на основании ИМТ: дефицит массы тела (<18,5 кг/м²), нормальный вес (от 18,5 до <25 кг/м²), избыточный вес (от 25 до <30 кг/м²), ожирение I (от 30 до <35 кг/м²) и ожирение II-III (> 35 кг/м²). Диагноз диабета выставлялся при уровне гемоглобина A1c >6,5% или в случае предшествующего назначения гипогликемической терапии. Наблюдение пациентов проводилось с 180 дня назначения DAA до 14.02.2019. Оценивалось развитие цирроза, декомпенсации печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти.

Результаты: в среднем период наблюдения составил 3 года. 10,1% пациентов умерли, у 5,0% был вновь диагностирован цирроз печени, у 4,7% была декомпенсация и у 4,0% развился ГЦК. Диабет был связан с повышенным риском смертности (AHR = 1,25, 95% CI 1,10-1,42), развития цирроза печени (AHR = 1,31, 95% CI 1,16-1,48), декомпенсации печеночной недостаточности (AHR = 1,74, 95% CI 1,31-2,31), и риском развития ГЦК (AHR = 1,32, 95% CI 1,01-1,72) среди пациентов без исходного цирроза. По сравнению с пациентами с нормальным весом, пациенты с ожирением имели более высокий риск цирроза, но пациенты с избыточным весом и ожирением имели более низкий риск смертности и ГЦК.

Заключение. В большой когорте пациентов, получавших DAA, диабет до назначения DAA увеличивает риск смерти и других нежелательных явлений. Пациенты с повышенным ИМТ, по-видимому, имеют улучшенные результаты, хотя необходимы дополнительные исследования для подтверждения данной гипотезы.

Dig Dis Sci. 2020 Jul 11.

doi: 10.1007/s10620-020-06457-2. Online ahead of print.

Н.Т. Вату́тин^{1,2}, Г.А. Игнате́нко¹, Г.Г. Тара́дин^{*1,2},
И.В. Кани́шева¹, М.Р. Шайму́рзин³

¹ — ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

² — ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, Украина

³ — Республиканский клинический центр нейрореабилитации, Донецк, Украина

СЛУЧАЙ ОСТРОЙ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

N.T. Vatutin^{1,2}, G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin^{*1,2},
I.V. Kanisheva¹, M.R. Shajmurzin³

¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

² — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

³ — Hospital of Republican Clinical Centre for Neurorehabilitation, Donetsk, Ukraine

The Case of Acute Steroid-Induced Myopathy in the Patient with Autoimmune Thrombocytopenia

Резюме

Статья посвящена одному из частых побочных эффектов терапии глюкокортикоидов — стероидной миопатии. Приводятся сведения о патогенетических особенностях развития миопатии при применении глюкокортикоидов, описываются наиболее типичные клинические проявления, а также результаты диагностических методов с оценкой роли измерения уровней ферментов, электромиографии, ультразвукового исследования мышечной ткани, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Приводится описание развития мышечной слабости у 49-летней больной, которой в связи с выявленной первичной иммунной тромбоцитопенией был назначен метилпреднизолон в суточной дозировке 88 мг. Через неделю терапии больная начала отмечать появление и нарастание мышечной слабости, ограничивающей движение и самообслуживание. После ряда выполненных исследований и, в частности, электромиографии, был предположен стероидный генез миопатии. После отмены глюкокортикоидов и назначения препаратов кальция, витамина D и анаболических средств, состояние больной стало улучшаться, и она была выписана из клиники.

Ключевые слова: тромбоцитопения, метилпреднизолон, глюкокортикоиды, побочные эффекты, стероидная миопатия, лечение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.05.2020 г.

Принята к публикации 21.06.2020 г.

Для цитирования: Вату́тин Н.Т., Игнате́нко Г.А., Тара́дин Г.Г. и др. СЛУЧАЙ ОСТРОЙ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(4): 314-321. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-314-321

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennadiy G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>

Abstract

The article concerns one of the common adverse effects during treatment — steroid myopathy. The information about pathogenic specifics of myopathy development in administration of glucocorticoids, the most typical clinical manifestations are described, and results diagnostic methods with estimation of a role of enzyme level evaluation, electromyography, ultrasound study of the muscle tissue, computer and magnetic resonance tomography. There is description of muscle weakness development in 49-year old woman who has been receiving methylprednisolone 88 mg/day due to revealed thrombocytopenia. One week after the treatment was started the patient experienced onset and progression of muscle weakness limiting her motion and self-maintenance. After performing of investigation including electromyography steroid genesis of myopathy was suggested. The patient's condition began to improve after discontinuation of glucocorticoids and administration of calcium supplements, vitamin D, and anabolics, and the patient was discharged.

Key words: *thrombocytopenia, methylprednisolone, glucocorticoids, adverse effects, steroid myopathy, treatment*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.05.2020

Accepted for publication on 21.06.2020

For citation: Vatutin N.T., Ignatenko G.A., Taradin G.G. et al. The Case of Acute Steroid-Induced Myopathy in the Patient with Autoimmune Thrombocytopenia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(4): 314-321. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-314-321

dsDNA — двухцепочечная ДНК, MRC — Medical Research Council Weakness Scale, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГК — глюкокортикоиды, ДЕ — двигательная единица, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЦ3-I — легкая цепь 3 белка I, МП — метилпреднизолон, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПДЕ — потенциал двигательных единиц, СОЭ скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, УПС — система убиквитин-протеасомы, ЦП — цветовой показатель крови, ЭНМГ — электронейромиография

Введение

Миопатия, индуцированная приёмом глюкокортикоидов (ГК), впервые была описана Harvey Williams Cushing в 1932г. в качестве одного из проявлений синдрома Кушинга [1]. Встречается это осложнение ГК терапии при синдроме Кушинга довольно часто — от 42 до 83% случаев [2]. Хотя любой длительно применяемый ГК может вызвать миопатию, наиболее часто она возникает при использовании фторированных ГК, таких как дексаметазон, триамцинолон и бетаметазон [3]. Описаны также случаи стероид-индуцированной миопатии при применении нефторированных ГК (преднизолон, метилпреднизолон (МП), гидрокортизон) [4]. Миопатия при синдроме Кушинга значительно поражает проксимальные отделы нижних конечностей, и её устранение может занимать от месяцев до нескольких лет. Следует отметить, что миопатия несколько чаще встречается при эктопическом, чем при надпочечниковом синдроме Кушинга, а её распространенность среди мужчин значительно выше, нежели у женщин [2].

Патогенез

Избыток ГК влияет на структуру и функцию скелетных мышц с помощью различных механизмов. ГК вызывают атрофию мышечных волокон II типа посредством как антианаболического, так и катаболического действия [5]. Во-первых, стероиды ингибируют транспорт аминокислот в мышечную

клетку [6], что ограничивает внутриклеточный синтез белка [3]. Во-вторых, ГК блокируют стимулирующее действие инсулина, инсулиноподобного фактора роста I и аминокислот (в частности, лейцина) на фосфорилирование eIF4E-связывающего белка 1 и рибосомного белка S6 киназы 1 — двух факторов, которые играют ключевую роль в анаболическом механизме путём контроля стадии иницирования трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [7].

Стимулирующий эффект ГК на мышечный протеолиз обусловлен активацией главных клеточных протеолитических систем [8]: системы убиквитин-протеасомы (УПС), лизосомальной системы (аутофагия) и кальций-зависимой системы протеиназ (кальпаины). Увеличение выведения 3-метилгистидина и белков внеклеточного матрикса мышечной ткани свидетельствует о том, что вызванное ГК разрушение белка затрагивает, главным образом, миофибриллярные его формы [9]. Запуск этого механизма ГК обеспечивают стимуляцией выделения нескольких компонентов УПС, которые влияют на присоединение убиквитина к белку-мишени [10], или непосредственно ответственных за деградацию белка протеасом [11]. Эта активация транскрипции гена связана с увеличением частоты убиквитинирования белка и усилением протеолитической активности самой протеасомы [12]. С помощью блокирования различных протеолитических путей было выявлено, что ГК стимулируют не только УПС-зависимый протеолиз, но также и кальций-зависимое и лизосомальное расщепление белка [8]. Роль лизосомальной системы, называемой также аутофа-

гией, в атрофическом эффекте ГК подтверждается увеличением экспрессии катепсина L [13] и усиленной трансформацией легкой цепи 3 белка I (ЛЦ3-I), ассоциированного с микротрубочками, в ЛЦ3-II, которая является индикатором аутофагии [14] в мышцах животных, подвергавшихся воздействию ГК. Так как протеасома не разрушает интактные миофибриллы, считается, что актин и миозин должны отделиться от миофибрилл прежде чем они смогут разрушиться под воздействием УПС. Таким образом, для превращения актомиозина и миофибрил белков в субстраты, разрушаемые УПС, необходима активация каспазы-3 [15].

Еще один побочный эффект терапии ГК — гипокалиемия, развивающаяся в результате экскреции калия почками, может способствовать развитию мышечной слабости, а при длительном приёме — атрофии скелетных мышц [16].

Атрофия скелетных мышц характеризуется уменьшением размера мышечных волокон. Было установлено, что ГК вызывают атрофию быстро сокращающихся мышечных волокон II типа (в частности Пх и Пб) с меньшим или незначительным воздействием на волокна I типа [17]. Следовательно, гликолитические мышцы (напр., передняя большеберцовая мышца) более чувствительны к ГК, чем окислительные мышцы (напр., камбаловидная мышца). В мышцах со смешанным типом волокон в большей степени атрофируются мышцы II типа. Механизм такой мышечной специфичности может осуществляться за счет более высокой экспрессии ГК-рецепторов в передней большеберцовой мышце, чем в камбаловидной [18].

Клиническая картина

ГК-индуцированная миопатия может возникать в острой и хронической формах. При хронической миопатии мышечная слабость развивается постепенно и, как правило, безболезненно [19, 20]. Слабость развивается преимущественно в проксимальных отделах конечностей, причём больше поражаются мышцы нижних конечностей, чем верхних; мышцы тазового пояса поражаются значительно чаще, чем плечевого; как правило, нет вовлечения мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами, и сфинктеров [19]. В патологический процесс может вовлекаться дыхательная мускулатура. Хроническая миопатия может приводить к мышечной атрофии, которая проходит медленно до нескольких недель и даже месяцев после отмены ГК [4]. У пациентов, которые принимают стероиды менее четырех недель, редко возникает описываемое осложнение, так как его развитие, как правило, коррелирует с дозой и длительностью лечения ГК. Использование преднизолона или эквивалентного препарата в дозе менее 10 мг в сут редко приводит к развитию стероидной миопатии. Более высокие дозы ГК прово-

цируют стремительное развитие клинических проявлений мышечной слабости, которые могут наблюдаться в течение двух недель от начала терапии [21]. Клиническое ведение таких пациентов осложняется тем, что практически нет методов точного определения начала миопатического процесса до развития его клинических проявлений [22, 23].

Диагностика

Альтернативным подходом к полуколичественной оценке мышечной силы является прямое количественное определение изометрической мышечной силы [24]. Её измерение является простым, достоверным и надежным методом, который имеет сильную предсказательную связь с функциональными возможностями мышечной системы. При измерении изометрической силы оценку полученных параметров производят в сравнении с нормативными данными для определенного пола, возраста и степени физической активности [25]. Следует отметить, что более распространенные ручные динамометры позволяют оценивать силу мускулатуры кистей и предплечий, что может быть не информативно при первичных миопатических процессах, когда в первую очередь поражаются проксимальные группы мышц. Несмотря на то, что в основе мышечной слабости пациентов со стероидной миопатией могут лежать не только мышечные, но и нервные механизмы [26], предполагается, что систематическое включение динамометров с использованием современных моделей в рутинные обследования пациентов может быть полезным для диагностики и мониторинга миопатического процесса [23].

При пункционной биопсии наиболее часто выявляется атрофия преимущественно мышечных волокон II типа и явное отсутствие признаков некроза и регенерации [23]. Также может наблюдаться и атрофия окислительных (I тип) мышечных волокон, но в меньшей степени. При усугублении либо коррекции избытка ГК соответственно изменяются данные биопсии: фактически, при тяжелой стероидной миопатии и в мышечных волокнах I типа наблюдается уменьшение размера и содержания липидных капель, тогда как после коррекции гормональных нарушений или отмены ГК наблюдается восстановление мышечных волокон. Стоит, однако, отметить, что вышеописанные изменения могут быть также обнаружены и при других состояниях, характеризующихся преимущественной атрофией мышечных волокон II типа, таких как старческая инволюция мышечной ткани, невропатические процессы, истощение мышц при хронических заболеваниях. Поэтому чувствительность этого исследования довольно высокая, а специфичность низкая.

У большинства пациентов со стероидной миопатией при выполнении игольчатой электронейромиографии (ЭНМГ) могут отсутствовать какие-либо

изменения, у некоторых больных наблюдается только небольшое снижение амплитуды потенциала двигательных единиц (ПДЕ) [3, 23].

Первая двигательная единица (ДЕ), которая принимает участие в произвольном сокращении, состоит из мышечных волокон I типа (медленные ДЕ). Поскольку эти мышечные волокна поражаются не так сильно, как волокна II типа, наблюдается незначительная электрофизиологическая дисфункция. Если же пациента просят увеличить силу сокращения, чтобы задействовать также ДЕ, состоящие из волокон II типа (быстрые ДЕ), отклонения происходят, однако, они могут быть не замеченными. Фактически, когда задействуются быстрые ДЕ, одновременно активируется слишком много медленных ДЕ, создавая перекрытие ПДЕ и, тем самым, обуславливая потерю информации. Однако, когда заболевание становится достаточно выраженным, и приводит к поражению мышечных волокон I типа, возникают отклонения, которые могут наблюдаться и при низкой силе сокращения [23]. Следует отметить, что подобные электрофизиологические нарушения могут также наблюдаться при некоторых других физиологических (длительная иммобилизация) или патологических (старение, нервно-мышечные расстройства, лекарственно-индуцированная миопатия) состояниях, которые сопровождаются уменьшением объёма мышечных волокон. Именно поэтому исследование обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

Khaleeli A.A., et al. (1983) продемонстрировали у пациентов с синдромом Кушинга повышение соотношения 3-метилгистидина к креатинину в моче и снижение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме [27]. Возможным объяснением наблюдаемых явлений может быть усиленное разрушение мышечного белка (повышение соотношения 3-метилгистидина к креатинину) и снижение синтеза мышечного белка (уменьшение уровней КФК и миоглобина в сыворотке крови). Однако в настоящее время нет надежного биомаркера (в крови или моче), который был бы информативен в клинической практике для верификации стероидной миопатии, а также мониторингирования её динамики и реакции на терапевтические вмешательства [23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является относительно новым и информативным методом диагностики воспалительных миопатий и наблюдения за динамикой их состояния [19, 28]. Например, МРТ применима в диагностике и выраженности саркопении, так как исследуется не только размер мышцы, но и инфильтрация мышцы жиром [29, 30]. К сожалению, пока не проведено исследований для определения эффективности МРТ в диагностике и мониторинге стероидной миопатии [23]. Альтернативным методом измерения размера мышц является ультразвуковое исследование: несмотря на его простоту, достоверность, надежность [31, 32] и тот

факт, что этот метод ранее был принят для количественной оценки изменений размера мышц при различных физиологических и патологических состояниях [33, 34], пока имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению нарушений мышечной ткани, вызванных ГК, с применением ультразвукового исследования [35].

Диагностика стероидной миопатии является непростой задачей. У пациентов, не страдавших ранее неврологическими или нервно-мышечными заболеваниями, появление мышечной слабости на фоне приема ГК является главным поводом для исключения этого осложнения стероидной терапии, даже если эта слабость появляется достаточно рано (в первые 1-2 недели лечения и даже дни). В диагностике стероидной миопатии значение имеют данные анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования, хотя роль последних является скорее вспомогательной, чем диагностической. В качестве демонстрации особенностей диагностики стероид-индуцированной миопатии приводим своё клиническое наблюдение.

Клинический случай

У пациентки 49 лет в октябре 2018г. после эмоциональной нагрузки возник неосложненный гипертонический криз при артериальном давлении (АД) 165/95 мм рт.ст., который сопровождался головной болью, шумом в ушах, учащенным сердцебиением и носовым кровотечением. Ранее подъемов АД пациентка не отмечала. При лечении гипертонического криза в терапевтическом отделении по месту жительства больная прошла базовое обследование, где по результатам общеклинического анализа крови была выявлена тромбоцитопения ($55 \times 10^9/\text{л}$). После стабилизации значений АД женщина была направлена в гематологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. На момент обращения в отделение гематологии (22.10.2018г.), уровень тромбоцитов составлял $46 \times 10^9/\text{л}$. Поставлен основной диагноз «Первичная иммунная тромбоцитопения, впервые установленная»; сопутствующий диагноз — «Гипертоническая болезнь 2 степени, II стадии, умеренный риск». Проводилась терапия гемостатическими препаратами (дицинон, аскорбиновая кислота), затем была начата терапия ГК (МП в дозе 1 мг/кг/сут, т.е. 88 мг/сут). Суточная доза была распределена следующим образом: 32 мг утром, 32 мг днем и 24 мг вечером. Кроме того, следует отметить, что незадолго до поступления в гематологическое отделение, со слов пациентки, у неё резко снизилась масса тела, примерно на 10 кг, без каких-либо идентифицируемых причин. Уже спустя неделю терапии МП пациентку начала беспокоить мышечная слабость. Согласно результатам общего анализа крови, уровень тромбоцитов достиг нормальных значений ($205 \times 10^9/\text{л}$). Сниже-

ние дозы МП производилось по следующей схеме: на 8 мг 1 раз в 5 дней, однако это спровоцировало уменьшение уровня тромбоцитов ($<100 \times 10^9/\text{л}$), из-за чего была восстановлена изначальная доза (88 мг/сут), которую пациентка принимала в течение двух месяцев. При этом нарастала мышечная слабость, появился тремор в руках, ухудшилась память и внимание.

Пациентка поступила в Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака МЗ 18.12.2018г. спустя два месяца приёма МП в дозе 88 мг/сут с жалобами на невозможность самообслуживания из-за выраженной мышечной слабости. Кроме того, она отмечала значительное уменьшение объема ног и частые запоры. При объективном осмотре отмечалась гиперемия кожи лица и воротниковой зоны. Отсутствовали признаки геморрагического синдрома, лимфаденопатия. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем отклонений выявлено не было. Электрокардиограмма и данные эхокардиографического исследования без особенностей. АД — 154/96 мм рт.ст. на обеих руках. Неврологический статус (21.12.2018): в сознании, ориентирована верно. Глазодвигательных расстройств не выявлено. Функция бульбарных и мимических мышц не нарушена. Слабости мышц шеи, аксиальных мышц не выявлено. Нарушений функции дыхательной мускулатуры нет. Мышечная сила в руках — 5 из 5 баллов (MRC — Medical Research Council Weakness Scale), в проксимальных отделах нижних конечностей — 2 из 5 баллов, в дистальных отделах нижних конечностей — 3 из 5 баллов. Гипотрофия мышц бедер. Мышечный тонус снижен. Глубокие рефлексы снижены. Миалгического синдрома нет. Функция тазовых органов не нарушена. Учитывая скудную информацию о состоянии больной до поступления в клинику, было высказано несколько версий о причинах тромбоцитопении и нарастающей слабости, снижения мышечной силы. В связи с этим, пациентке проводились исследования, направленные на исключение заболеваний системы кроветворения (неоднократно общий анализ крови, миелограмма), аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит/полимиозит, антифосфолипидный синдром), инфекционных заболеваний, включая вирусные инфекции. Наличие системного заболевания аутоиммунной природы было наиболее вероятной в первое время наблюдения за больной, учитывая тромбоцитопению и слабость, развившуюся спустя короткое время после обнаружения снижения уровня тромбоцитов. При этом рабочим диагнозом оставалась иммунная тромбоцитопения, впервые выявленная, основываясь на повторных результатах общего анализа крови со снижением количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием других очевидных иницирующих и/или лежащих в основе причин тромбоцитопении [36].

В общем анализе крови от 19.12.2018: Hb — 160 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель крови (ЦП) — 1,0, лейкоциты — 8,4 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 3 мм/ч, миелоциты — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 84%, моноциты — 2%, лимфоциты — 11%, гематокрит — 43%, тромбоциты — 136 г/л, ретикулоциты — 0,9%. В биохимических анализах от 19.12.2018: общий билирубин — 15,47 моль/л (прямой — 3,86, непрямой — 11,61 моль/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 21 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 34 Ед/л, общий белок — 75,0 г/л, мочевины — 8,32 ммоль/л, креатинин — 89,64 мкмоль/л, ревматоидный фактор — 9,49 U/мл, С-реактивный белок (СРБ) — 1,3 мг/л, K^+ — 4,3 ммоль/л, Na^+ — 138 ммоль/л, Cl^- — 97 ммоль/л, Ca^{2+} ион. — 1,23 ммоль/л. В общем анализе мочи от 19.12.2018: реакция кислая, белка нет, глюкозы нет, эритроциты — 1 в препарате, лейкоциты — 2-4 в п/з, эпителий плоский — небольшое кол-во, эпителий переходный — 0-3 в п/зр. Помимо этого, при анализе гликемического профиля зарегистрирована гипергликемия (10.01.2019г.: глюкоза крови натощак 8:00 — 5,9 ммоль/л, 12:00 — 9,3 ммоль/л, 16:00 — 14,08 ммоль/л; 15.01.2019г.: глюкоза крови натощак — 6,2 ммоль/л; 18.01.2019г. — 6,45 ммоль/л; 23.01.2019г. — 6,3 ммоль/л). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — 6,6%. Лактатдегидрогеназа — 696 Ед/л (референсные значения 135-214 Ед/л), КФК — 5,5 Ед/л (<167 Ед/л).

Выполнена стерильная пункция. В миелограмме: костный мозг клеточный, встречались единичные фигуры митоза и отмечалась очаговость кроветворения в эритроидном ростке, мегакариоцитарный росток сохранен. Профиль антинуклеарных антител от 20.12.18: антинуклеарные антитела не обнаружены. Антитела к двухцепочечной ДНК (dsDNA), антинуклеарные антитела (анти-Sm, Scl-70, Jo-1, PCNA, к нуклеосомам, к гистонам, к рибосомальным белкам) не обнаружены. Антитела к кардиолипину IgG — 3,2 Ед/мл, IgM — 1,6 Ед/мл, антикоагулянты волчаночного типа (скрининг) — отрицательный (CO=0,98). Антитела к ВИЧ, вирусным гепатитам, к вирусу простого герпеса I и II типов (IgM) и цитомегаловирусу (IgM) к не обнаружены.

Больная осмотрена эндокринологом, выставлен диагноз стероид-индуцированный сахарный диабет. На догоспитальном этапе у пациентки, со слов больной, уровень гликемии был в пределах нормы, хотя документальных данных, подтверждающих эугликемию, не предоставлено.

При выполнении ЭНМГ обследования признаков поражения нервного и синаптического уровня выявлено не было (параметры М-ответа и сенсорного потенциала периферических нервов нижних конечностей в пределах нормы; декремент/инкремент М-ответа не получен). Результаты игольчатой ЭНМГ свидетельствовали в пользу миогенного поражения: в мышцах перонеальной группы зарегистрирова-

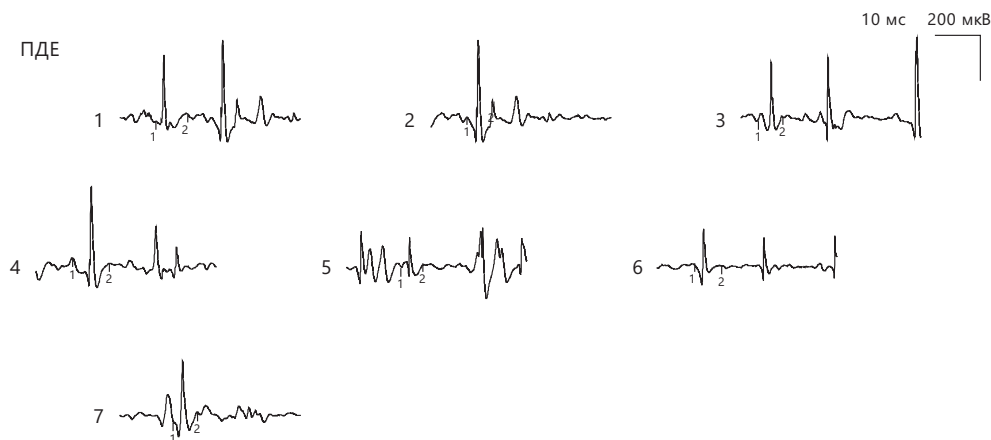


Рисунок 1. Количественная электронейромиография
Figure 1. Quantitative electroneuromyography

лев./left, Tibialis anterior, Peroneus, L4 L5 s1

Примечание: ПДЕ — потенциал двигательной единицы.

Note: MUP — motor unit action potential.

Описание. Иллюстрация миогенной перестройки потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по данным игольчатой электронейромиографии, где отмечается снижение длительности и амплитуды потенциалов у наблюдаемой пациентки

Description. The illustration of myogenic restructuring of motor unit potentials (MUP) according to data of needle electroneuromyography indicating decrease in duration and amplitude of potentials in the observed patient

на спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляции (+++), в состоянии минимального сокращения отмечено уменьшение длительности ПДЕ на 36,6% с патологическим снижением амплитуды ПДЕ на 52%. В мышцах медиальной группы бедра зафиксирована фибрилляторная (спонтанная) активность (+++), при дозированном сокращении мышцы регистрировалось уменьшение длительности ПДЕ на 47,9%, при патологическом снижении амплитуды ПДЕ на 56,1% (Рис. 1).

Наличие у пациентки запоров и болезненной дефекации при дообследовании (осмотр хирурга, фиброколоноскопии) было объяснено наличием копростазов, связанного с длительным неконтролируемым использованием стероидов, приведшим к парезу мускулатуры кишечника. На фоне проведения симптоматической терапии (диета, микроклизмы) отмечалось улучшение моторики кишечника.

Пациентке был установлен диагноз «Впервые диагностированная первичная иммунная тромбоцитопения; осложнения: стероидная миопатия, стероид-индуцированный сахарный диабет, гипотония кишечника с копростазом; сопутствующий: гипертоническая болезнь II стадии, степень АГ 2, риск 2 (средний)».

Одновременно с обследованием больной проводилось постепенное снижение дозы МП (по 4 мг в 3 дня) под контролем уровня тромбоцитов крови. Помимо этого, были назначены калия оротат, кальций и витамин D, анаболический препарат в инъекционной форме нандролон деканоат, антигипертензивная терапия (рамиприл, бисопролол), ингибитор протонной помпы (омепразол). Пациентке проводились лечебная гимнастика, упражнения лечебной физкультуры.

Состояние больной постепенно улучшалось, а при восстановлении стула и стабилизации режима питания больная быстро пошла на поправку. Наточной дозе МП 8 мг отмечалось резкое снижение количества тромбоцитов (до $39 \times 10^9/\text{л}$) без признаков геморрагического синдрома. Было принято решение о дальнейшем снижении дозировки ГК при ежедневном контроле общего анализа крови. Однако в дальнейшем количество тромбоцитов стало постепенно увеличиваться: 04.02. — $85 \times 10^9/\text{л}$, 06.02. — $97 \times 10^9/\text{л}$ и 07.02.2019 — $155 \times 10^9/\text{л}$. Глюкоза крови натощак — 5,6 ммоль/л, АД — 138/90 мм рт.ст. на обеих руках. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии со следующими рекомендациями: контроль уровня тромбоцитов; при снижении уровня тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома — сосудостроительная терапия; при снижении уровня тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагического синдрома — внутривенный иммуноглобулин (терапия первой линии); терапия второй линии — спленэктомия; ромиплостим, элтромбопаг; терапия третьей линии — ритуксимаб, иммуносупрессивные средства [37].

Обсуждение и заключение

Описанный выше случай интересен в нескольких аспектах. Несмотря на то, что назначенный по поводу тромбоцитопении МП не относится к фторированным ГК, его назначение в дозе 88 мг/сут и менее (при снижении дозировки) привело к клинически выраженной стероидной миопатии. В литературе имеются описания ГК-индуцированной миопатии

как осложнения терапии МП [16]. Описывается случай развития острой миопатии после перорального приёма МП в течение двух дней: 24 мг в первый день терапии и 20 мг — во второй. Лечение было прекращено из-за появившихся миалгий и выраженной сонливости [38]. Приводится даже случай развития стероидной миопатии после однократной дозы преднизолона (40 мг), назначенного по поводу обострения хронического обструктивного заболевания легких [39]. В нашем случае первые проявления миопатии (мышечная слабость) начали беспокоить пациентку спустя неделю терапии МП. На основании анализа собственных данных и результатов литературного поиска ранних проявлений стероидной миопатии (менее 14 дней) [40] можно сделать вывод, что терапия ГК любой длительности, включая одиночные дозы в течение одного дня и возможно даже нескольких часов, может привести к острой миопатии, обусловленной ГК.

В вопросе верификации диагноза мы считаем, что мышечные симптомы были связаны с назначением ГК. Хотя при поступлении в клинику обсуждались версии вторичной иммунной тромбоцитопении, как синдрома при системном заболевании соединительной ткани [41], однако отсутствие каких-либо дополнительных проявлений, наряду с отрицательными анализами иммунологического исследования, ставило под сомнение вторичную природу тромбоцитопении. И главное, начало миопатии совпало с инициацией ГК терапии, а полное исчезновение жалоб со стороны мышечной системы пришлось на время отмены ГК и последовавшего лечения. При обсуждении причины появления мышечных симптомов с учётом длительной терапии МП мы допускали и гипокалиемию, как нередкое осложнение лечения ГК [42]. Однако нормальный уровень калия в период максимальной выраженности мышечной слабости исключил гипокалиемию из числа обсуждаемых причин.

Таким образом, приведенный случай ещё раз демонстрирует характерное осложнение терапии ГК в виде стероидной миопатии. В таких случаях, постановка точного диагноза требует повышенного внимания врача общей практики, терапевта, гематолога и ревматолога. Необходимо проводить тщательное изучение анамнеза заболевания и обследование, способное объективно оценить функциональное состояние мышечной системы для обоснованного и своевременного изменения тактики ведения пациентов, первым шагом которой является отмена ГК и, при необходимости, перевод на иную иммуносупрессивную терапию.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): генерация идеи и общей подачи случая, ведение больного, окончательное утверждение рукописи

Игнатенко Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): интеграция авторского состава, окончательное редактирование и утверждение рукописи

Тарадин Г.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): сбор и анализ литературных данных, написание обзорной части и заключения рукописи

Канишева И.В.: сбор и анализ клиничко-лабораторных данных больной, написание обзорной части, клинических данных и результатов исследований

Шаймурзин М.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>): проведение и оформление результатов электромиографического исследования, участие в написание рукописи

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): generation of the idea and general manuscript presentation, case management, the final approval of the manuscript

Ignatenko G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>): integration of the author team, the final editing and approval of the manuscript

Taradin G.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>): search and analysis of literature data, writing of the review part and the conclusion

Kanisheva I.V.: collection and an analysis of clinical and laboratory data, writing of the review, clinical data and results of investigations

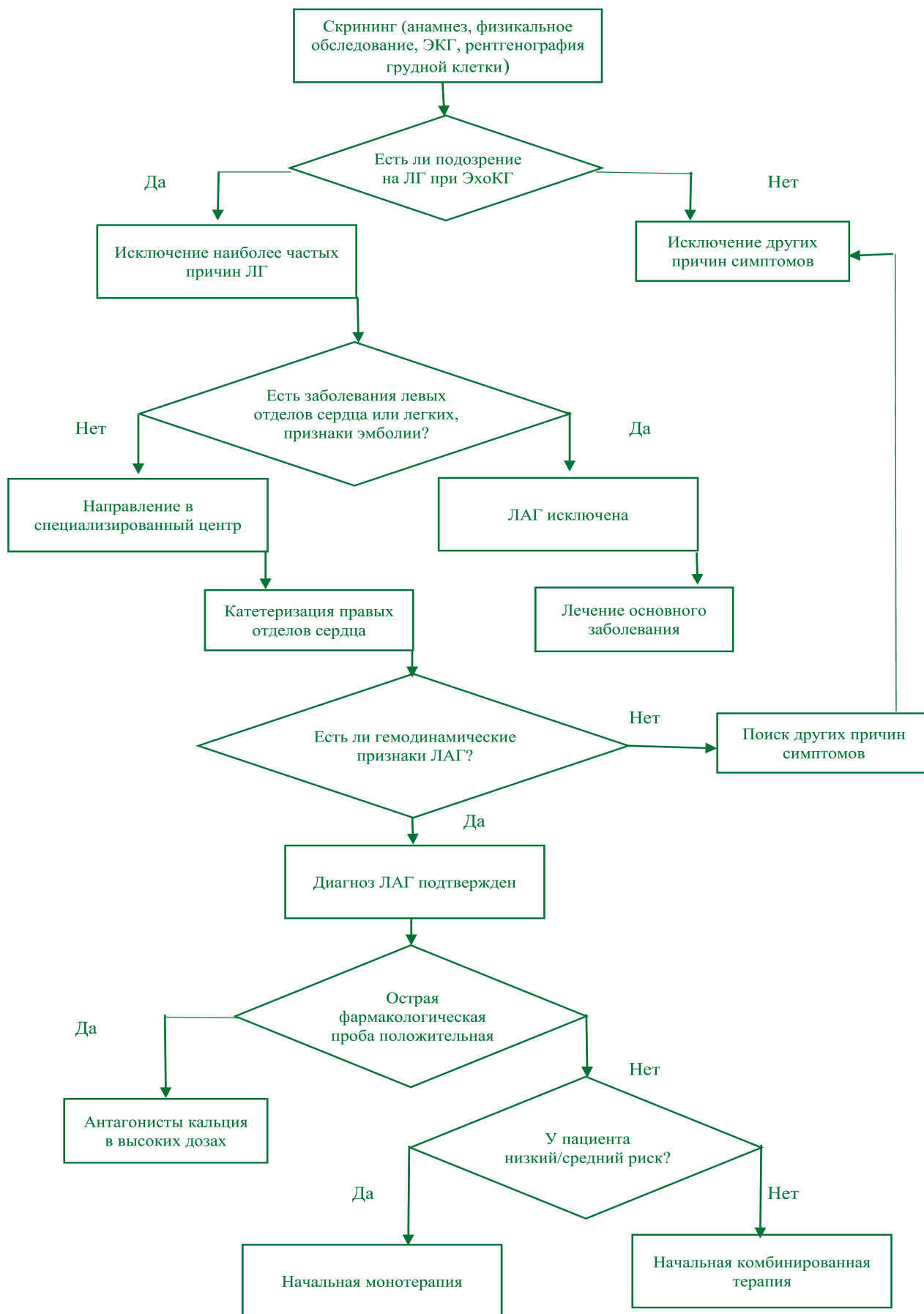
Shajmurzin M.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-6851>): performing and data design of electromyographic investigation, participation in the manuscript writing

Список литературы/ References:

1. Cushing H. The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestation. *J Neurosurg.* 1932; 21(4): 318–47. doi: 10.3171/jns.1964.21.4.0318.
2. Pivonello R., Isidori A.M., De Martino M.C., et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(7): 611–29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
3. Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17(5): 913–6. doi: 10.4103/2230-8210.117215.
4. Owczarek J., Jasińska M., Orszulak-Michalak D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep.* 2005; 57(1): 23–34. PMID: 15849374.
5. Schakman O, Kalista S., Barbé C., et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(10): 2163–72. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.036.
6. Kostyo J.L., Redmond A.F. Role of protein synthesis in the inhibitory action of adrenal steroid hormones on amino acid transport by muscle. *Endocrinology.* 1966; 79(3): 531–40. doi: 10.1210/endo-79-3-531.
7. Liu Z., Li G., Kimball S.R., et al. Glucocorticoids modulate amino acid-induced translation initiation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287(2): E275–81. doi: 10.1152/ajpendo.00457.
8. Hasselgren P.O. Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(3): 201–5. doi: 10.1097/00075197-199905000-00002.
9. Tiao G., Fagan J., Roegner V., et al. Energyubiquitin-dependent muscle proteolysis during sepsis in rats is

- regulated by glucocorticoids. *JCI Insight*. 1996; 97(2): 339–48. doi: 10.1172/JCI118421.
10. Bodine S.C., Latres E., Baumhueter S., et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*. 2001; 294(5547): 1704–8. doi: 10.1126/science.1065874.
 11. Mitch W.E., Goldberg A.L. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New Engl J Med*. 1996; 335(25): 1897–905. doi: 10.1056/NEJM199612193352507.
 12. Combaret L., Adegoke O.A., Bedard N., et al. USP19 is a ubiquitin-specific protease regulated in rat skeletal muscle during catabolic states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288(4): E693–700. doi: 10.1152/ajpendo.00281.2004.
 13. Sacheck J.M., Ohtsuka A., McLary S.C., et al. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(4): E591–601. doi: 10.1152/ajpendo.00073.2004.
 14. Yamamoto D., Maki T., Herningtyas E.H., et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve*. 2010; 41(6): 819–27. doi: 10.1002/mus.21621.
 15. Wang X.H., Zhang L., Mitch W.E., et al. Caspase-3 cleaves specific 19 S proteasome subunits in skeletal muscle stimulating proteasome activity. *J Biol Chem*. 2010; 285(28): 21249–57. doi: 10.1074/jbc.M109.041707.
 16. Büyükcım F., Calık M., Erkan M.K., et al. Hypokalemia and muscle paralysis after low-dose methylprednisolone. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(5): 573.e1–2. doi: 10.1016/j.ajem.2010.05.00.
 17. Fournier M., Huang Z.S., Li H., et al. Insulin-like growth factor-I prevents corticosteroid-induced diaphragm muscle atrophy in emphysematous hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285(1): R34–43. doi: 10.1152/ajpregu.00177.2002.
 18. Shimizu N., Yoshikawa N., Ito N., et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 2011; 13(2): 170–82. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.001.
 19. Pereira R.M., Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(1): 41–4. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025.
 20. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 10(2): 60–64. PMID: 23250613. Polunina A.G., Isaev F.V., Demyanova M.A. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 10(2): 60–64 [In Russian].
 21. Miller M.L. Glucocorticoid-induced myopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(5): 913–6. doi: 10.4103/2230-8210.117215.
 22. Minetto M.A., Rainoldi A., Jabre J.F. The clinical use of macro and surface electromyography in diagnosis and follow-up of endocrine and drug-induced myopathies. *J. Endocrinol. Invest*. 2007; 30(9): 791–6. doi: 10.1007/BF03350820.
 23. Minetto M.A., D'Angelo V., Arvat E., et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018; 60(2): 219–23. doi: 10.1007/s12020-017-1472-5.
 24. Maffiuletti N.A. Assessment of hip and knee muscle function in orthopaedic practice and research. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2010; 92(1): 220–9. doi: 10.2106/JBJS.I.00305.
 25. Bohannon R.W. Measuring knee extensor muscle strength. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2001; 80(1): 13–8. doi: 10.1097/00002060-200101000-00004.
 26. Baudry S., Lanfranco F., Merletti R., et al. Effects of short-term dexamethasone administration on corticospinal excitability. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46(4): 695–701. doi: 10.1249/MSS.0000000000000162.
 27. Khaleeli A.A., Edwards R.H., Gohil K., et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983; 18(2): 155–66. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.
 28. Lovitt S., Marden F.A., Gundogdu B., et al. MRI in myopathy. *Neurol. Clin*. 2004; 22(3): 509–538. doi: 10.1016/j.ncl.2004.03.008.
 29. Zoico E., Corzato F., Bambace C., et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2013; 57(3): 411–6. doi: 10.1016/j.archger.2013.06.001.
 30. Lee K., Shin Y., Huh J., et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol*. 2019; 20(2): 205–17. doi: 10.3348/kjr.2018.0479.
 31. Cartwright M.S., Demar S., Griffin L.P., et al. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve*. 2013; 47(4): 515–21. doi: 10.1002/mus.23621.
 32. Arts I.M., Pillen S., Schelhaas H.J., et al. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010; 41(1): 32–41. doi: 10.1002/mus.21458.
 33. Atkinson R.A., Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., et al. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2010; 65(11): 1215–9. doi: 10.1093/gerona/g1q118.
 34. Minetto M.A., Caresio C., Menapace T., et al. Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. *PM&R*. 2016; 8(5): 453–62. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.09.014.
 35. Minetto M.A., Caresio C., Salvi M., et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(7): 757–68. doi: 10.1007/s40618-018-0979-9.
 36. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2): 168–86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
 37. Witkowski M., Witkowska M., Robak T. Autoimmune thrombocytopenia: Current treatment options in adults with a focus on novel drugs. *Eur J Haematol*. 2019; 103(6): 531–41. doi: 10.1111/ejh.13319.
 38. Khan M.A., Larson E. Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5: 82. doi: 10.1186/1752-1947-5-82.
 39. Kumar S. Steroid-induced myopathy following a single oral dose of prednisolone. *Neurol India*. 2003; 51(4): 554–6. PMID: 14742950.
 40. Haran M., Schattner A., Kozak N., et al. Acute steroid myopathy: a highly overlooked entity. *QJM*. 2018; 111(5): 307–11. doi: 10.1093/qjmed/hcy031.
 41. Liu Y., Chen S., Sun Y., et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5565. doi: 10.1097/MD.0000000000005565.
 42. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33(4): 289–94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006.

Алгоритм ведения пациента с подозрением на легочную гипертензию



Клинические рекомендации «Легочная гипертензия» (утв. Минздравом России)

Дата сохранения: 23.07.2020 (<http://www.consultant.ru/>)