

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

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 6



III Московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

■ 1-2 / 12 / 2022



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

Уважаемые друзья!

**Столичная ассоциация врачей-нефрологов
приглашает вас на III Московский объединенный съезд нефрологов,
который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года.
Место проведения съезда - здание Правительства Москвы
(ул.Новый арбат, д. 36).**

Традиционно в научной программе съезда – обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др. специальностей.

Руководитель проекта Котенко Олег Николаевич, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.

**Организаторы мероприятия обеспечили возможность
очного и онлайн-присутствия на мероприятии.**

**Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи,
пройдет на сайте www.imfd.ru.**

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

**Организационно-технические вопросы,
дополнительная информация, пригласительные билеты и др.**

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>



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» (Астана, Казахстан)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)
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)
Заугольникова 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 (Минск, Беларусь)
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)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 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, ДНР)
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)
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 185
 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 185
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

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

Подписано в печать 03.11.2022 года
 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 «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-6

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

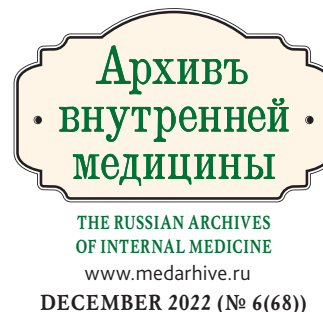
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
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)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — 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, DPR)
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)
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, Dr. 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)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, 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

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 03.11.2022
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 «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-6

СОДЕРЖАНИЕ

Обзорные статьи

Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин
Канальцевый аппарат почек — научное и прикладное значение 405

*А.М. Алиева, В.А. Кисляков, К.В. Воронкова, Е.В. Резник,
Р.А. Аракелян, М.Н. Сарыев, Р.К. Валиев, А.М. Рахаев,
Э.Т. Гасанова, М.Р. Калова, И.Г. Никитин*
Интерлейкин-1 — биологический маркер при сердечной недостаточности 422

*К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, Ж.А. Муркамилова,
В.В. Фомин, И.О. Кудайбергенова, Ф.А. Юсупов*
Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета: в фокусе MODY-диабет 430

*В.В. Лялина, И.А. Борщенко, С.В. Борисовская,
Э.А. Скрипниченко, Р.В. Биняковский, В.Д. Соломин,
В.В. Тришина, И.Г. Никитин*
Острый остеопоротический перелом позвоночника. Часть 2. Дифференциальная
диагностика по данным визуализирующих методов. Консервативное и хирургическое
лечение 438

Оригинальные статьи

А.А. Калугин, А.А. Степченко, М.А. Степченко
Взаимосвязь фенотипа окислительного метаболизма и акцентуации свойств
темперамента с приверженностью к терапии у пациентов с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью 450

И.А. Самкова, В.Н. Ларина, С.Е. Козырев, Н.К. Рунихина
Взаимосвязь риска падений с особенностями когнитивной функции и эмоционального
статуса (страха падений) у лиц старшего возраста 459

А.К. Овсянникова, М.В. Дудина, Ю.А. Долинская, О.Д. Рымар
Характеристики вариабельности глюкозы у пациентов с GCK-MODY 467

Разбор клинических случаев

А.Ю. Черников, С.А. Кабанова, А.В. Дьяков
Клинический случай генерализованного саркоидоза с преимущественным поражением
спинного мозга 473

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin*
Kidney Tubules — Scientific and Applied Value 405
- A.M. Alieva, V.A. Kislyakov, K.V. Voronkova, E.V. Reznik,
R.A. Arakelyan, M.N. Saryev, R.K. Valiev, A.M. Rakhaev,
E.T. Hasanova, M.R. Kalova, I.G. Nikitin*
Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure 422
- K.A. Aitbaev, I.T. Murkamilov, Zh.A. Murkamilova,
V.V. Fomin, I.O. Kudaibergenova, F.A. Yusupov*
Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes 430
- V.V. Lyalina, I.A. Borshenko, S.V. Borisovskaya,
E.A. Skripnichenko, R.V. Binyakovskiy, V.D. Solomin,
V.V. Trishina, I.G. Nikitin*
Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 2. Differential Diagnostics According to the Data
of Imaging Methods. Conservative and Surgical Treatment 438

ORIGINAL ARTICLE

- A.A. Kalugin, A.A. Stepchenko, M.A. Stepchenko*
Relationship of Clinical Picture, Phenotype of Oxidative Metabolism, Accentuation of
Temperament Properties and Compliance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease 450
- I.A. Samkova, V.N. Larina, S.E. Kozyrev, N.K. Runihina*
The Relationship of the Risk of Falls with the Features of Cognitive Function and Emotional
Status (Fear of Falls) in Older People 459
- A.K. Ovsyannikova, M.V. Dudina, Yu.A. Dolinskaya, O.D. Rymar*
Characteristics of Glycemic Variability in Patients with GCK-MODY 467

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- A.Y. Chernikov, S.A. Kabanova, A.V. Dyakov*
A Clinical Case of Generalized Sarcoidosis with a Predominant Lesion of the Spinal Cord 473

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

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

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2022):

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

**Е.С. Левицкая*, М.М. Батюшин**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

КАНАЛЬЦЕВЫЙ АППАРАТ ПОЧЕК — НАУЧНОЕ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

E.S. Levitskaya*, M.M. Batiushin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Dis-eases № 2, Rostov-on-Don, Russia

Kidney Tubules — Scientific and Applied Value

Резюме

В настоящее время существует высокий научный интерес к изучению особенностей структуры и функций канальцев почек. Актуальность темы обусловлена потенциальной возможностью выявления разнообразных маркеров нарушения функции канальцев и использования их для ранней диагностики не только тубулопатий, но и гломерулярных нарушений. В клинической практике маркеры канальцевой дисфункции используются недостаточно. В статье представлены сведения об анатомо-функциональных особенностях проксимального и дистального отделов канальцевого аппарата, изложены высокоорганизованные механизмы межмолекулярного взаимодействия, представлены основные биологически активные вещества, изменение концентрации которых является следствием повреждения канальцев. Представленная рукопись является продуктом глубокого анализа и систематизации имеющихся данных в российских и зарубежных информационно-аналитических порталах.

Ключевые слова: структура и функция канальцев почек, маркеры канальцевой дисфункции

Благодарности

Заведующей патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения «Областная клиническая больница № 2» города Ростова-на-Дону врачу высшей квалификационной категории Синельник Елене Александровне за помощь, оказанную в консультировании по вопросам патоморфологии

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 18.01.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М. КАНАЛЬЦЕВЫЙ АППАРАТ ПОЧЕК — НАУЧНОЕ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 405-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421. EDN: DJGJGQ

Abstract

Currently, there is a high scientific interest in studying the features of the structure and functions of the tubules of the kidneys. The relevance of the topic is due to the potential possibility of identifying various markers of tubular dysfunction and using them for early diagnosis of not only tubulopathies, but also glomerular disorders. In clinical practice, markers of tubular dysfunction are used insufficiently. The article presents information about the anatomical and functional features of the proximal and distal parts of the tubular apparatus, outlines highly organized mechanisms of intermolecular interaction, presents the main biologically active substances, the change in the concentration of which is a consequence of damage to the tubules. The presented manuscript is the product of a deep analysis and systematization of the available data in Russian and foreign information and analytical portals.

Key words: structure and function of renal tubules, markers of tubular dysfunction

*Контакты: Екатерина Сергеевна Левицкая, e-mail: es.med@mai.ru

*Contacts: Ekaterina S. Levitskaya, e-mail: es.med@mai.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>

Acknowledgment

The head of the pathological and anatomical department of the state budgetary institution "Regional Clinical Hospital No. 2" of the city of Rostov-on-Don, the doctor of the highest qualification category Sinel'nik Elena Aleksandrovna for her help in consulting on pathomorphology.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.01.2022

Accepted for publication on 29.06.2022

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M. Kidney Tubules — Scientific and Applied Value. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 405-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421. EDN: DJGJGQ

БАВ — биологически активное вещество, ИЛ-18, ИЛ-6 — интерлейкин-18 и 6, ОПП — острое повреждение почек, ПОА — переносчик органических анионов, ПОК — переносчик органических катионов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, IGFBP7 — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7, FABP (L-FABP) — белок, связывающий жирные кислоты печени, HNF1 β — ядерный фактор гепатоцитов-1 β , KIM-1 — молекула-1 повреждения почек, MMP2, MMP9 — матричные металлопротеиназы 2 и 9, MRP2/ABCC2 (multidrug resistance protein 2) — белок множественной лекарственной резистентности 2, NAG — D-глюкозаминидаза, NGAL — липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов, NHE1 — изоформа натрий-водородного обменника 1, TIMP-2 — тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, α -GST — α -глутатион-S-трансферазы, β_2 -МГ — β_2 -микроглобулин, π -GST — π -глутатион-S-трансферазы

Введение

Изучение патологии почек вызывает большой интерес не только для нефрологической практики, но и медицины в целом. Высокая актуальность обусловлена, прежде всего, функциями, выполняемыми почками, и взаимодействием с сердцем, сосудами, головным мозгом, желудочно-кишечным трактом, эндокринной системой. Высокая морфологическая организация почек обуславливает упорядоченное функционирование в норме, в то время как патологическое влияние экзогенного и/или эндогенного характера приводит к нарушению структуры и функции почек с формированием «порочного» круга — почки/созависимый орган. Одной из главных функций почек является поддержание баланса внутри- и внеклеточной жидкости в ответ на изменения внешних и внутренних стимулов. С помощью функций выделения, метаболизма и инкреции почки осуществляют регуляцию деятельности органов и систем [1]. Именно поэтому, при патологии почек инициируется развитие континуумов с созависимыми органами, а следовательно, возрастает риск коморбидных патологий. Наиболее часто, вследствие функционального или органического повреждения почки, развивается нарушение функционирования клубочков и канальцев.

Маркеры нарушения фильтрации хорошо изучены и используются в большей степени с целью верификации хронических процессов первичной или вторичной патологии почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) указывает на гломерулярное повреждение вследствие функционального (обратимого) или структурного (необратимого) ремоделирования. Важно подчеркнуть, что канальцевый эпителий обладает высокой степенью регенерации, с восстановлением структуры [2, 3]. Так, известно, что около 70 тысяч эпителиальных клеток канальцевого эпителия выводится с мочой за 1 час, а в течение дня — около 1,5 миллионов клеток [4]. Несмотря

на высокие регенеративные способности, клетки почечных канальцев являются высоко уязвимыми для повреждающих агентов — протеинурия, токсины, метаболические нарушения [5]. При длительном, персистирующем влиянии триггерного фактора, т.е. при снижении процессов регенерации, или врожденной неполноценности канальцевого аппарата развивается необратимая структурная перестройка канальцев. Предполагается, что повреждение канальцевого и гломерулярного аппарата является единым механизмом — континуумом процесса болезни [6]. Вследствие гломерулопатий или тубулопатий первично поражаются клубочки или канальцы, а при прогрессировании заболевания в патологический процесс вовлекаются остальные части нефрона [7]. Примером данному утверждению является повышенный риск развития хронической болезни почек у пациентов с острым повреждением почек (ОПП) [8, 9].

Маркеры канальцевой дисфункции широко используются в клинической практике. Традиционно принято считать, что нарушение функции канальцев — это процесс, характеризующий течение ОПП любой этиологии или врожденной тубулопатии. В последнее время наблюдается рост тубулопатий [10, 11] и смертности от ОПП [12, 13]. Диагностическая значимость маркеров канальцевой дисфункции при тубулопатиях патогенетически обоснована. Предполагается, что при ХБП патологические изменения в канальцах предшествуют клубочковым [14], и являются определяющими в прогнозе течения болезни [15]. Подтверждением этому служат многочисленные примеры — гипертрофия канальцев при ХБП [16], особенно при диабетической нефропатии [17, 18], врожденных гломерулопатиях [19], инволютивном снижении массы нефронов [20]. В связи с этим возникает основа для проведения новых исследований, целью которых является анализ патофизиологических механизмов повреждения канальцев, как показателей раннего повреждения нефрона.

Особенности строения и механизмы функционирования канальцевого аппарата

Главной функцией канальцев почек является поддержание гомеостаза организма — баланса водно-солевого статуса, необходимого для функционирования клеток органов и систем, кислотно-щелочного равновесия [21]. Осуществление данной функции возможно благодаря строению канальцевого аппарата нефрона. Особенности строения эпителиальных клеток почечных канальцев позволяют выполнить главную функцию — транспортную (обмен веществ в канальцах — реабсорбция, секреция, выделение). Большая часть эпителия проксимальных канальцев представляет простой кубических эпителий [22]. Отличием эпителия проксимальных канальцев от дистального является наличие микроворсинок (щеточной каймы), которые увеличивают поверхность для контакта с ультрафильтратом клубочков, тонких, длинных митохондрий на базальном полюсе и многочисленных везикул, участвующих в транспорте 60-80 % ультрафильтрата [22, 23]. Данное строение проксимального канальца позволяет выполнить следующие функции — реабсорбция микроэлементов, электролитов и минералов, 60-80 % реабсорбции натрия и воды [24]. Более того, известно, что канальцы почек состоят по меньшей мере из 16 типов эпителиальных клеток, каждый из которых выполняет свои функции [25]. В 1988 году Комиссия по изучению почек и международный союз физиологических наук (Renal Commission of the International Union of Physiologic Sciences) предложили выделять не типы эпителиальных клеток, а определять сегменты почечных канальцев и, соответственно, выполняемые ими функции. Ранжирование на сегменты проксимального почечного канальца было выполнено на основании топографических и анатомических характеристик. Данная классификация позволила изучить механизмы последовательной работы почечных канальцев в норме и при патологии и использовать ее при морфологическом описании нефробиоптата. Принято деление проксимального канальца на три сегмента — S1, S2, S3. Причем, сегменты S1 и S2 считаются извитым проксимальным канальцем, S3 — поздним проксимальным канальцем. Главным недостатком данной классификации является отсутствие четких границ перехода одного сегмента в другой. Сегмент S2 находится в корковом веществе, S3 — в медулярном, а S1 является оставшейся частью проксимального канальца. Кроме того, установлено, что помимо общих функций проксимального канальца, сегмент S2 секретирует органические анионы и катионы, в отличие от сегментов S1 и S3 [24].

В статье Carney E.F. (2019) сообщается, что ультраструктура различных сегментов проксимальных канальцев имеет разный эндолизосомальный потенциал [26]. В работе на экспериментальной модели почки, в реальном времени автор продемонстрировала степень и возможность поглощения флуоресцентных

лигандов в различных участках проксимального канальца. Показано, что в сегменте S1 происходит поглощение лизоцима, альбумина и декстрана с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, а в сегменте S2 — только декстрана. Автор указывает на высокую значимость проведенного исследования, как дальнейшую перспективу в определении «мишени» в дифференцированной диагностике и лечении, а также необходимость в продолжении научных исследований по установлению механизмов работы различных эпителиальных клеток проксимальных канальцев.

Дистальный каналец почки начинается от плотного пятна до собирательной системы нефрона и включает 2 основных отдела — дистальный извитой и соединительный канальцы. Существует также деление дистального канальца на ранний и поздний соответственно выполняемой ими функции [27].

Дистальные канальцы имеют упорядоченную структуру эпителиальных клеток, но вблизи соединительных канальцев эпителий приобретает гетерогенность и перемежается с интеркалированными клетками, отвечающими за регулирование кислотно-щелочного баланса. Эпителиальные клетки в цитозоле содержат большое количество митохондрий, а ядра клеток в большей степени располагаются на апикальной поверхности в базолатеральной мембране, имеющей глубокие складки [27]. Наличие большого количества митохондрий в клетках дистальных канальцев (самая большая плотность в клетках почек) свидетельствует о выполняемой энергозатратной функции дистальных канальцев — транспорта электролитов, таких как реабсорбция натрия, секреция калия, поддержание баланса магния и кальция. На всем протяжении дистальных канальцев имеются каналы и ко-транспортёры для активного переноса электролитов, а также рецепторы, чувствительные к минералокортикоидам. Схематическое изображение проксимального и дистального канальцев представлено на рисунке 1.

Важно отметить, что эпителиальные клетки канальцев имеют полярность и связываются друг с другом межклеточными комплексами. Благодаря полярности клеток формируется разделение плазматической мембраны на две области, различающиеся качественно по составу белков, липидов и наличием на апикальной поверхности сенсорной органеллы — первичной (неподвижной) реснички. Вклад ресничек в выполнение нормальных функций канальцевым эпителием высок, поскольку с помощью данной органеллы контролируются, прежде всего, сигнальные пути, необходимые для опосредованной связи с белками-партнерами, микроэлементами и минералами для физиологического транспорта веществ в межклеточном пространстве [28]. Молекулы сигнальных путей и рецепторы расположены внутри реснички и отделены от цитоплазматической мембраны. Более того, реснички канальцевого эпителия участвуют в регуляции процессов пролиферации, регенерации и клеточного апоптоза, что имеет большое значение для канальцевого аппарата [28, 29]. Обзор литературы позволил установить, что патология первичной реснички

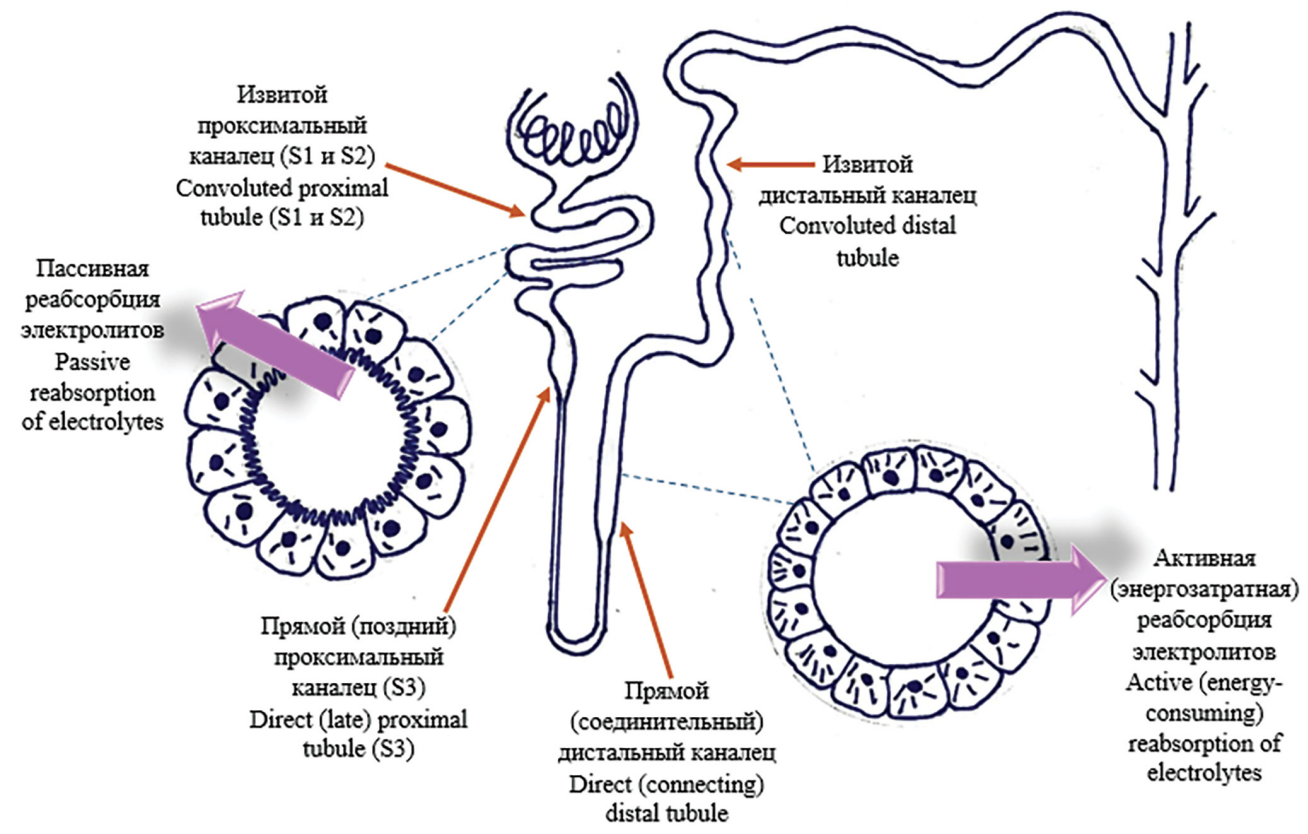


Рисунок 1. Схематическое изображение системы проксимального и дистального канальцев нефрона.
Figure 1. Schematic representation of the system of proximal and distal tubules of the nephron

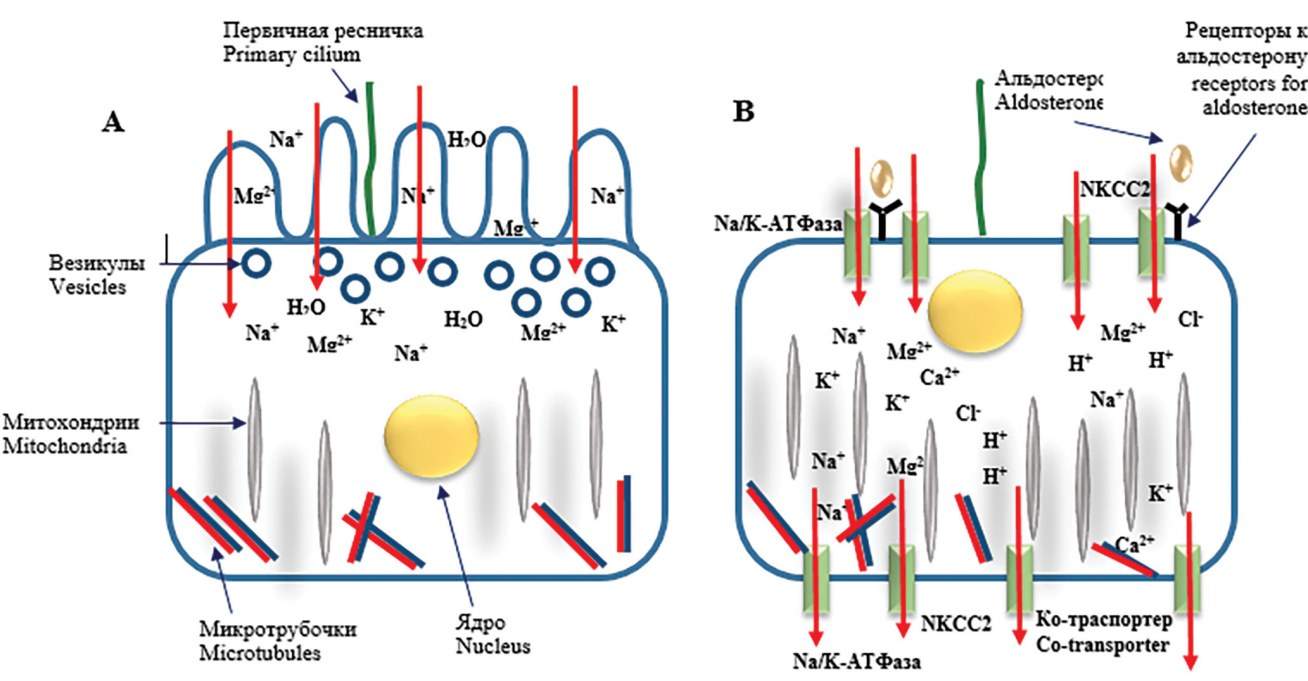


Рисунок 2. Схематическое изображение строения эпителиальной клетки проксимального (А) и дистального (В) канальцев
Figure 2. Schematic representation of the structure of the epithelial cell of the proximal (A) and distal (B) tubules

клетки чаще всего связана с развитием кист в почках (самостоятельные или в комплексе заболеваний), как правило врожденного характера — синдром Барде-Бидля, синдром Меккеля-Грубера, синдром Жубера, синдром Сеньора-Лёкена, ауtosомно-доминантный и ауtosомно-рецессивный поликистоз почек [30].

Внутри эпителиальных клеток находятся микро-трубочки, которые определяют важное значение в поддержании цитоскелета, формы и подвижности клеток [31]. Микро-трубочки состоят из гетеродимеров α - и β -тубулинов. Важно отметить, что при некоторых патологиях почек микро-трубочки выступают в качестве посредника, приводящего к ацетилированию и модификации эпителиальных клеток. Предполагается, что патология микро-трубочек может являться причиной развития каскада механизмов, которые обуславливают повреждения канальцевого аппарата, а в последующем, и гломерулы [32]. Схематичное изображение строения эпителиальной клетки проксимального и дистального канальцев представлено на рисунке 2.

Важно отметить, что патология почек не ограничивается одним видом клеток, а может быть вызвана как повреждением эпителиальных клеток, так и эндотелиальных, мезенхимальных, иммунных [33].

Таким образом, высокая организация строения канальцев почек позволяет выполнять последовательный ряд механизмов, отвечающих за постоянство внутри- и внеклеточного баланса, необходимых для эффективной работы органов и систем.

Особенности молекулярных взаимодействий в работе канальцев почек

Скоординированная работа канальцев почек важна для поддержания постоянства состава плазмы крови. В зависимости от эндогенных и/или экзогенных колебаний стимулов, поддержание гомеостаза жидкостей организма формируется многими факторами. Возникает вопрос, с помощью каких механизмов в канальцевом эпителии создаются стимулы, корректирующие плазменный гомеостаз? Данные механизмы до конца не изучены, но известны базовые процессы и явления, способствующие регуляции гомеостаза: особенности строения эпителиальных клеток, состояние рецепторного аппарата, молекулярный пул взаимодействий, формирующих сигнальные пути, и другие ренальные и экстраренальные стимулы.

С помощью молекул-транспортёров в проксимальном канальце формируется клиренс токсических веществ, главным образом уремических токсинов, комплексов белок/вещество, которые проникают через гломерулярный фильтр, лекарственных метаболитов. Таким образом понятно, что в проксимальном канальце начинается специализированная «сортировка» веществ реабсорбируемых и экскретируемых, которые попали в канальцы после клубочковой фильтрации. Целостность структуры канальцев и нормальный последовательный механизм транспортных веществ

позволяют выполнять эффективный клиренс гломерулярного фильтрата и формировать баланс гомеостаза крови.

Межмолекулярные комплексы трансмембранных белков между эпителиальными клетками создают плотные или «рыхлые» контакты, дополняя цитоскелет клеток, контактируют с белковыми соединениями соседних клеток и с цитоплазматическими белками [29]. Важно также отметить, что эпителий проксимальных канальцев способен реабсорбировать вещества параклеточно и трансцеллюлярно, в то время как дистальный каналец, за счет плотности контактов эпителиальных клеток, выполняет транспорт веществ в первую очередь трансцеллюлярно. Наличие трансмембранных комплексов формирует апикальную полярность клеток и межклеточный поток веществ с мочой. Белками, создающими межмолекулярные взаимодействия, являются кадгерин [29, 33], катенины, нектин, афадин, окклюдины, соединительные молекулы адгезии и клаудины [32]. Данные белки определяют эпителиальный фенотип клетки. Существуют различные подтипы кадгеринов в почках. В частности, мембранозная или цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина и β -катенина наблюдается в дистальных отделах канальцев, а N-кадгерин — в проксимальных [34]. Комплексы кадгерин/катенин и нектин/афадин прикреплены к актиновому цитоскелету и микро-трубочкам клетки [33]. Формирование комплексов происходит за счет Ca^{2+} -опосредованного механизма.

Клаудины являются базисной частью плотных контактов эпителиальных клеток канальцев. Они располагаются вдоль латеральной мембраны одной клетки, соединяясь с аналогичной молекулой другой клетки. Их главной ролью является формирование «пор» (барьеров) для прохождения ионов малого диаметра [35], а также участие в сигнальных путях молекулярных взаимодействий [33]. Существует несколько изоформ клаудинов. Считается, что место экспрессии конкретного клаудина определяет функцию клетки и особенности ее проницаемости. Клаудины экспрессируются в разных частях нефрона — канальцах, клубочках, подоцитах. Изоформами клаудина являются 2-4, 7, 8, 10a, 10b, 14 изоформы [35].

Следует обратить внимание также на вещества, необходимые для формирования связей клетка/внеклеточный матрикс — интегрины. Большую часть в структуре трансмембранных рецепторов на поверхности клеток составляют интегрины. В первую очередь интегрины рассматриваются как адгезивные молекулы, но они также являются сигнальными центрами в передаче процессов клеточного метаболизма, поскольку определяют чувствительность клетки к конкретному микроокружению [33].

Ранее уже указывалось на роль микро-трубочек в патогенезе развития патологии канальцевого аппарата. Необходимо отметить, что CAMSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3) принимает участие в правильной ориентации микро-трубочек внутри эпителиальной клетки канальцев [36]. CAMSAP3 относится к семейству белков,

регулируемый кальмодулином и спектрином, главной функцией которого является связывание отрицательно заряженных полюсов эпителиальной клетки канальца.

Важным аспектом межмолекулярных взаимодействий для реализации функции канальцев является изучение работы рецепторного аппарата для транспортировки молекул фильтрата. Физиология рецепторного аппарата прямо или косвенно влияющего на функции канальцев остается предметом изучения до настоящего времени. Выделяют 3 вида рецепторов — механические, химические и физические, т.е. согласно их активации при действии конкретного стимула. Механические рецепторы канальцев являются наиболее изученными и представляют собой экспрессию рецепторного аппарата на поверхности клеток при изменении плотности фильтрата, его скорости, т.е. реализация теории «сдвига». Рецепторный аппарат, активизирующийся от химических факторов (состава фильтрата — глюкозурия, нарушение КЩС), физических факторов (изменение температуры фильтрата и окружающей среды).

Нормальная структура рецепторов канальцев почки обуславливает параклеточную и интрацеллюлярную диффузию веществ, а нарушение их работы может быть ассоциировано с развитием заболеваний или несовместимых с жизнью состояний. Так, опытным путем на лабораторных животных было показано, что генетическое удаление TRPM6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Member 6) канала было связано с гибелью эмбриона у лабораторных крыс, в связи с нарушением транспорта ионов магния [37]. Или, например, генетический дефект TRPM6 у людей приводит к выраженной гипомagneмии и вторичной гиперкальциемии. TRP (Transient Receptor Potential) или каналы транзитного рецепторного потенциала являются транспортным путем через трудно проницаемую плазматическую мембрану эпителиальной клетки, которые активируются в ответ на изменения окружающей среды. TRP можно разделить на 7 подсемейств, в свою очередь классифицируемых еще на ряд классов соответственно белковой структуре и выполняемой функции. TRP представлены не только в канальцах, но и в клубочке, подоцитах. Важно отметить, что контроль экспрессии TRPM6, располагающегося в канальцевом эпителии, осуществляют ряд эндокринных факторов, в первую очередь, инсулин, эстроген, фактор роста эпидермиса. При проведении противоопухолевой терапии цетуксимабом, частым является появление гипомagneмии, что объясняется ингибированием базолатеральных рецепторов фактора роста эпидермиса, которые необходимы для реализации функции TRPM6 [37]. Более того, кроме эндокринных факторов, на экспрессию рецепторного канала влияют другие системы. Примером физиологического контроля функции TRPM6 является баланс магния при соблюдении диеты — в результате низкого поступления магния с пищей происходит активизация каналов, увеличивая при этом реабсорбцию магния, а при избыточной магниевой

диете — уменьшение экспрессии [37]. Данный пример подчеркивает высокую значимость канальцевой функции на органном и системном уровнях.

Важными, с клинической и научной точки зрения, представляются и сами рецепторы в глобальном выполнении функции канальцев. Известно, что белки крови в малом количестве достигают ультрафильтрата благодаря гломерулярному фильтру. Те белковые молекулы, которые транспортируются через клубочек, подвергаются реабсорбции путем рецепторного взаимодействия (лиганд-ассоциированные связи). В проксимальном канальцевом эпителии имеются эндоцитарные рецепторы, представленные кубилином и мегалином — белковые структуры, связывающие молекулы для их дальнейшей транспортировки. Мегалин (или аутоантиген при нефрите Хеймона) принадлежит к классу липопротеидов и находится на апикальных поверхностях эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Кубилин представляет собой рецептор (гликозилированный внеклеточный белок) внутреннего фактора витамина B12, изначально признанный как тератогенный фактор при экспериментальных работах на крысах. Генетически сниженная экспрессия кубилина приводит к наследственной мегалобластной анемии (синдрома Имерслунда-Грасбека, селективная мальабсорбция витамина B12 с протеинурией). Кубилин также находится в проксимальных отделах канальцев, на апикальной поверхности. Мегалин и кубилин могут создавать комплексы между собой, реализуя рецепторный механизм.

Существуют также другие формы рецепторов, регулирующих диффузию ионов интрацеллюлярно. Изоформа натрий-водородного обменника 1 (NHE1) представляет собой белок, экспрессируемый плазматической мембраной эпителиальной клетки канальцев. NHE1 играет центральную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза — баланса ионов натрия и водорода [38]. Кроме того, цитозольный хвост NHE1 принимает участие в формировании цитоскелета эндотелиальной клетки канальцев, адаптирует клетку к изменяющимся условиям с помощью сигнальных NHE1-зависимых белков, оптимизирует процессы клеточного апоптоза путем изменения pH клетки, а также является частью сигнальных путей, обеспечивающих функцию эпителиальных клеток канальцев [38].

CIC-5 (Chloride ion channel) представляет собой белок, локализующийся в апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных канальцев и интеркалированных клеток собирательных трубок. Главной функцией CIC-5 является интрацеллюлярный хлоро-водородный обмен, а также он участвует в закислении эндосом. Генетическая мутация CIC-5 приводит к врожденной аномалии — болезни Дента (X-сцепленная патология канальцев почек) [38].

Существует еще ряд белков, которые формируют комплексы с мегалином для осуществления функции рецепторного аппарата. В данном разделе описаны основные компоненты и механизмы, необходимые для реализации функции канальцев.

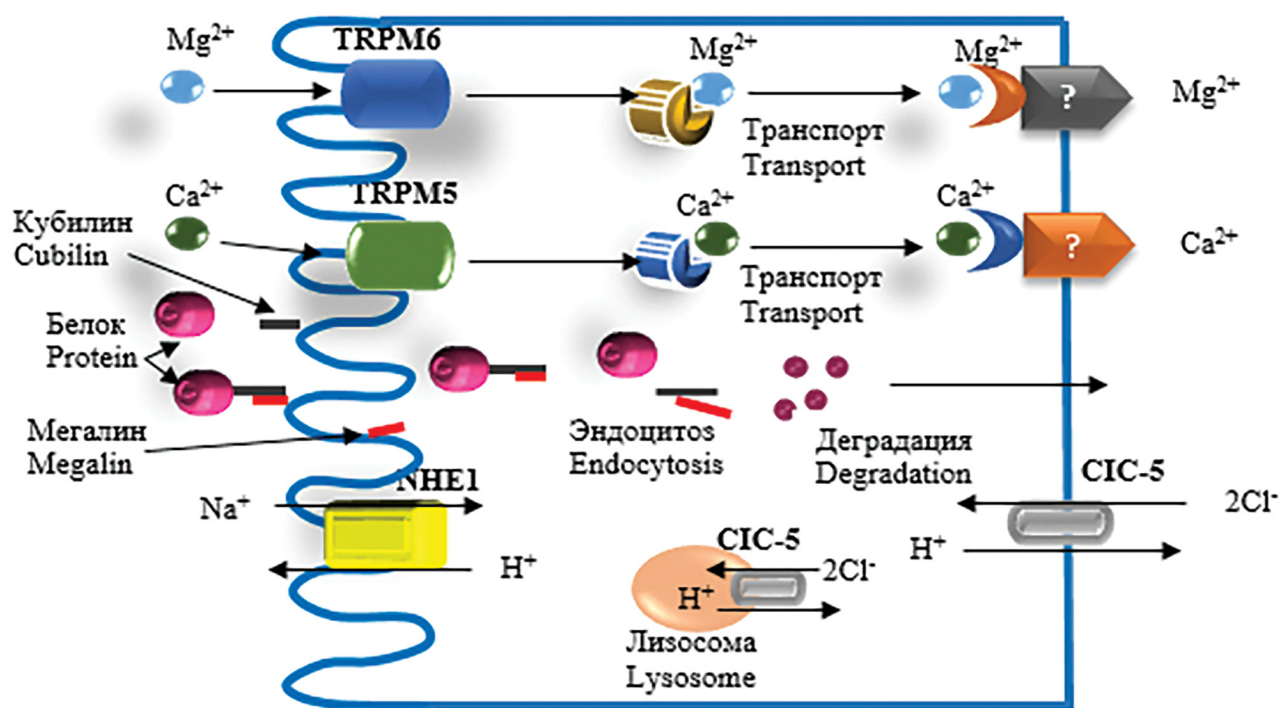


Рисунок 3. Схема действия основных интрацеллюлярных транспортеров в эпителиальной клетке проксимального канальца

Примечание/Note: TRPM6 — Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Member, NHE1 — Na-H exchanger 1, CIC-5 — chloride ion channel

Figure 3. Scheme of action of the main intracellular transporters in the epithelial cell of the proximal tubule

Схематичное изображение межмолекулярного взаимодействия в канальцевом эпителии представлено на рисунке 3.

Также важно отметить особенности транспорта молекул в разных частях канальцевого аппарата. Транспорт катионов и анионов происходит в базолатеральной и апикальной частях канальцевого эпителия проксимального канальца с помощью молекул-переносчиков — переносчиков органических анионов (ПОА) и переносчиков органических катионов (ПОК). По структуре переносчики имеют схожую структуру — состоят из 12 альфа-спиральных трансмембранных доменов, включают не меньше одного внутриклеточного домена и большую внеклеточную гликозилированную петлю. ПОА и ПОК имеют подклассы в зависимости от особенностей структуры и функции. Транспорт в базолатеральной части не требует гидролиза АТФ, а реализуется посредством К-Na-АТФазы. Посредником обмена на анион в комплексе ПОА является внутриклеточный α -кетоглутарат дикарбоновой кислоты, которая связывается с ПОА, освобождая анион. На апикальной поверхности клеток процесс анионного транспорта является энергозатратным и реализуется посредством захвата транспортными молекулами [белок множественной лекарственной резистентности 2 (multidrug resistance protein 2 (MRP2/ABCC2)] АТФ, образуя комплекс с анионом [39]. Транспорт катионов осуществляется посредством других транспорт-

ных ассоциаций — МАТЕ-транспортеров (multidrug and toxin extrusion), которые относятся к семейству SLC-транспортеров (solute carrier). В настоящее время известно несколько типов МАТЕ-транспортеров (МАТЕ1, МАТЕ2 и МАТЕ2-К. МАТЕ1), среди которых наибольшую тропность по отношению к канальцевому эпителию имеет МАТЕ2-К и в меньшей степени — МАТЕ2. Главной функцией МАТЕ-белков является транспорт катионов по принципу антипорта на апикальной стороне эпителиальной клетки, а также метаболитов лекарственных препаратов. Важно отметить, что МАТЕ образует комплекс с ПОК, находящихся в базолатеральной части, что позволяет осуществить транспорт большого спектра катионов [40].

Источники энергии для метаболизма в канальцах. Для того, чтобы выполнять сложные процессы гомеостаза в организме почкам требуется энергия. Установлено, что в большей части энергетические процессы в канальцах возможны благодаря АТФ, которая синтезируется преимущественно в митохондриях клеток проксимальных канальцев. Субстратом для образования АТФ является окисление жирных кислот и, в меньшей степени, глюкоза [41, 42]. Жирные кислоты поступают в клетки канальцев путем рецепторного транспорта (CD36 экспрессируются на цитоплазматических мембранах), а также в комплексе белков, связывающих жирные кислоты, и других транспортных белков [41, 42]. Для жирных кислот сложного

строения необходимым является связь с карнитином в виде карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 с его конвертацией в изоформы [42]. Также известен механизм пероксисомального окисления жирных кислот с выработкой ацетил-КоА и последующей трансформацией в АТФ [43].

Маркеры канальцевой дисфункции

Канальцевый эпителий — это не пассивная мишень для факторов повреждения. Эпителиальные клетки выполняют разные функции, среди которых наиболее значимыми являются способность продуцировать провоспалительные факторы — цитокины, хемокины, формировать рецепторные и сигнальные пути передачи сигнала и, как следствие, координировать различные биологические и патологические процессы. Нарушение функции канальцев обратимого или необратимого характера приводит к секреции биологически активных веществ и/или снижению канальцевой реабсорбции. В данном случае молекулы, в норме отсутствующие в моче, и/или повышение азотсодержащих оснований в крови являются маркерами острой или хронической канальцевой дисфункции, что используется в клинической практике.

Анализ литературы позволил определить ряд молекул, повышенная секреция которых появляется при повреждении канальцевого эпителия. Существуют биологически активные вещества (БАВ), вырабатываемые только (или преимущественно) эпителием канальцев. Разграничение данных веществ по принципу доминирующей секреции имеет высокую прикладную и научную значимость.

К БАВ, секретирующимся и экспрессирующимся только (преимущественно) в канальцевом эпителии, относятся уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла), молекула-1 повреждения почек (KIM-1, муциновый домен-1 Т-клеточного иммуноглобулина (TIM-1)). К данной группе также могут быть отнесены ферменты глутатион-S-трансферазы (α -GST, π -GST), поскольку они входят в состав цитоплазмы клеток канальцев.

К БАВ, секреция и экспрессия которых возникают или повышаются при повреждении канальцевого эпителия, но образующимся и в других клетках организма, относятся липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин-2, сидерокалин, 24p3), N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG), ядерный фактор гепатоцитов-1 β (HNF1 β , vHNF1, TCF2 и LF-B3), тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 [IGFBP7, mas25, простагландин-стимулирующий фактор (PSF), фактор адгезии опухоли (TAF) и ангиомодулин (AGM)], белок, связывающий жирные кислоты печени (FABP, L-FABP, FABP1), желатиназы (матричные металлопротеиназы — MMP2, MMP9), интерлейкин-18 (ИЛ-18).

Также выделяют ряд БАВ, которые только реабсорбируются в канальцах почек, а при патологии

канальцевого аппарата происходит их накопление в моче. К таким БАВ относятся β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ), цистатин С, интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Очевидно, что маркеры канальцевой функции чаще ассоциируются с острой патологией канальцевого аппарата, в частности, используются в диагностике ОПП. Однако, с расширением базы знаний об особенностях повреждения канальцев, в настоящее время проводится большое количество научных исследований, направленных на изучение маркеров канальцевого повреждения при хронической почечной патологии первичного или вторичного характера.

NGAL впервые был выделен из нейтрофилов, как вариант нормы его продукции в нейтрофилах. Биомаркер сохраняется до разрушения гранул зрелых нейтрофилов при инфекционно-воспалительных процессах [44]. Далее была установлена экспрессия NGAL из других типов клеток и выделены его основные функции в участии миграции, пролиферации, апоптоза и дифференцировке клеток [44, 45]. Дальнейшее изучение особенностей метаболизма и механизмов секреции NGAL позволило установить, что NGAL секретируется и экспрессируется клетками почечных канальцев, в большей степени в области восходящей части петли Генле и собирательных протоках в случае их повреждения [44].

NAG представляет собой фермент лизосом, который вырабатывается многими клетками. В почках NAG секретируется и экспрессируется в лизосомах проксимального канальца и может присутствовать в моче в небольшом количестве в норме [46]. Повышение концентрации NAG в моче позволяет судить о патологии канальцев. NAG, как маркер канальцевого повреждения, используется для диагностики ОПП, хронических заболеваний почек, а также имеются данные о его предикторной роли при сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарном диабете [47, 48].

KIM-1 является гликопротеиновым рецептором, экспрессия которого в проксимальном канальце наиболее выражена по сравнению с другими молекулами. Кроме того, KIM-1 соединяется с фосфотидилсерином для осуществления апоптоза [49, 50]. Функцию данного соединения в литературе называют «съесть меня», т.е. выполняется «маркировка» клеток для инициирования апоптоза. При патологии канальцевого аппарата таким образом реализуется не только апоптоз, но и удаление некротического материала клеток, окисленных липидов [51].

Уромодулин — одна из наиболее перспективных молекул для изучения нарушения функции канальцев и использования в клинической практике. Уромодулин секретируется в восходящей части петли Генле и дистальном канальце. Биологической ролью уромодулина является связывание оксалата кальция (снижение риска образования камней в почках), с фибриями *E. coli* (уменьшает риск инфекций мочевыводящих путей), регуляция гомеостаза путем связывания с ко-транспортёрами натрия (отмечается связь с развитием

сольчувствительной артериальной гипертензии) [52, 53], калия, хлора, контролирует функцию каналов магния, кальция в дистальном отделе канальцев [54]. Установлено, что уровень уромодулина в моче соответствует массе и функции канальцев и имеет положительную корреляцию с СКФ [54]. Известны мутации генов, кодирующих выделение и качество уромодулина, в результате чего развивается фиброз почек. В консенсусном отчете KDIGO аутосомно-доминантное заболевание почек, возникшее из-за мутации гена уромодулина, предполагалось назвать уромодулин-ассоциированная болезнь почек (UAKD). Ряд заболеваний, связанных со схожими изменениями в тубулоинтерстиции, но другой этиологии, принято выделять в группу аутосомно-доминантных тубулоинтерстициальных заболеваний почек (ADTKD) [55].

Ядерный фактор гепатоцитов-1 β (HNF1 β) является представителем семейства факторов транскрипции. Впервые HNF1 β был выделен в печени, однако большую значимость и доминирование по локализации секретирует в почках — во всех отделах канальцевого аппарата. HNF1 β имеет важное значение в период эмбриогенеза в нормальном развитии почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, мочеполовых путях [56]. В условиях нормального функционирования канальцевого аппарата и отсутствия мутации гена HNF1 β ядерный фактор гепатоцитов-1 β контролирует нормальный метаболизм в канальцах и транспорт растворенных веществ канальцевым эпителием [57]. Мутация генов HNF1 β наследуется по аутосомно-доминантному типу, в результате которой развиваются тубулоинтерстициальный фиброз, агенезия или гипоплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, гломеруло-кистозная болезнь [57].

β_2 -МГ представляет собой небольшой белок, который присутствует во всех ядродержащих клетках. Особенностью β_2 -МГ является практически полный метаболизм через почки, с реабсорбцией через канальцы [58]. В связи с этим при повышении β_2 -МГ в сыворотке вследствие внепочечных причин, концентрация в моче также повышается. Клиническое применение β_2 -МГ имеет значение при развитии амилоидоза почек при гемодиализе, миеломной болезни, раке почки, опухолях внепочечного происхождения, вторичных нефропатиях, сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных артерий, перемежающаяся хромота и др.) [59-61]. Также β_2 -микроглобулинурия появляется при аутоиммунных заболеваниях, инфекционно-воспалительных процессах [60].

Цистатин С — низкомолекулярный белок, который содержится во всех клетках организма, полностью фильтруется через клубочки и реабсорбируется в проксимальных канальцах. Цистатин С связан со многими биологическими процессами в организме, поскольку участвует в активации белков-предшественников, белковом обмене, апоптозе [62, 63]. Поскольку метаболизм цистатина С происходит в почках, признано его высокое прогностическое значение в нефрологической практике: цистатин С — показатель

гломерулярной функции и канальцевой дисфункции при ОПП [62]. Более того, в 2012 году KDIGO было предложено использовать уровень сывороточного цистатина С, как единственного показателя почечной функции, так и при сочетании с креатинином сыворотки крови, в расчетных формулах для определения СКФ при ХБП [64]. Рекомендацией к использованию в клинической практике является формула CKD-EPI, основанная на уровне креатинина и формула CKD-EPI, основанная на уровнях цистатина С и креатинина сыворотки.

Тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7), экспрессируются в канальцах почек при повреждении канальцевого эпителия [65]. IGFBP7 секретируется и экспрессируется в клетках проксимальных и дистальных канальцев, тогда как TIMP-2 — только в дистальных канальцах. Функциями данных БАВ являются участие во многих биологических процессах в организме, в том числе в апоптозе, клеточном старении, клеточном цикле, воспалении, канальцевой регенерации [66]. Оба БАВ являются белковыми структурами, признанными маркерами раннего развития ОПП. TIMP-2 является ингибитором металлопротеиназ. Матричные металлопротеиназы являются одними из факторов, вызывающих нарушение структуры почек (клубочков, канальцев, сосудов) посредством деградации матрикса [67]. TIMP-2 препятствует данному процессу, поскольку ингибирует металлопротеиназы и принимает участие в остановке клеточного цикла в фазе G 1, которое считается ключевым компонентом в прогрессировании ОПП [67]. IGFBP7 также принимает участие в остановке клеточного цикла. IGFBP7 является членом суперсемейства IGFBP и принимает участие в нормальном росте, дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток, а также является связующим звеном в сигнальных путях, передавая информацию рецепторам, белкам, протеазам [68].

Белок, связывающий жирные кислоты печени (FABP), или известный под названием L-FABP, FABP1 представляет собой белок, включающий в свой состав жирные кислоты. FABP преимущественно экспрессируется в гепатоцитах, а также во многих клетках — энтероцитах, клетках проксимальных канальцев, альвеолоцитах [69]. L-FABP фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах. Повреждение канальцевого эпителия происходит вследствие чрезмерной реабсорбции L-FABP, содержащего жирные кислоты [70]. Также возможны и иные факторы повреждения (артериальная гипертензия, ишемия канальцев, инфекции, токсическое воздействие) при повышенной экспрессии гена, контролирующего L-FABP, который быстро накапливается в моче и используется в качестве маркера повреждения канальцевого эпителия [71]. L-FABP, как и другие члены семейства FABP, в настоящий момент активно изучаются с целью определения их значимости в нефрологической практике, а также уточнения особенностей метаболизма и локализации экспрессии в канальцах почек. Белок,

связывающий жирные кислоты 2 (FABP2, I-FABP), экспрессируется в энтероцитах, но в настоящее время показано, что увеличение экспрессии концентрации FABP коррелирует с прогрессированием хронической болезни почек при диабетической нефропатии [71].

Желатиназы (матричные металлопротеиназы — MMP2, MMP9) относятся к нейтральным протеиназам, обладающим возможностью разрушать и изменять структуру внеклеточного матрикса за счет деградации белков [72]. Данная функция является положительной, т.к. снижает процесс фиброобразования и препятствует развитию и прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Однако, установлены и другие свойства MMP2 и MMP9, которые оказывают повреждающее действие на почечный тубулоинтерстиций. Установлено, что MMP принимают участие в миграции клеток, адгезии между клетками и внеклеточным матриксом, активации эпителиально-мезенхимального перехода, реализуют активность факторов роста и высвобождение цитокинов, в том числе TGFβ — мощного фактора фиброза и ремоделирования тканей [71]. Важно отметить, что одним из механизмов развития канальцевого повреждения при гломерулопатиях является активация MMP9 при чрезмерной реабсорбции альбумина в проксимальных канальцах. Матричные металлопротеиназы могут являться маркерами как острого, так и хронического повреждения канальцев [72].

α-GST, π-GST представляют собой изоформы глутатиона-S-трансферазы, обнаруживаемые в организме человека, а именно, в проксимальных и дистальных канальцах соответственно [73]. Исходя из их локализации очевидно, что данные изоформы появляются в моче при нарушении целостности

клеток канальцевого эпителия. В виду этого α-GST, π-GST являются ранними маркерами ОПП, значимость которых подтверждена многими исследованиями [74]. В тоже время персистирующая травма низкой интенсивности канальцевого эпителия также сопровождается высвобождением α-GST, π-GST в мочу. Установлено предикторное значение данных ферментов при диабетической нефропатии, гломерулонефрите, нефропатии, связанной с ожирением, гломерулопатиях [73].

ИЛ-18 представляет собой цитокин, который имеет важную роль в ответе Т-хелперов 1-го и 2-го типа. Кроме того, экспрессия ИЛ-18 приводит к активации других цитокинов, ответственных за инициацию и поддержания воспаления — TNF-α и ИЛ-1β. ИЛ-18 экспрессируется эпителиальными клетками канальцев в большинстве случаев, а также дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами, базофилами, кератиноцитами, хондроцитами, синовиальными фибробластами, клетками коры надпочечников, остеобластами [75]. ИЛ-18 является участником сигнальных путей, направленных, главным образом, на провоспалительный ответ [76]. Важно отметить, что в основе многих острых и хронических заболеваний лежит воспалительный процесс, а ИЛ-18 имеет в нем ключевую роль. ИЛ-18 для совершения действия необходим специфический рецептор и белок, связывающий ИЛ-18 [76]. В качестве маркера канальцевого повреждения ИЛ-18 используется при воспалительных заболеваниях почек любой этиологии, включая ОПП, аутоиммунных патологиях (первичный и вторичный гломерулонефрит), метаболических нарушениях (диабетическая нефропатия), обструктивных заболеваниях почек [75].

Таблица 1. Характеристика маркеров функции канальцев почек

Маркер	Место продукции	Механизм в канальцах	Значения в норме	Виды патологических состояний
KIM-1	Эпителий проксимальных канальцев	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малых количествах	Моча — 0-2200 пг/мл [79] Кровь — не определяется в норме	ОПП, ХСН Имеются данные о прогностической роли KIM-1 при ХБП
α-GST	Фермент локализован в основном в проксимальном канальце	Экспрессия, выведение	Моча — 2,7-7,6 нг /мг/креатинин мочи [80] Кровь — не определяется в норме	ОПП, диабетическая нефропатия, метаболическая нефропатия иного генеза, гломерулонефрит
π-GST	Фермент локализован в основном в дистальном канальце		Моча — 4,1-13 нг /мг/креатинин мочи [80] Кровь — не определяется в норме	
NGAL	NGAL секретируется в нейтрофилах, при повреждении почек секретируется и экспрессируется клетками почечных канальцев, в большей степени в области восходящей части петли Генле и собирательных протоках	При повреждении канальцев — секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция. При отсутствии повреждения канальцев — реабсорбция	Суточная моча — 17,1-29,7 нг/мл и 21,5 — 32,9 нг/г креатинин (мужчины) 52,2-75,7 нг/мл, 80,3-99,4 нг/г креатинин (женщины) [81] Кровь — 43,0-86,3 мкг/л (мужчины), 38,2-88,9 мкг/л (женщины) [82]	ОПП, ХБП любого генеза

Таблица 1. (Окончание)

Маркер	Место продукции	Механизм в канальцах	Значения в норме	Виды патологических состояний
NAG	Секретируется во многих клетках. В почках — в лизосомах проксимального канальца.	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 1,6 — 5,8 Ед/г креатинина [83], 19,8-22,2 Ед/л (мужчины), 16,5-20,5 Ед/л (женщины) [84] Кровь — 270-495 Ед/л [85]	ОПП, ХБП, вторичные тубулопатии — АГ, ХСН, СД
HNF1β	Секреция во всех отделах канальцевого аппарата, печени, желчных протоках, тимусе, поджелудочной железе, половых путях, легких и кишечнике	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Нет данных	Тубулоинтерстициальный фиброз, агенезия или гипоплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, гломеруло-кистозная болезнь, гиперурикемия, подагра, СД, пороки развития половых путей, гиперпаратиреоз
TIMP-2	Секреция в дистальных канальцах при повреждении почек. Обнаруживается во всех клетках тканей	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 188-244 пмоль/л [86] Кровь — 109-253 нг/мл [87]	ОПП, имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
IGFBP7	Секреция в проксимальных и дистальных канальцах при повреждении почек. Обнаруживается во всех клетках тканей	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 2,60-4,09 нг/мл [88] Кровь — нет данных	ОПП, имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
L-FABP	Секреция в клетках проксимальных канальцев, гепатоцитах, а также во многих других клетках — энтероцитах, альвеолоцитах	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 0,3-8,4 мкг/г креатинина [89] Кровь — нет данных	ОПП любой этиологии, включая ишемический генез, некроз канальцев. Имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
MMP2	Секреция мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев на сверхнизком уровне. Возрастает при повреждении канальцев	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малом количестве в норме	Моча — не определяется в норме Кровь — 475 до 798 нг/мл [90]	ОПП, ХБП любой этиологии, включая рак почки (карцинома). Любое заболевание почек, характеризующееся формированием фиброза
MMP9			Моча и кровь — не определяется в норме [90]	
ИЛ-18	Секреция эпителиальными клетками в проксимальных канальцах, дистальном извитом канальце, соединительных трубочках и собирательных канальцах при повреждении, моноцитами, макрофагами	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — не определяется в норме (может быть обнаружен в сверхнизких концентрациях) [91] Кровь — менее 70 пг/мл [92]	ОПП, ишемическая болезнь почек, гломерулонефрит, в т.ч. волчаночный, диабетическая и обструктивная нефропатия
β ₂ -МГ	Во всех ядросодержащих клетках, кроме эритроцитов	Реабсорбируется в проксимальных канальцах	Моча — в следовых количествах (не более 0,1 % от всего содержания в организме) Кровь — до 0,32 мг/л [93]	Инфекционно-воспалительные, аутоиммунные заболевания любой этиологии, амилоидоз при гемодиализе, рак почки, вторичные нефропатии, миеломная болезнь
Цистатин С	Синтезируется всеми ядросодержащими клетками, 100% фильтруется клубочками	Реабсорбируется в проксимальных канальцах	Моча — не определяется в норме Кровь — 0,50–0,96 мг/л (у мужчин), 0,57–0,96 мг/л (у женщин) [94]	ОПП, перспектива использования — риск прогрессирования тубулопатий любого генеза
ИЛ-6	Синтезируется во многих иммунокомпетентных клетках. В ткани почек ИЛ-6 экспрессируется подоцитами, мезенгиальными, эндотелиальными клетками	Реабсорбируется в канальцах	Моча — не определяется в норме Кровь — 1-2 пг/мл [95]	ОПП любого генеза, первичные и вторичные гломерулопатии, вторичные нефропатии
Уромодулин	Секреция и экспрессия в толстой восходящей части петли Генле	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малых количествах	Моча — 0,2 до 49,9 мкг/мл [96] Кровь — не определяется в норме	ОПП, аутосомно-доминантные тубулоинтерстициальные заболевания почек (уромодулин-ассоциированная болезнь почек), тубулопатии любого генеза

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, ОПП — острое повреждение почек, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Table 1. Characterization of renal tubular function markers

Marker	Place of production	Mechanism in the tubules	Values of normal indicators	Types of pathological conditions
KIM-1	Epithelium of the proximal tubule	Secretion, expression, excretion, reabsorption in small amounts	Urine — 0-2200 pg/ml [79] Blood — not normal	AKI, CHF There is evidence for the predictive role of KIM-1 in CKD
α-GST	The enzyme is localized mainly in the proximal tubule	Expression, excretion	Urine — 2.7-7.6 ng/mg/urine creatinine [80] Blood — not normal	AKI, diabetic nephropathy, other metabolic nephropathy, glomerulonephritis
π-GST	The enzyme is localized mainly in the distal tubule		Urine — 4.1-13 ng/mg/urine creatinine [80] Blood — not normal	
NGAL	NGAL is secreted in neutrophils; in case of kidney damage, it is secreted and expressed by cells of the renal tubules, to a greater extent in the area of the ascending loop of Henle and collecting ducts	When damaged, secretion, expression, excretion, reabsorption. In the absence of damage to the tubules — reabsorption	Daily urine — 17.1-29.7 ng / ml and 21.5 — 32.9 ng / g / creatinine (men) 52.2-75.7 ng/ml, 80.3-99.4 ng/g/ creatinine (women) [81] Blood — 43.0-86.3 mcg / l (men), 38.2-88.9 µg/l (women) [82]	AKI, CKD of any origin
NAG	Secreted in many cells. In the kidneys — in the lysosomes of the proximal tubule.	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 1.6-5.8 U/g creatinine [83], 19.8-22.2 U/l (men), 16.5-20.5 U/l (women) [84] Blood — 270-495 U/l [85]	AKI, CKD, secondary tubulopathies — AH, CHF, DM
HNF1β	Secretion in all parts of the tubular apparatus, liver, bile ducts, thymus, pancreas, tracts, lungs and intestines	Secretion, expression, excretion, reabsorption	No data	Tubulointerstitial fibrosis, renal agenesis or hypoplasia, multicystic renal dysplasia, glomerulo-cystic disease, hyperuricemia, gout, diabetes mellitus, genital tract malformations, hyperparathyroidism
TIMP-2	Secretion in the distal tubules in renal injury. Found in all tissue cells	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 188-244 pmol/l [86] Blood — 109-253 ng/ml [87]	AKI, there is evidence to predict the risk of CKD progression
IGFBP7	Secretion in the proximal and distal tubules in case of kidney damage. Found in all tissue cells	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 2.60-4.09 ng/ml [88] Blood — no data	AKI, there is evidence to predict the risk of CKD progression
L-FABP	Secretion in the cells of the proximal tubules, hepatocytes, as well as in many other cells — enterocytes, alveolocytes	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 0.3-8.4 µg/g creatinine [89] Blood — no data	AKI of any etiology, including ischemic genesis, tubular necrosis. There is evidence to predict the risk of CKD progression
MMP2	Secretion of mesangial and epithelial cells of the tubules at an ultra-low level. Increases with damage to the tubules	Secretion, expression, excretion, reabsorption in a small amount is normal	Urine — not normal Blood — 475 to 798 ng/mL [90]	AKI, CKD of any etiology, including kidney cancer (carcinoma).
MMP9			Urine and blood — not normal [90]	Any kidney disease characterized by the formation of fibrosis
IL-18	Secretion by epithelial cells in the proximal tubules, distal convoluted tubule, connecting tubules and collecting tubules in case of damage, monocytes, macrophages	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Urine — not normally detected (may be detected in ultra-low concentrations) [91] Blood — less than 70 pg/ml [92]	AKI, ischemic kidney disease, glomerulonephritis, incl. lupus, diabetic and obstructive nephropathy
β ₂ -MG	In all nucleated cells, except for erythrocytes	Reabsorbed in proximal tubules	Urine — in trace amounts (no more than 0.1 % of the total content in the body) Blood — up to 0.32 mg/l [93]	Infectious-inflammatory, autoimmune diseases of any etiology, amyloidosis in hemodialysis, kidney cancer, secondary nephropathies, multiple myeloma
Cystatin C	Synthesized by all nucleated cells, 100 % filtered by glomeruli	Reabsorbed in proximal tubules	Urine — not normal Blood — 0.50–0.96 mg/l (in men), 0.57–0.96 mg/l (in women) [94]	AKI, the prospect of use — the risk of progression of tubulopathies of any genesis
IL-6	It is synthesized in many immunocompetent cells. In the kidney tissue, IL-6 is expressed by podocytes, mesangial, and endothelial cells.	Reabsorbed in the tubules	Urine — not normal Blood — 1-2 pg/ml [95]	AKI of any origin, primary and secondary glomerulopathies, secondary nephropathies
Uro-modulin	Secretion and expression in thick ascending loop of Henle	Secretion, expression, excretion, reabsorption in small amounts	Urine — 0.2 to 49.9 µg/mL [96] Blood — not normal	AKI, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (uro-modulo-associated kidney disease), tubulopathies of any genesis

Note: AH — arterial hypertension, IL — interleukin, AKI — acute kidney injury, DM — diabetes mellitus, CKD — chronic kidney disease, CHF — chronic heart failure

Таблица 2. Классификация патологии канальцевого аппарата
Table 2. Classification of the pathology of the tubular apparatus

№	Классификационный признак/ Classification sign
I	По этиологическому фактору/ According to the etiological factor: 1. Врожденные Congenital 2. Приобретенные Acquired
II	По топике патологического процесса/ According to the topic of the pathological process: 1. Патология проксимального канальца/Pathology of the proximal tubule 2. Патология дистального канальца/Pathology of the distal tubule 3. Патология петли Генле/Pathology of the loop of Genle 4. Патология собирательной трубки/Pathology of the collecting duct 5. Комбинированные формы/Combined forms
III	По реакции повреждения/According to the damage reaction: 1. Острая/Acute – С осложнениями/ With complications: ✓ В пределах нефрона/Within the nephron ✓ Системные/System ✓ С хронизацией процесса/With process timing – Без осложнений/Without complications 2. Хроническая/Chronic
IV	По обратимости патологического процесса/ According to the reversibility of the pathological process: 1. Обратимая патология канальцев/Reversible tubular pathology 2. Необратимая патология канальцев/Irreversible tubular pathology: А. Без трансформации/No transformation; Б. С трансформацией/With transformation: – аутофагия/autophagy – некроз/necrosis – эпителиально-мезенхимальный переход/epithelial-mesenchymal transition – атрофия/atrophy – кальциноз/calcification
V	По патологии цитоплазматических и внутриклеточных мембран эпителиальных клеток канальцев/ According to the pathology of cytoplasmic and intracellular membranes of tubular epithelial cells: 1. Патология канальцев токсического генеза/Pathology of tubules of toxic genesis 2. Патология канальцев метаболического генеза/Pathology of tubules of metabolic origin 3. Патология канальцев лекарственного генеза/Pathology of tubules of medicinal genesis 4. Патология гипертонического генеза/Pathology of hypertensive origin 5. Патология ишемического генеза/Pathology of ischemic genesis 6. Патология воспалительного генеза/Pathology of inflammatory genesis: – цитокиновые реакции/cytokine reactions – прямое влияние инфекционных (бактериальных, вирусных) фактов патогенности (ферменты, экзотоксины и т.д.)/direct influence of infectious (bacterial, viral) facts of pathogenicity (enzymes, exotoxins, etc.) – аутоиммунные реакции (аутоантигены, циркулирующие иммунные комплексы) / autoimmune reactions (autoantigens, circulating immune complexes)
VI	По характеристике пораженных структур эпителиальных клеток канальцев/ According to the characteristics of the affected structures of the epithelial cells of the tubules: 1. Мембранопатии/Membranopathy 2. Ко-транспортные повреждения/Co-transport damage 3. Рецепторные повреждения/Receptor damage – кубилина/cubilin – мегалина/megaline – натрий-водородного обменника (NHE1)/sodium-hydrogen exchanger (NHE1) – CIC-5 (Chloride ion channel — каналы ионов хлора)/Chloride ion channel (CIC-5) 4. Митохондриальные повреждения/Mitochondrial damage 5. Лизосомопатии/Lysosomopathies 6. Патология первичной реснички/Primary eyelash pathology; 7. Патология цитоскелета (микротрубочек)/Pathology of the cytoskeleton (microtubules)
VII	По патологии белков, формирующих межклеточные контакты/ According to the pathology of proteins that form intercellular contacts: 1. Клаудинов/Claudins 2. Интегринов/Integrins 3. CAVSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3 — кальмодулин-регулирующий спектрин-ассоциированный белок 3)/CAVSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3)

ИЛ-6 реабсорбируется канальцами почек, а содержится во многих иммунокомпетентных клетках. В ткани почек ИЛ-6 экспрессируется подоцитами, мезенгиальными, эндотелиальными клетками. ИЛ-6 является цитокином, обуславливающим провоспалительный, иммунный механизм, а также реакции немедленного ответа [77]. ИЛ-6 включен в ряд сигнальных путей как основной компонент, и имеет специфические рецепторы для взаимодействия с клетками органов мишеней, прежде всего, клетками канальцев, крови. Важными патологическими функциями ИЛ-6 является увеличение активности эпителиального натриевого канала, вследствие чего возрастает реабсорбция натрия в кровоток, что обуславливает повышение риска развития АГ, а также стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [78]. Прогностическую значимость ИЛ-6 может иметь при ОПП любого генеза, первичных и вторичных гломерулопатиях, вторичных нефропатиях.

Учитывая многообразие маркеров функционирования канальцев почек рациональным является обобщение представленного материала по их основным характеристикам (табл 1.)

При составлении представленной таблицы были использованы референсные значения маркеров функции канальцев, полученные из научно-исследовательских работ, проводимых с контролем показателей в когорте здоровых людей.

Вопросы классификации патологии канальцевого аппарата

В настоящее время нет единой классификации патологии канальцевого аппарата. Наиболее очевидной причиной отсутствия систематизации и структуризации тубулопатий является сложная высокоорганизованная структура канальцев и разнообразие процессов и механизмов, реализующих последовательную функцию канальцев. Необходимым является совместная работа специалистов разного профиля для формирования унифицированной классификации тубулопатий, которая будет использована в клинической практике и научных исследованиях.

Глубокий и детальный обзор литературы позволил нам выделить основные позиции, определяющие возможность классифицирования патологии канальцевого аппарата (Табл. 2).

Заключение

В представленном обзоре литературы демонстрируется высокая актуальность дальнейшего глубокого изучения особенностей высокоорганизованной структуры канальцевого аппарата и протекающих в них механизмов межмолекулярного взаимодействия. Имеющиеся клинические данные и патоморфологические результаты исследований позволяют судить о перспективности использования биомаркеров дисфункции канальцев в диагностике не только

острого повреждения почек или острой болезни почек, но и хронической болезни почек.

Важно отметить, что для единства терминологий, понимания патогенетических процессов, для диагностических и лечебных мероприятий необходимым является создание унифицированной классификации болезней канальцевого аппарата. Для решения данной задачи необходимо формирование рабочей группы, состоящей из специалистов различного профиля, главным образом, нефрологов, морфологов, генетиков. Помимо структурированности внедрение в клиническую практику классификации болезней канальцевого аппарата позволит определять тяжесть процесса, категорию риска, возможные осложнения и многие другие значимые оценки.

Вклад авторов:

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

Левицкая Е.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи
Батюшин М.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты 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

Levitskaya E.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript
Batiushin M.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

Список литературы/Referents:

1. Curthoys NP, Moe OW. Proximal Tubule Function and Response to Acidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(9): 1627-1638. doi: 10.2215/CJN.10391012.
2. Andrianova NV, Buyan MI, Zorova LD et al. Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells and Possible Niches for Renal Progenitors. Int J Mol Sci. 2019; 20(24): 6326. doi: 10.3390/ijms20246326.
3. Little MH, Kairath P. Does Renal Repair Recapitulate Kidney Development? JASN. 2017; 28 (1): 34-46. doi: 10.1681/ASN.2016070748.
4. Castrop H. The Role of Renal Interstitial Cells in Proximal Tubular Regeneration. Nephron 2019; 141: 265-272. doi: 10.1159/000496278.
5. Yoon YM, Go G, Yun CW et al. Knockdown of CK2α reduces P-cresol-induced fibrosis in human renal proximal tubule epithelial cells via the downregulation of profilin-1. Int J Med Sci. 2020; 17(17): 2850-2860. doi:10.7150/ijms.48429.

6. Chawla LS., Bellomo R, Bihorac A, on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 2017; 13: 241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
7. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(1): F145-F161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
8. Fortrie G, de Geus HRH., Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care*. 2019; 23: 24. doi: 10.1186/s13054-019-2314-z.
9. Pereira BJ, Barreto S, Gentil T et al. Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *J. Bras. Nefrol*. 2017; 39: 239-245. doi: 10.5935/0101-2800.20170041.
10. Gilbert RE. Proximal Tubulopathy: Prime Mover and Key Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2017; 66: 791-800. doi: 10.2337/db16-0796.
11. Chagnaca A, Zingermana B, Rozen-Zvia B et al. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019; 143: 38-42. doi: 10.1159/000499486.
12. Vallon V., Thomson, S.C. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16: 317-336. doi: 10.1038/s41581-020-0256-y.
13. Habib SL. Kidney atrophy vs hypertrophy in diabetes: which cells are involved? *Cell Cycle*. 2018; 17(14): 1683-1687. doi: 10.1080/15384101.2018.1496744.
14. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616.
15. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23(1): 19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
16. Amini S., Abbaspour H., Morovatdar N. et al. Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury after Congenital Heart Surgery: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*. 2017; 21(12): 847-851. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_459_16.
17. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2020; 66 (1): 82-90 doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.82.
18. Gómez BCJ, Na G-PH, Álvarez FO et al. Evolución De tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica. *Nefrologia*. 2021; 41: 182-190. doi:10.1016/j.nefro.2020.07.001.
19. Silver SA, Harel Z, McArthur E et al. Causes of Death after a Hospitalization with AKI. *JASN*. 2018; 29 (3): 1001-1010. doi: 10.1681/ASN.2017080882.
20. Wiersema R., Eck, R.J., Haapio, M. et al. Burden of acute kidney injury and 90-day mortality in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 1-8. doi: 10.1186/s12882-019-1645-y.
21. Mihevc M., Petreski T., Maver U. et al. Renal proximal tubular epithelial cells: review of isolation, characterization, and culturing techniques. *Mol Biol Rep*. 2020; 47: 9865-9882. doi: 10.1007/s11033-020-05977-4.
22. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology. *Nephron*. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554411>. (дата обращения: 01.06.2022г).
23. Park HJ, Fan Z, Bai Y et al. Transcriptional Programs Driving Shear Stress-Induced Differentiation of Kidney Proximal Tubule Cells in Culture. *Front. Physiol*. 2020; 11: 587358. doi: 10.3389/fphys.2020.587358.
24. Lin NYC, Homan KA, Robinson SS. et al. Renal reabsorption in 3D vascularized proximal tubule models. *PNAS*. 2019; 116 (12): 5399-5404. doi: 10.1073/pnas.1815208116.
25. Chen L, Clark JZ, Nelson JW et al. Renal-Tubule Epithelial Cell Nomenclature for Single-Cell RNA-Sequencing Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(8): 1358-1364. doi: 10.1681/ASN.2019040415.
26. Carney EF. Endocytosis in the proximal tubule. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15; 2. doi:10.1038/s41581-018-0079-2.
27. Subramanya AR., Ellison DH. Distal Convoluted Tubule. *CJASN*. 2014; 9 (12): 2147-2163. doi: 10.2215/CJN.05920613.
28. Wang S, Dong Z. Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(8): F1085-F1098. doi: 10.1152/ajprenal.00399.2013.
29. Maggiorani D, Dissard R, Belloy M et al. Shear Stress-Induced Alteration of Epithelial Organization in Human Renal Tubular Cells. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0131416. doi:10.1371/journal.pone.0131416.
30. Pluznick JL, Caplan MJ. Chemical and Physical Sensors in the Regulation of Renal Function. *CJASN*. 2015; 10 (9): 1626-1635. doi: /10.2215/CJN.00730114.
31. Han SJ, Kim J-H, Kim JI et al. Inhibition of microtubule dynamics impedes repair of kidney ischemia/reperfusion injury and increases fibrosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 27775. doi: /10.1038/srep27775.
32. Sivakamasundari V, Bolisetty M, Sivajothi S et al. Comprehensive Cell Type Specific Transcriptomics of the Human Kidney. *bioRxiv*. 2017; 238063. doi: 10.1101/238063.
33. Elias BC, Mathew S, Srichai MB et al. The Integrin β 1 Subunit Regulates Paracellular Permeability of Kidney Proximal Tubule Cells. *J Biol Chem*. 2014; 289(12): 8532-8544. doi: 10.1074/jbc.M113.526509.
34. Zheng G, Zhang J, Zhao H. et al. α 3 Integrin of Cell-Cell Contact Mediates Kidney Fibrosis by Integrin-Linked Kinase in Proximal Tubular E-Cadherin Deficient Mice. *Am J Pathol*. 2016; 186: 1847-1860. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.03.015.
35. Yu ASL. Claudins and the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(1): 11-19. doi: 10.1681/ASN.2014030284.
36. Mitsuhashi Y., Abe T., Misaki K. et al. Cyst formation in proximal renal tubules caused by dysfunction of the microtubule minus-end regulator CAMSAP3. *Sci Rep*. 2021; 11: 5857. doi: 10.1038/s41598-021-85416-x.
37. Tomilin V, Mamenko M, Zaika O, Pochynyuk O. Role of Renal TRP Ion Channels in Physiology and Pathology. *Semin Immunopathol*. 2016; 38(3): 371-383. doi: 10.1007/s00281-015-0527-z.
38. Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(8): 1291-1296. doi: 10.2215/CJN.12001017.
39. Евтеев В.А., Прокофьев А.Б., Бунятян Н.Д. и др. МАТЕ-транспортеры: участие в фармакокинетике лекарственных средств и межлекарственных взаимодействиях. *Фармация*. 2019; 68 (7): 44-47. doi: 10.29296/25419218-2019-07-08. Evteev V.A., Prokof'ev A.B., Bunyatjan N.D. et al. MATE-transporters: participation in the pharmacokinetics of drugs and drug-drug interactions. *Pharmacy*. 2019; 68 (7): 44-47. doi: 10.29296/25419218-2019-07-08 [in Russian].
40. Simon N., Hertig A. Alteration of Fatty Acid Oxidation in Tubular Epithelial Cells: From Acute Kidney Injury to Renal Fibrogenesis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015; 2: 52. doi: 10.3389/fmed.2015.00052.
41. Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11(4): 722. doi: 10.3390/nu11040722.

42. Gewin LS. Sugar or Fat? Renal Tubular Metabolism Reviewed in Health and Disease. *Nutrients*. 2021; 13: 1580. doi: 10.3390/nu13051580.
43. Vasko R. Peroxisomes and Kidney Injury. *Antioxid. Redox Signal*. 2016; 25: 217-231. doi: 10.1089/ars.2016.6666.
44. Schreiber A, Rousselle A, Klocke J. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Protects from ANCA-Induced GN by Inhibiting T_H17 Immunity. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(7): 1569-1584. doi: 10.1681/ASN.2019090879.
45. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(9): 909-923. doi:10.1042/CS20171592.
46. Solbu MD., Toft I, Lochen ML et al. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(2): 533-542. doi: 10.1681/ASN.2014100960.
47. Kim SR, Lee Y, Lee SG et al. Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, an early marker of diabetic kidney disease, might reflect glucose excursion in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(27): e4114. doi: 10.1097/MD.00000000000004114.
48. Chachaj A, Matkowski R, Gröbner G et al. Metabolomics of Interstitial Fluid, Plasma and Urine in Patients with Arterial Hypertension: New Insights into the Underlying Mechanisms. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(11): 936. doi: 10.3390/diagnostics10110936.
49. Gandhi R, Yi J, Ha J et al. Accelerated receptor shedding inhibits kidney injury molecule-1 (KIM-1)-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307(2): F205-F221. doi: 10.1152/ajprenal.00638.2013.
50. Tanase DM, Gosav EM, Radu S et al. The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20): 5238. doi: 10.3390/ijms20205238.
51. Yang L, Brooks CR, Xiao S et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest*. 2015; 125(4): 1620-1636.
52. Schiano G, Glaudemans B, Olinger E. et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019; 9: 19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
53. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(1): 33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
54. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *CJASN*. 2021; 16(1): 150-153. doi: 10.2215/CJN.06390420.
55. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015; 88(4): 676-83. doi: 10.1038/ki.2015.28.
56. Singh V., Singla SK, Jha, V. et al. Hepatocyte nuclear factor-1 β : A regulator of kidney development and cystogenesis. *Indian J Nephrol*. 2015; 25(2): 70-76. doi: 10.4103/0971-4065.139492.
57. Ferré S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1 β in kidney (patho)physiology. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(8): 1325-1335. doi: 10.1007/s00467-018-3990-7.
58. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(4): 448-455. doi: 10.4103/0366-6999.176084.
59. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. и др. Протеомный спектр мочи пациентов с хроническим гломерулонефритом. *Клиническая нефрология*. 2012; 5-6: 28-32. Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terent'ev V.P. et al. Proteomic spectrum of urine of patients with chronic glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*. 2012; 5-6: 28-32 [in Russian].
60. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. и др. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с различными гломерулонефропатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 4(133): 37-42. Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terent'ev V.P. et al. Features of the proteomic mirror of urine in patients with various glomerulonephropathies of various origins. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012; 4(133): 37-42 [in Russian].
61. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П. и др. Почечные и коронарные предикторы прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6 (98): 45-50. Batiushin M.M., Levickaja E.S., Terent'ev V.P. et al. Renal and coronary predictors of prognosis in patients with coronary heart disease who underwent myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 6 (98): 45-50 [in Russian].
62. Zi M, Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196: 80-90. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
63. Kim SS, Song SH, Kim IJ et al. Urinary Cystatin C and Tubular Proteinuria Predict Progression of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2013; 36(3): 656-661. doi: 10.2337/dc12-0849.
64. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017; 19(1): 22-206. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and dialysis*. 2017; 19(1): 22-206.
65. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T et al. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44: 298-330. doi: 10.1159/000499876.
66. Wen X, Zhang J, Wan X. et al. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Mediates Kidney Injury during Sepsis. *Nephron*. 2020; 144: 644-649. doi: 10.1159/000511165.
67. Jia H.M., Huang L.F., Zheng Y. et al. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21: 77. doi: 10.1186/s13054-017-1660-y.
68. Jin L, Shen F, Weinfeld M et al. Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Front. Oncol*. 2020; 10: 727. doi: 10.3389/fonc.2020.00727.
69. Wang GQ, Bonkovsky HL, Lemos A et al. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *J Lipid Res*. 2015; 56(12): 2238-2247. doi: 10.1194/jlr.R056705.
70. Viswanathan V, Sivakumar S, Sekar V et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid binding protein at various stages of nephropathy. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 269-73. doi: 10.4103/0971-4065.145097.
71. Tsai IT, Wu CC, Hung WC et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. *Int J Med Sci*. 2020; 17(15): 2338-2345. doi: 10.7150/ijms.49078.
72. Chen X, Cobbs A, George J et al. Endocytosis of Albumin Induces Matrix Metalloproteinase-9 by Activating the ERK Signaling Pathway in Renal Tubule Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1758. doi: 10.3390/ijms18081758.
73. Bienias B, Zajackowska M, Borzęcka Halina et al. Early Markers of Tubulointerstitial Fibrosis in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Medicine*. 2015; 94(42): e1746. doi: 10.1097/MD.0000000000001746.

74. Shu KH, Wang CH, Wu CH et al. Urinary π -glutathione S-transferase Predicts Advanced Acute Kidney Injury Following Cardiovascular Surgery. *Sci Rep*. 2016; 6: 26335. doi: 10.1038/srep26335.
75. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front. Med*. 2021; 8: 639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.
76. Yang Y, Zhang ZX, Lian D et al. IL-37 inhibits IL-18-induced tubular epithelial cell expression of pro-inflammatory cytokines and renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney International*. 2015; 87: 396-408. doi:10.1038/ki.2014.295.
77. Su H, Lei CT, Zhang C et al. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017; 8: 405. doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
78. Norlander AE, Madhur MS. Inflammatory cytokines regulate renal sodium transporters: how, where, and why? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313(2): F141-F144. doi: 10.1152/ajprenal.00465.2016.
79. Stiegel M.A., Pleil J.D., Sobus J.R. et al. Kidney injury biomarkers and urinary creatinine variability in nominally healthy adults. [Electronic resource]. URL: file:///C:/Users/%D0%95%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B0/Downloads/KIP2%2012242014PRESUB2%20(1).PDF. (дата обращения: 01.06.2022г).
80. Katou S, Globke B, Morgul M.H et al. Urinary Biomarkers α -GST and π -GST for Evaluation and Monitoring in Living and Deceased Donor Kidney Grafts. *J Clin Med*. 2019; 8(11): 1899. doi: 10.3390/jcm8111899.
81. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28(5): 1175-1185. doi: 10.1093/ndt/gfs127.
82. Clerico A, Galli C, Fortunato A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(9): 1505-1517. doi 10.1515/cclm-2011-0814.
83. Hong N, Lee M, Park S et al. Elevated urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase is associated with high glycoalbumin-to-hemoglobin A1c ratio in type 1 diabetes patients with early diabetic kidney disease. *Sci Rep*. 2018; 8: 6710. doi: 10.1038/s41598-018-25023-5.
84. Liu Q, Zong R, Li H et al. Distribution of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and the establishment of reference intervals in healthy adults. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(5): e23748. doi: 10.1002/jcla.23748.
85. Loko F, Robic D, Bondiou MT et al. Concentrations of N-Acetyl- β -D-glucosaminidase and its Intermediate Isoenzymes in Serum of Patients with Renal Transplants. *CLINICAL CHEMISTRY*. 1991; 37(4):583-584.
86. Bank J, Ruhaak R, Soonawala D et al. Urinary TIMP-2 Predicts the Presence and Duration of Delayed Graft Function in Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2019; 103 (5): 1014-1023. doi: 10.1097/TP.0000000000002472.
87. Larsen MB, Stephens RW, Brunner N et al. Quantification of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 in Plasma from Healthy Donors and Cancer Patients. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2004; 61: 449-460. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01585.x.
88. Woziwodzka K, Małyszko J, Koc-Zórawska E et al. Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients. *Medicina*. 2021; 57: 1348. doi.org/ 10.3390/medicina57121348.
89. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T et al. Clinical Significance of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011; 34(3): 691-696. doi: 10.2337/dc10-1392.
90. Di Carlo A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in sera and urine of patients with renal carcinoma. *ONCOLOGY LETTERS*. 2014; 7: 621-626. doi: 10.3892/ol.2013.1755.
91. Деметьев И.О., Нюшко К.М., Карякин О.Б. и др. Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 97-107. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9.
- Dement'ev I.O., Njushko K.M., Karjakin O.B. et al. The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting the functional outcomes of surgical treatment in patients with localized kidney cancer. *Research and practice in medicine*. 2021; 8(3): 97-107. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9 [in Russian].
92. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2015; 11(127): 70-74. doi: 10.15829/1560-4071-2015-11-70-74.
- Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S. et al. Clinical and prognostic significance of serum interleukin-18 in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russian journal of cardiology*. 2015; 11(127): 70-74. doi: 10.15829/1560-4071-2015-11-70-74 [in Russian].
93. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. и др. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек. The scientific heritage. 2021; 2 (59): 45-55. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55.
- Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Murkamilova Zh.A. et al. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The scientific heritage*. 2021; 2 (59): 45-55. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55 [in Russian].
94. Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Сулова С.В. и др. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(4): 40-47. doi:10.17816/JOWD67440.
- Glavnova O.B., Jarmolinskaja M.I., Suslova S.V. et al. Possibilities of using cystatin C in the diagnosis of various diseases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018; 67(4): 40-47. doi:10.17816/JOWD67440 [in Russian].
95. Song J, Park DW, Moon S et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 968. doi: 10.1186/s12879-019-4618-7.
96. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 428-433. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433.
- Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Fomin V.V. et al. Proinflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: focus on interleukin-6. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(6): 428-433. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433 [in Russian].



**А.М. Алиева¹, В.А. Кисляков¹, К.В. Воронкова¹,
Е.В. Резник¹, Р.А. Аракелян*¹, М.Н. Сарыев², Р.К. Валиев²,
А.М. Рахаев³, Э.Т. Гасанова¹, М.Р. Калова¹, И.Г. Никитин¹**

¹— ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), Москва, Россия

²— ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, Москва, Россия

³— Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-балкарской республике» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Нальчик, Россия

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**A.M. Alieva¹, V.A. Kislyakov¹, K.V. Voronkova¹,
E.V. Reznik¹, R.A. Arakelyan*¹, M.N. Saryev², R.K. Valiev²,
A.M. Rakhaev³, E.T. Hasanova¹, M.R. Kalova¹, I.G. Nikitin¹**

¹— Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²— State budgetary institution of health care of the city of Moscow «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³— Federal State Institution «Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, Nalchik, Russia

Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure

Резюме

Воспаление является универсальной реакцией живого организма на различные повреждающие факторы и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины, в частности интерлейкины. У пациентов с сердечной недостаточностью воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и механизмов его ремоделирования. Цель представленного обзора — рассмотреть интерлейкин-1 (IL-1) как диагностический и прогностический маркер при сердечной недостаточности, а также влияние лечения рекомбинантной формой IL-1R на течение заболевания.

Ключевые слова: воспаление, биологический маркер, сердечная недостаточность, цитокины, интерлейкины, анакинра

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 06.11.2021 г.

Принята к публикации 14.07.2022 г.

Для цитирования: Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В. и др. ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429. EDN: HBWFZP

Abstract

Inflammation is a universal response of a living organism to various damaging factors and is aimed at restoring tissue integrity and minimizing cell death. Proinflammatory cytokines, in particular interleukins, are active participants in the inflammatory response. In patients with heart failure, inflammatory reactions lead to damage to cardiomyocytes, their apoptosis and activation of neurohumoral systems, which contribute to the initiation

*Контакты: Роза Арамовна Аракелян, e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

*Contacts: Rose A. Arakelyan, e-mail: Elmira.sharm@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>

of myocardial hibernation and mechanisms of its remodeling. The purpose of this review is to consider IL-1 as a diagnostic and prognostic marker in heart failure, as well as the effect of treatment with a recombinant form of IL-1R on the course of the disease.

Key words: inflammation, biological marker, heart failure, cytokines, interleukins, anakinra

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.11.2022

Accepted for publication on 14.07.2022

For citation: Alieva A.M., Kislyakov V.A., Voronkova K.V. et al. Interleukin-1 is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429. EDN: HBWFZP

ASC — апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок, BNP — мозговой натрийуретический пептид, HFrEF — сохраненная фракция выброса левого желудочка, IL — интерлейкины, IL-1 — интерлейкин 1, ST2 — стимулирующий фактор роста, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦК — цитокины

Введение

К настоящему времени летальность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) все еще продолжает сохраняться на весьма высоком уровне [1]. Согласно данным масштабного эпидемиологического протокола ЭПОХА, риск общей смертности при сердечной недостаточности (СН) превышает риск общей смертности у людей без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II функциональным классом (ФК) и III–IV ФК ХСН (согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) составляет 7,8 и 4,8 лет соответственно [2]. В европейском регистре EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) летальность пациентов с ХСН I–II ФК и III–IV ФК составила 4,8 % и 13,5 % в течение одного года соответственно [3]. По данным современных источников литературы, выживаемость при ХСН зачастую хуже, чем при злокачественных опухолях [4]. Результаты многих исследований продемонстрировали, что выживаемость в течение пяти лет после диагностирования СН составляет порядка 25–50 % [3].

Поиск новых биологических маркеров, анализ патофизиологической роли и изменения их уровней под влиянием различных вариантов лечения позволили понять многие патогенетические аспекты развития и течения ХСН [4]. За последние двадцать-тридцать лет был достигнут весомый прогресс в изучении кардиоваскулярных биомаркеров. Кардинальным стало внедрение в зарубежную и российскую клиническую практики определения концентрации натрийуретических пептидов (НУП), используемых в качестве биомаркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [5]. На сегодняшний день оценка значений мозгового НУП (МНУП, BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является неким «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов на уровень этих биомаркеров, неоднозначность пороговых

значений и достаточная низкая информативность при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейших научно-клинических исследований, направленных на идентификацию более высокочувствительных и специфичных лабораторных тестов [1, 5]. Новые биологические маркеры, такие как копептин, аденомедулин, галектин-3 (Gal-3), стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, фракталкин и другие с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медико-биологическую практику [6-8].

Воспаление является универсальной реакцией живого организма на различные повреждающие факторы и направлено на восстановление целостности тканей и минимизацию гибели клеток. Первоначально из поврежденных или погибших клеток выделяются окисленные продукты и белки поврежденного внеклеточного матрикса, которые распознаются сторожевыми Толл-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации провоспалительной реакции. Активными участниками воспалительного ответа являются провоспалительные цитокины (ЦК), в частности интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), хемокины и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии (интегрины, селектины и другие), а также белки «острой фазы» (С-реактивный белок (СРБ) и пентраксин-3 (PTX3)). Воздействие провоспалительных ЦК приводит к активации фибробластов и клеток сердечной ткани в зоне воспаления. Активированные клетки начинают продуцировать ЦК и факторы роста, являющиеся мощными хемоаттрактантами и играющие весомую роль в усилении воспалительной реакции. Нейтрофилы и моноциты выделяют трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), в том числе, ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), который ослабляет реакцию макрофагов и образование протеаз. У пациентов с СН воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернции миокарда и механизмов его ремоделирования [9]. Особенности воспалительного

ответа в каждом конкретном случае обусловлены взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных ЦК [9].

Цель представленного обзора — рассмотреть IL-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН, а также влияние лечения рекомбинантной формой, встречающегося в природе, IL-1R на течение заболевания.

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций. Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, интерлейкин-1, heart failure, biomarkers, interleukin-1. Обзор в основном включает описание исследований, проведённых за последние 10 лет, а также отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени.

Интерлейкин-1: структура и физиологические функции

Понимание роли IL-1 в патогенезе воспаления значительно улучшилось с момента публикации труда «Биологические основы интерлейкина-1 при заболеваниях» [10]. Блокирование IL-1 β в настоящее время является стандартом лечения при аутовоспалительных заболеваниях [11]. Аутовоспалительные состояния достаточно часто отвечают на блокаду IL-1 β ,

и гораздо менее чувствительны к иммуносупрессивной терапии [11].

Семейство IL-1 состоит из 11 ЦК и 10 рецепторов; IL-1 β и IL-18 являются наиболее изученными его представителями [10, 12]. Описание 11 членов, их рецепторов, ко-рецепторов и их важных функций представлены в таблице. Есть 4 члена, которые действуют как противовоспалительные ЦК, и из них IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1) и IL-36Ra (антагонист рецептора IL-36) являются специфичными, тогда как IL-37 и IL-38 — неспецифичными [13]. Рекомбинантной формой встречающегося в природе IL-1Ra является анакинра. Анакинра, как уже было отмечено, применяется для лечения широкого спектра воспалительных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [14]. Интерлейкин-36Ra, IL-37 и IL-38 в настоящее время не одобрены для использования у людей, но доклинические исследования выявили несколько показаний для лечения аутоиммунных заболеваний человека [15]. В дополнение к противовоспалительным членам семейства IL-1 внеклеточные домены, называемые растворимыми рецепторами, также подавляют воспаление. Например, растворимый IL-1R2 нейтрализует IL-1 β , а IL-18BP (белок, связывающий IL-18) нейтрализует IL-18 (Таблица) [16].

Синтез и секреция IL-1 β

IL-1 β связывается с рецептором IL-1 типа 1 (IL-1R1); далее собирается ко-рецепторная цепь — дополнительный белок (IL-1RAcP) [13]. Этот тройной комплекс рекрутирует адапторный белок MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) в домен рецептора Toll-IL-1 (TIR) каждого рецептора. В последующем происходит фосфорилирование части киназ; ядерный фактор-кВ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of

Таблица. Члены семейства цитокинов IL-1. Адаптировано из 1. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/imr.12621. [12].
Table. Members of IL-1 family. Adapted from 1. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/imr.12621. [12].

IL-1 семейство/ IL-1 family	Рецептор/ Receptor	Ко-рецептор/ Coreceptor	Функция/ Property
IL-1альфа(α), IL-1бета(β)	IL-1R1	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-1Receptor Antagonist	IL-1R1	NA	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-18	IL-1R5	IL-1R7	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-33	IL-1R4	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-36 альфа(α), бета(β), гамма(γ)	IL-1R6	IL-1R3	Провоспалительная/ Proinflammatory
IL-36 Receptor Antagonist	IL-1R6	NA	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-37	IL-1R5	IL-1R8	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory
IL-38	IL-1R6	IL-1R9	Противовоспалительная/ Anti-inflammatory

activated B cells (NF- κ B)) перемещается в ядро, и происходит транскрипция про-IL β [17]. Другой ключевой «игрок» — это «инфламасома», цитозольная молекулярная структура, состоящая из адапторного белка, прокаспазы-1 и сенсорной молекулы. Наиболее охарактеризованная инфламасома имеет сенсорную молекулу, называемую нуклеотидсвязывающим доменом, и богатый лейцином, повторяющийся пириновый домен (NLRP3). Эта сенсорная молекула может активироваться как инфекционными стимулами, известными как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), так и неинфекционными, представленными в виде молекулярных паттернов, которые связаны с процессами повреждения (damage-associated molecular patterns, DAMPs) (холестерин, бета-амилоид, кристаллы уратов и многие другие) [13]. Эта активация обусловлена либо связыванием аденозинфосфата (ATP) с рецептором P2X7 и оттоком калия во внеклеточное пространство, либо образованием активных форм кислорода (ROS). После активации NLRP3-инфламасомы прокаспаса-1 превращается в активный фермент [17]. Затем активная каспаза-1 расщепляет предшественник IL-1 в секреторных лизосомах или в цитозоле с последующей секрецией «зрелого» IL-1 β [18].

IL-1 и сердечная недостаточность

Доказано, что у пациентов с СН отмечается значимое увеличение различных провоспалительных ЦК, включая IL-1 [10,11]. Воспалительный маркер СРБ, известный суррогатный маркер активности IL-1, является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с острой СН (ОСН) и ХСН [19]. Цитокиновая гипотеза СН говорит о том, что провоцирующее событие вызывает активацию провоспалительных ЦК, приводящее к негативному их влиянию на функцию ЛЖ и ускорению процессов прогрессирования СН [11].

Были выявлены некоторые механизмы, связывающие концентрации IL-1 с нарушением систолической функции ЛЖ. Доказано, что IL-1 β снижает бета-адренергическую реакцию кальциевых каналов L-типа посредством циклического аденозинмонофосфат-независимого механизма [20]. Кроме того, IL-1 β уменьшает экспрессию генов, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [21]. IL-1 β увеличивает экспрессию синтазы оксида азота (NOS) в сердечных миоцитах, что приводит к увеличению активности оксида азота (NO) и снижению сократимости миокарда [22].

Некоторые члены семейства IL-1 оказывают благоприятное воздействие на миокард. Два представителя семейства IL-33 и ST2, являются лигандом и рецептором, и обладают кардиозащитными свойствами. Идентифицированы две основные изоформы ST2: трансмембранный рецептор ST2L и растворимый рецептор sST2. Растворимый ST2 блокирует протективное действие IL-33, способствуя развитию процессов ремоделирования и фиброза. Сигнальная система

ST2/IL-33 принимает участие в регуляции воспалительной, нейрогормональной активации и предотвращении ремоделирования сердца [23]. Повышенный уровень экспрессии sST2 отмечен у пациентов с гипертрофией миокарда, фиброзом, дилатацией сердечных камер, сниженной сократимостью желудочков, и считается независимым предиктором однолетней смертности при ОСН [24]. Также было доказано, что он является значимым предиктором госпитализаций и смертности у стабильных пациентов с ХСН [25]. Пациенты с повышенным уровнем sST2, как правило, имеют увеличенные объемы ЛЖ, снижение его сократимости и повышенное давление в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ). Показано, что у лиц с ХСН наблюдались лучшие гемодинамические показатели при концентрациях sST2 ниже 35 нг/мл. В результате исследования высказано предположение, что при амбулаторном лечении пациентов с СН с целью контроля эффективности терапии возможно ориентироваться на данный уровень sST2 в крови [26].

У здоровых мышей была показана обратимая систолическая дисфункция ЛЖ и сниженный резерв сократимости ЛЖ (измеряемый снижением реакции на изопроterenол) как после одной, так и после нескольких инъекций IL-1 β [27]. Исследуя влияние циркулирующей активности IL-1, мышам вводили плазму, полученную от пациентов с ОСН, пациентов с хронической систолической СН, а также от здоровых добровольцев. Результаты были аналогичны экзогенному введению IL-1 β , как описано выше — плазма от декомпенсированных пациентов с СН вызывала значительную систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ и снижение сократимости сердца. Интересно, что у мышей, предварительно леченных анакинрой или антителом IL-1 β , не отмечено данного отрицательного эффекта [28], что вызвало предположение о кардиодепрессивных свойствах IL-1 β . У грызунов, которым была введена плазма от пациентов со стабильной систолической СН и повышенным уровнем СРБ, обнаружена нормальная систолическая функция сердца в покое, но при этом значительное ухудшение сократительного резерва [28].

В области кардиоонкологии экспериментальная работа Zhu J. et al. [29], проведенная на грызунах в 2010г. показала, что IL-1 опосредует кардиотоксичность доксорубина. Последовательное исследование подтвердило, что блокирование IL-1 анакинрой уменьшило вызванные доксорубином микроструктурные повреждения сердечной ткани и улучшило фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) [29]. Аналогичные данные получены и при изучении радиационно-индуцированной кардиопатии у мышей и влияние на нее анакинры [30].

Первое клиническое исследование для оценки эффекта блокады IL-1 на функцию сердца показало, что однократная инъекция анакинры (150 мг) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) без СН значительно улучшала параметры сократимости и расслабления миокарда, резерв коронарного потока и показатели эндотелиальной функции [31]. Американскими врачами были представлены данные о пациентке с РА и СН

с сохраненной ФВ (HFrEF), у которой зафиксировано улучшение ФК NYHA и пиковой аэробной способности после замены препарата этанерцепта (ингибитора TNF- α) на анакинру, что также свидетельствует в пользу положительного влияния блокады IL-1 на течение СН [32].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование D-HART было направлено на определение эффектов блокады IL-1 анакинры на аэробную способность к нагрузкам у 12 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и уровнем СРБ >2 мг. Анакинра привела к статистически значимому улучшению пикового потребления кислорода ($+1,2$ мл/кг/мин, $p=0,009$) и значительному снижению уровней СРБ в плазме (-74% , $p=0,006$). Снижение концентраций СРБ коррелировало с улучшением пикового потребления кислорода ($r=-0,60$, $p=0,002$). Блокада IL-1 анакинрой в течение 14 дней значительно снизила системный воспалительный ответ и улучшила аэробную нагрузочную способность у пациентов с HFrEF и повышенными показателями СРБ в плазме крови [33].

Исследование ADHF (A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study) включило 30 пациентов с ОСН, сниженной ФВ ЛЖ (40%) и повышенным уровнем СРБ (≥ 5 мг/л), которым вводили анакинру или плацебо. Через 72 часа анакинра снижала СРБ на 61% от исходного уровня по сравнению с 6% снижением у пациентов группы плацебо ($p=0,004$). Через 2 недели у пациентов, принимавших анакинру, зафиксировано увеличение ФВ ЛЖ [$+10\%$ ($+3$, $+14$)] по сравнению с группой плацебо (0 (-16% до $+5\%$), $p=0,020$). Авторы резюмировали, что блокада IL-1 анакинрой снижает системный воспалительный ответ у пациентов с ОСН [34].

Целью исследования, проведенного Imen T. et al. в 2017г., было изучение связи между полиморфизмом IL-1 β -31T/C с уровнями IL-1 β в сыворотке крови и риском развития ОСН у 320 пациентов с одышкой (160 с ОСН и 160 без ОСН) и 100 здоровых добровольцев. Генотипирование IL-1 β проводили методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Концентрация IL-1 β оказалась значительно выше у пациентов с СН по сравнению с группой без СН и контрольной группой. Результаты распределения генотипов IL-1 β -31T/C и частот аллелей не показали какой-либо значимой разницы между тремя группами. Было обнаружено, что сывороточные уровни IL-1 β были выше при генотипе ТТ, чем при ТС и СС [35].

Как известно, прогностическая стратификация пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) является достаточно сложной задачей. В 2017г. итальянскими учеными проведена работа по изучению аддитивной значимости оценки биомаркеров активации инфламасом и системного воспаления с целью дальнейшей стратификации долгосрочного риска у пациентов с ДКМП. Было обследовано 156 амбулаторных пациентов с ДКМП (средний возраст 58 лет, 77% мужчин, медиана ФВ ЛЖ 35%, среднее значение натрия сыворотки крови 139 мэкв/л, медиана BNP 189 пг/мл, медиана IL-1 бета (IL-1 β) 1,08 пг/мл, медиана

IL-6 1,7 пг/мл и медиана IL-10 2,7 пг/мл). В течение периода наблюдения 89,6 месяцев, 35 пациентов (22%) умерли/перенесли трансплантацию сердца. Пациенты, которые умерли/перенесли трансплантацию сердца чаще относились к классу III по NYHA, имели фибрилляцию предсердий (ФП), более низкие показатели ФВ ЛЖ и более высокие концентрации BNP. Уровни IL-1 β , IL-6 и IL-10 существенно не различались между группами пациентов с хорошим или плохим прогнозом. Не было значимых различий в значениях IL-1 β ни среди разных классов NYHA, ни среди квартилей ФВ ЛЖ. Однако в многомерной модели IL-1 β был сильным и независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 1,193, 95% ДИ 1,056–1,349, $p=0,005$ для значений, преобразованных в квадрат в логарифмическом масштабе). Другими факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были: мужской пол, наличие ФП и уровень натрия в крови. Расчетная зависимость от времени ROC-кривая многомерной модели — AUC 0,74 (95% ДИ 0,65–0,86) [36].

Tassell B. et al. в 2017г. предположили, что введение антагониста рецептора IL-1 может подавлять воспалительную реакцию и улучшать пиковую аэробную нагрузочную способность у пациентов с декомпенсированной систолической СН. В рамках клинического протокола REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) было обследовано 60 пациентов со сниженной ФВ ЛЖ ($<50\%$) и повышенным уровнем СРБ (>2 мг/л). Восемь пациентов были из исследования по собственному желанию. Методом случайной выборки были созданы три группы пациентов: первой группе (16 человек) через 14 дней после выписки из стационара подкожно вводили анакинру в дозе 100 мг в течение 2 недель, второй группе (18 пациентам) вводили анакинру в дозе 100 мг до 12 недель, а третьей группе (18 человек) — плацебо. Пациентам измеряли пиковое потребление кислорода (Vo_2 , мл/кг в минуту) и эффективность вентиляции (наклон VE/V_{CO_2} — показатель взаимосвязи между вентиляцией и выработкой CO_2). Лечение анакинрой не повлияло на пик Vo_2 (Vo_2 peak) или наклон VE/V_{CO_2} через 2 недели. Через 12 недель пациенты, продолжавшие принимать анакинру, показали улучшение пикового Vo_2 с 14,5 (10,5–16,6) мл/кг в минуту до 16,1 (13,2–18,6) мл/кг в минуту ($p=0,009$ для изменений внутри группы). Частота смерти или повторной госпитализации по поводу СН через 24 недели составила 6%, 31% и 30% в группе пациентов, принимающих анакинру в течение 12 недель, анакинру в течение 14 дней и группе плацебо. Необходимы дополнительные более масштабные исследования, чтобы подтвердить влияние продолжительного лечения исследуемым препаратом на пик Vo_2 и повторную госпитализацию при СН [37].

Аэробная способность, измеряемая по Vo_2 , является одним из самых мощных предикторов прогноза СН. Воспаление является ключевым фактором, способствующим изменению аэробной способности, а как известно IL-1 участвуют в данном процессе. Апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок (ASC),

содержащий CARD-домен, необходим для активации инфламмасом IL-1 β и IL-18. Экспрессия ASC контролируется эпигенетической модификацией; более низкое метилирование ASC связано с худшими исходами при СН. Все это предопределило необходимость исследования по изучению взаимосвязи между метилированием ASC, IL-1 β и IL-18 с Vo2 peak у пациентов с СН. Данное исследование было проведено в Северной Америке сотрудниками отделения кардиологии Университета Алабамы, отделения кардиологии университета Стоуни-Брук и университета Эмори. В этой работе изучалась взаимосвязь между метилированием ASC, IL-1 β , IL-18 и Vo2 peak у 54 стабильных амбулаторных пациентов с СН. Все участники относились к СН II и III ФК по NYHA и были в состоянии пройти нагрузочный тест на беговой дорожке. Полученные результаты: среднее значение Vo2 peak составляло 16,68 $\pm$ 4,7 мл/кг/мин., Vo2 peak был положительно связан со средним процентом метилирования ASC ($r=0,47$, $p=0,001$) и отрицательно связан с IL-1 β ($r=-0,38$, $p=0,007$); модели множественной линейной регрессии продемонстрировали, что Vo2 peak увеличивался на 2,30 мл/кг/мин. на каждый 1% увеличения метилирования ASC и снижался на 1,91 мл/кг/мин. на каждый 1 пг/мл увеличения IL-1 β в плазме крови [38].

В 2019г. было проведено исследование, направленное на изучение взаимосвязи между IL-1 β и sST2 и прогностическое значение комбинации данных биомаркеров у пациентов с ОЧН. В рамках клинического протокола последовательно обследовали 316 пациентов, госпитализированных с ОЧН (возраст 72 $\pm$ 12 лет, 57% мужчин, ФВ ЛЖ 45 $\pm$ 17%). Концентрация IL-1 β при поступлении ассоциировалась с предшествующими госпитализациями по поводу СН, более тяжелой СН, более высокими концентрациями NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т. Уровень IL-1 β был выше у пациентов, умерших в течение года после госпитализации ($n=52$, 16,5%) ($p=0,005$). Циркулирующий IL-1 β положительно коррелировал с sST2 ($p=0,65$; $p<0,001$). Пациенты с высокими значениями sST2 и IL-1 β имели значительно более высокий риск смерти (30% против 14%; отношение рисков: 2,52; 95% доверительный интервал: 1,40–4,56; $p=0,002$) [39].

В 2021г. американскими учеными проведена оценка влияния блокады IL-1 на ремоделирование сердца. На линейных лабораторных мышах C57BL было выполнено поперечное сужение аорты. Через шесть недель после вмешательства прогрессирующее снижение ФВ и увеличение массы и размеров ЛЖ уменьшилось после внутрибрюшинного введения антагониста рецепторов IL-1 (IL-1ra). IL-1ra снижал экспрессию коллагена-1, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP1) и периостина. Инфильтрация иммунных клеток (макрофагов и лимфоцитов) также снижалась у мышей, получавших IL-1ra. Кроме того, отмечено снижение концентраций цитокинов IL-1, IL-18 и IL-6 после введения IL-1ra [40].

В том же году проведен объединенный анализ трех рандомизированных клинических исследований ранней фазы. Конечные точки включали совокупность

смерти от всех причин и впервые возникшей СН, а также совокупную смертность от всех причин и госпитализаций по поводу СН при последующем наблюдении через один год. Также анализировалась безопасность анакинры, в том числе, реакция в месте инъекции и серьезные инфекции. Исследование включило 139 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) из трех отдельных исследований: VCUART ($n=10$), VCUART2 ($n=30$) и VCUART3 ($n=99$). Из них 84 (60%) пациента были рандомизированы в группу анакинры, а 55 (40%) — в группу плацебо. Лечение анакинрой значительно снизило частоту случаев смерти от всех причин или утяжеления СН (7 (8,2%) против 16 (29,1%), логарифм $P=0,002$) и случаев смерти от всех причин или госпитализаций по поводу СН (0 (0) против 5 (9,1%), логранговый критерий $P=0,007$). Пациенты, получавшие анакинру, имели значительно более выраженные реакции в месте инъекции (19 (22,6%) против 3 (5,5%), $p=0,016$) без существенной разницы в частоте серьезных инфекционных осложнений (11 (13,1%) против 7 (12,7%), $p=0,435$). Лечение анакинрой значительно уменьшило площадь под кривой для высокочувствительного СРБ от исходного уровня до 14 дней (75,48 (41,7–147,47) против 222,82 (117,22–399,28) мг/день/л, $p<0,001$). Ученые резюмировали, что блокада IL-1 анакинрой в течение 14 дней у пациентов с ИМпST снижает частоту новых дебютов СН или госпитализаций по поводу СН через 1 год [41].

Исследование D-HART 2 представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое клиническое исследование фазы 2, 2:1, в котором приняли участие пациенты с HFpEF, с II–III ФК СН по NYHA, с уровнями высокочувствительного СРБ >2 мг / л. Пациенты принимали анакинру по 100 мг один раз в сутки или плацебо в течение 12 недель. Первичными конечными точками являлись изменения пикового потребления кислорода и вентиляционной способности легких на 12-й неделе; вторичными конечными точками эффекты блокады IL-1 на показатели сердечной деятельности, системное воспаление, эндотелиальную функцию, качество жизни, нутритивный статус и клинические исходы. Исследование уже завершено, ожидается представление его результатов [42].

Заключение

В настоящее время имеются современные технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки интерлейкина-1. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации

риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СН. Еще предстоит более детально оценить влияние блокады интерлейкина-1 на снижение заболеваемости и смертность у пациентов с ХСН, конечно же, учитывая разумные экономические затраты и побочные эффекты препаратов.

Вклад авторов:

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

Алиева А.М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): разработка концепции, дизайна и написание рукописи, утверждение финального варианта рукописи

Кисляков В.А.: кооперация авторского состава, редактирование рукописи

Воронкова К.В.: научное консультирование статьи

Резник Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): научное консультирование

Аракелян Р.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): поиск литературных источников

Сарыев М.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>): поиск литературных источников

Валиев Р.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): поиск литературных источников

Рахаев А.М.: научное консультирование и поиск литературных источников

Гасанова Э.Т.: поиск литературных источников

Калова М.Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>): поиск литературных источников

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, утверждение окончательного варианта 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

Aliyeva A.M. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>): manuscript idea and design creation, manuscript writing, final editing

Kislyakov V.A.: cooperation of authors, editing of the manuscript

Voronkova K.V.: scientific advice articles

Reznik E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>): scientific advice and article editing

Arakelyan R.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>): search for literary sources

Saryev M.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>): search for literary sources

Valiev R.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>): search for literary sources

Rakhaev A.M.: scientific advice and search for literary sources

Hasanova E.T.: search for literary sources

Kalova M.R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>): search for literary sources

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): editing of the text, approval of the final version of the article

Список литературы/Referents:

1. Tsao C.W., Lyass A., Enserro D. et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure*. 2018; 6(8): 678–685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.

2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we must do. *Russian journal of cardiology*. 2016; (8):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [in Russian].
3. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure*. 2013;15(7):808–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050.
4. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(5):333–345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018; 8(5):333–345. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2018-8-5-333-345 [in Russian].
5. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020; 60(4):101–108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487 [in Russian].
6. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019; 91(9):145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226.
Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(9):145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. [in Russian].
7. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021; 23(6):522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606.
Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021; 23(6):522–526. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.2.00606. [in Russian].
8. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5):83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186.
Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5):83–86. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200186. [in Russian].
9. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(22): e1054–91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.

10. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996; 87(6):2095-147.
11. Szekely Y., Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? *Cardiol Ther*. 2018; 7(1):25-44. DOI: 10.1007/s40119-018-0104-3.
12. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018; 281:8–27. DOI: 10.1111/immr.12621.
13. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011; 117(14):3720-32. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
14. Buckley L.F., Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J*. 2018; 39(22):2063-2069. DOI:10.1093/eurheartj/ehy128.
15. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15:612–632. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8.
16. Abbate A., Toldo S., Marchetti C. et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020; 126(9):1260-1280. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315937.
17. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal*. 2010; 3(105):cm1. DOI: 10.1126/scisignal.3105cm1.
18. Cremer P.C., Kumar A., Kontzias A. et al. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21):2311-2328. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.785.
19. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2148-59. DOI:10.1056/NEJMra0800239.
20. Liu S.J., Zhou W., Kennedy R.H. Suppression of beta-adrenergic responsiveness of L-type Ca²⁺ current by IL-1 β in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1999; 276(1):H141-8. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H141.
21. Combes A., Frye C.S., Lemster B.H. et al. Chronic exposure to interleukin 1 β induces a delayed and reversible alteration in excitation-contraction coupling of cultured cardiomyocytes. *Pflugers Arch*. 2002; 445(2):246-56. DOI:10.1007/s00424-002-0921-y.
22. Tatsumi T., Matoba S., Kawahara A. et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(5):1338-46. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00526-x
23. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019; 5(1):50-6. DOI:10.15420/cfr.2018.27.2
24. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(3):418-26. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
25. Felker G.M., Fiuzat M., Thompson V. et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6):1172-9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000207.
26. Daniels L.B., Bayes-Genis A. Using ST2 in cardiovascular patients: a review. *Future Cardiol*. 2014; 10(4):525-39. DOI:10.2217/fca.14.36.
27. Van Tassell B.W., Seropian I.M., Toldo S., et al. Interleukin-1 β induces a reversible cardiomyopathy in the mouse. *Inflamm Res*. 2013; 7(7):637-40. DOI: 10.1007/s00011-013-0625-0.
28. Van Tassell B.W., Arena R.A., Toldo S. et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33438. DOI: 10.1371/journal.pone.0033438.
29. Zhu J., Zhang J., Xiang D., et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist protects mice against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur J Pharmacol*. 2010; 643(2-3):247-53. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.06.024.
30. Mezzaroma E., Mikkelsen R.B., Toldo S., et al. Role of Interleukin-1 in Radiation-Induced Cardiomyopathy. *Mol Med*. 2015; 21(1):210-8. DOI:10.2119/molmed.2014.00243.
31. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M. et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008; 117(20):2662-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877.
32. Abbate A., Canada J.M., Van Tassell B.W. et al. Interleukin-1 blockade in rheumatoid arthritis and heart failure: a missed opportunity? *Int J Cardiol*. 2014; 171(3): e125–e126. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.078.
33. Van Tassell B.W., Arena R., Biondi-Zoccai G. et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014; 113(2):321-327. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047.
34. Van Tassell B.W., Abouzaki N.A., Oddi Erdle C. et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: a randomized, double-blinded, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016; 67(6):544–551. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000378.
35. Imen T., Salma M., Khoulood C., et al. IL-1 β gene polymorphism and serum levels in a Tunisian population with acute heart failure. *Biomark Med*. 2017; 11(12):1069-1076. DOI:10.2217/bmm-2017-0179.
36. Aleksova A., Beltrami A.P., Carriere C. et al. Interleukin-1 β levels predict long-term mortality and need for heart transplantation in ambulatory patients affected by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Oncotarget*. 2017; 8(15):25131-25140. DOI:10.18632/oncotarget.15349.
37. Van Tassell B.W., Canada J., Carbone S. et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017; 10(11): e004373. 117.004373. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.
38. Butts B., Butler J., Dunbar S.B. et al. ASC Methylation and Interleukin-1 β Are Associated with Aerobic Capacity in Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2017; 49(6):1072-1078. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001200.
39. Pascual-Figal D.A., Bayes-Genis A., Asensio-Lopez M.C., et al. The Interleukin-1 Axis and Risk of Death in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(9):1016-1025. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.054.
40. Javan H., Li L., Schaaf C.L. et al. Interleukin 1 receptor antagonism abrogates acute pressure-overload induced murine heart failure. *Ann Thorac Surg*. 2021: S0003-4975(21)01434-X. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.07.044.
41. Abbate A., Wohlford G.F., Del Buono M.G. et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Oct 7: pvab075. Epub ahead of print. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab075.
42. Van Tassell B.W., Buckley L.F., Carbone S. et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). *Clin Cardiol*. 2017; 40(9):626-632. DOI: 10.1002/clc.22719.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437
EDN: HUEFEI

УДК 616.43



**К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{*2,3}, Ж.А. Муркамилова³,
В.В. Фомин⁴, И.О. Кудайбергенова², Ф.А. Юсупов⁵**

¹ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА: В ФОКУСЕ MODY-ДИАБЕТ

**K.A. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{*2,3}, Zh.A. Murkamilova³,
V.V. Fomin⁴, I.O. Kudaibergenova², F.A. Yusupov⁵**

¹ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

² — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia.

⁵ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes

Резюме

Диабет зрелого возраста у молодых (MODY) является наиболее распространенной формой моногенного диабета, возникающего в результате мутации одного гена. Он характеризуется легкой гипергликемией, аутосомно-доминантным типом наследования, ранним началом диабета (<25 лет), сохранением эндогенной секреции инсулина, а также наличием подтипов, различающихся клинически и генетически. В настоящее время идентифицировано 14 подтипов MODY, отличающихся частотой возникновения, клиническими особенностями, тяжестью диабета и связанными с ним осложнениями, а также ответом на лечение. Этот тип диабета, зачастую некорректно диагностируется как сахарный диабет типа 1 или типа 2. Причина тому — клиническое сходство с другими типами диабета, высокая стоимость и ограниченный доступ к генетическому тестированию, а также недостаточная осведомленность клиницистов. В результате несвоевременной диагностики пациенты не получают надлежащего эффективного лечения, отличного от терапии диабета 1 и 2 типов. Цель данного обзора — повысить осведомленность клиницистов о MODY-диабете, акцентировав внимание на обновленной информации о методах диагностики и лечения 14 подтипов.

Ключевые слова: сахарный диабет зрелого возраста у молодых; сахарный диабет; генетическое тестирование; генные мутации; HNF1A; глюкокиназа (GCK)

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 13.02.2022 г.

Принята к публикации 18.05.2022 г.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА: В ФОКУСЕ MODY-ДИАБЕТ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 430-437. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437. EDN: HUEFEI

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Abstract

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is the most common form of monogenic diabetes resulting from a single gene mutation. It is characterized by mild hyperglycemia, autosomal dominant inheritance, early onset diabetes (<25 years), persistence of endogenous insulin secretion, and clinically and genetically distinct subtypes. Currently, 14 subtypes of MODY have been identified, differing in incidence, clinical features, severity of diabetes and associated complications, and response to treatment. This type of diabetes is mostly misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus due to clinical similarities to other types of diabetes, high cost and limited access to genetic testing, and lack of clinician awareness. As a result, thousands of patients do not receive proper treatment. Accurate diagnosis would allow for more effective therapeutic treatments other than those used for type 1 and type 2 diabetes. The purpose of this review is to raise clinicians' awareness of MODY diabetes by focusing on updated information on methods for diagnosing and treating its 14 subtypes.

Key words: *Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY); diabetes; genetic testing; gene mutations; HNF1A; glucokinase (GCK)*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.02.2022

Accepted for publication on 18.05.2022

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A. et al. Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 430-437. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437. EDN: HUEFEI

ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, К-АТФ — АТФ-чувствительные калиевые каналы, ПАП — пероральные антидиабетические препараты, ПСМ — производные сульфонилмочевины, СОД — супероксиддисмутаза, ABC8 — ATP binding cassette subfamily C member 8, APPL1 — Adaptor protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1, ATP — Binding cassette subfamily C member 8, BLK — B-cell Lymphocyte Kinase, CEL — Carboxyl ester lipase, GCK — Glucokinase, GLP-1 — Ras — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, GLUT2 — Glucose transporter 2, HbA1c — Glycated hemoglobin, hemoglobin A1c, HNF — Hepatic nuclear factor, HNF1A — Hepatocyte nuclear factor 1-α, INS — Insulin, KCNJ11 — K⁺ channel subfamily J member 11, KLF11 — Krueppel-like factor 11, MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young, NEUROD1 — Neurogenic differentiation factor 1, NF-κB — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, PAX4 — Paired box 4, PDX1 — Pancreatic and duodenal homeobox 1, PND — Permanent neonatal diabetes, RCAD — Renal cysts and diabetes, SUR1 — Sulfonylurea receptor -1

Введение

Диабет зрелого возраста у молодых (MODY, Maturity-Onset Diabetes of the Young) — необычная форма сахарного диабета, возникающая в результате мутаций одного гена [1]. MODY характеризуется дисфункцией β-клеток; началом в молодом возрасте (до 25 лет); аутосомно-доминантным наследованием; мягким течением, не требующим инсулинотерапии или с небольшой потребностью в инсулине, в большинстве случаев — высокой чувствительностью к производным сульфонилмочевины (ПСМ); наличием подтипов, различающихся клинически и генетически; отсутствием инсулинорезистентности [2]. В отношении последнего из перечисленных признаков MODY, т.е. отсутствия инсулинорезистентности, мнения исследователей расходятся. Так, по данным Mohan V. et al. (1987), инсулинорезистентность у пациентов с MODY не только присутствует, но и выражена даже в большей степени, чем у лиц с классическим инсулиннезависимым диабетом [3]. По-видимому, дефектные гены имеют решающее значение для развития, функционирования и регуляции β-клеток и поэтому могут вызывать нарушения в толерантности тканей к глюкозе и секреции инсулина.

В зависимости от вовлечённых генов, MODY подразделяется на несколько подтипов и клинических фенотипов. К настоящему времени идентифицировано и охарактеризовано 14 подтипов MODY, каждый из которых вызывается отдельной генной мутацией (таблица) [4]. Эти подтипы различаются по мутации гена, возрасту дебюта заболевания, лечению и характеру гипергликемии. Среди всех 14 подтипов MODY, причиной более чем

в 95 % случаев болезни являются мутации ядерного фактора гепатоцитов 1-α (HNF1A, hepatocyte nuclear factor 1-α), глюкокиназы (GCK, glucokinase), HNF4A и HNF1B; другие мутации встречаются редко и необычны для европеоидной популяции [5]. Все известные мутации, лежащие в основе MODY, различаются по распространенности, клиническим особенностям, тяжести диабета и связанных с ним осложнений, а также реакции на лечение. Каждая мутация кодирует белки, участвующие в гомеостазе глюкозы β-клеток поджелудочной железы [6].

Диагностика MODY

Прогресс в генетическом тестировании, которому способствовала разработка новых методов (например, секвенирование нового поколения) и повышение доступности центров генетического тестирования, позволяет клиницистам устанавливать правильный молекулярный диагноз, тем самым избегая ошибочного диагноза сахарного диабета 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) [7]. Кроме того, некоторые внепанкреатические признаки могут быть использованы в качестве маркеров специфических подтипов MODY (например, наличие макросомии и неонатальной гипогликемии при подтипе HNF4A-MODY или почечных кист при подтипе HNF1B-MODY). Следует также знать, что одни подтипы MODY характеризуются стабильным уровнем глюкозы в крови на протяжении всей жизни пациента, другие — прогрессирующим ухудшением секреции инсулина и контроля уровня глюкозы, а третьи предрасположены к развитию микро- и макрососудистых осложнений.

Таблица. Совокупные данные о подтипах MODY (названия генов, их локализация и клинические признаки)
Table. Aggregate data on MODY subtypes (gene names, their localization and clinical signs)

Подтип/ Subtype	Название гена/ Gene name	Локус/ Locus	Клинические признаки/ Clinical signs	Источник/ Source
1	<i>HNF4A</i>	20q13.12	Легкая гипергликемия натощак и после приема пищи, чувствительность к производным сульфонилмочевины, низкий уровень аполипопротеинов и триглицеридов, неонатальная макросомия, неонатальные гипогликемические события Mild fasting and postprandial hyperglycemia, sensitivity to sulfonylurea derivatives, low levels of apolipoproteins and triglycerides, neonatal macrosomia, neonatal hypoglycemic events	[6]
2	<i>GCK</i>	7p13	Легкая гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, HbA1c обычно составляет 7,3-7,5 % Mild fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance, HbA1c typically 7.3-7.5 %	[6]
3	<i>HNF1A</i>	12q24.31	Сниженный почечный порог для глюкозурии, чувствительность к производным сульфонилмочевины, транзиторная неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия Decreased renal threshold for glucosuria, sensitivity to sulfonylurea derivatives, transient neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia	[17]
4	<i>PDX1</i>	13q12.2	Агенезия поджелудочной железы, перманентный неонатальный диабет у гомозигот Pancreatic agenesis, permanent neonatal diabetes in homozygotes	[5]
5	<i>HNF1B</i>	17q12	Характеризуется поражением почек и развитием аномалий мочеполовой системы у представителей женского пола, дисфункцией экзокринной части поджелудочной железы, гиперурикемией It is characterized by kidney damage and the development of anomalies of the genitourinary system in females, dysfunction of the exocrine part of the pancreas, hyperuricemia	[53]
6	<i>NEUROD1</i>	2q31.3	Характеризуется ожирением и инсулиновой резистентностью, неонатальным диабетом, детским или диабетом зрелого возраста, неврологическими аномалиями Characterized by obesity and insulin resistance, neonatal diabetes, childhood or adult-onset diabetes, neurological abnormalities	[11,19]
7	<i>KLF11</i>	2p25.1	Ассоциирован с развитием злокачественного новообразования в поджелудочной железе Associated with the development of malignant neoplasm in the pancreas	[11]
8	<i>CEL</i>	9q34.13	Ассоциирован с эндокринной и экзокринной дисфункциями поджелудочной железы, липоматозом и фиброзом Associated with endocrine and exocrine pancreatic dysfunction, lipomatosis, and fibrosis	[11]
9	<i>PAX4</i>	7q32.1	Данный ген кодирует фактор транскрипции, который необходим для развития и выживания β-клеток, продуцирующих инсулин This gene encodes a transcription factor that is essential for the development and survival of insulin-producing β-cells	[11]
10	<i>INS</i>	11p15.5	Ассоциирован с неонатальным диабетом Associated with neonatal diabetes	[53]
11	<i>BLK</i>	8p23.1	Способствует контролю бета-сигналов Helps control beta signals	[53]
12	<i>ABCC8</i>	11p15.1	Ассоциирован с почечным диабетом Associated with renal diabetes	[53]
13	<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Ассоциирован с почечным диабетом Associated with renal diabetes	[53]
14	<i>APPL1</i>	3p14.3	Ассоциирован с синдромом Вольфрама Associated with Wolfram syndrome	[53]

Примечания: *GCK*: Glucokinase (глюкокиназа); *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*: Hepatic nuclear factor alpha/beta (ядерный фактор гепатоцитов альфа/бета); *PDX1*: Pancreatic and duodenal homeobox 1 (панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1); *NEUROD1*: Neurogenic differentiation factor 1 (фактор нейрогенной дифференцировки 1); *KLF11*: Krueppel-like factor 11 (круппелеподобный фактор 11); *CEL*: Carboxyl ester lipase (карбоксиэфирная липаза); *PAX4*: Paired box 4 (парный бокс 4); *INS*: Insulin (инсулин); *BLK*: B-cell Lymphocyte Kinase (тирозин-протеинкиназа); *ABCC8*: ATP binding cassette subfamily C member 8 (АТФ-связывающая кассета подсемейства С члена 8); *KCNJ11*: K+ channel subfamily J member 11 (K+ канал подсемейства J члена 11); *APPL1*: Adaptor protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1 (адапторный белок, фосфотирозин, взаимодействующий с PH доменом и лейциновой молнией 1)
Notes: *GCK*: Glucokinase (glucokinase); *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*: Hepatic nuclear factor alpha/beta (hepatocyte nuclear factor alpha/beta); *PDX1*: Pancreatic and duodenal homeobox 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1); *NEUROD1*: Neurogenic differentiation factor 1 (neurogenic differentiation factor 1); *KLF11*: Krueppel-like factor 11 (Krueppel-like factor 11); *CEL*: Carboxyl ester lipase; *PAX4*: Paired box 4 (paired box 4); *INS*: Insulin (insulin); *BLK*: B-cell Lymphocyte Kinase (tyrosine protein kinase); *ABCC8*: ATP binding cassette subfamily C member 8; *KCNJ11*: K+ channel subfamily J member 11 (K+ channel subfamily J member 11); *APPL1*: Adapter protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1

MODY можно отличить от других типов сахарного диабета в зависимости от возраста, в котором заболевание впервые проявилось. Однако следует учитывать, что подтипы MODY с разным возрастом дебюта, низкой пенетрантностью или атипичными проявлениями могут не соответствовать диагностическим критериям заболевания [8]. Кроме того, в то время как семейный анамнез диабета в значительной степени указывает на MODY, некоторые мутации в генах, связанных с MODY, могут возникать с высокой частотой и у людей без семейного анамнеза диабета [9].

Согласно рекомендациям по диагностике MODY, генетическое тестирование должно проводиться у лиц с диагнозом диабета в молодом возрасте (25 лет), а также у лиц с семейным анамнезом диабета, признаками секреции эндогенного инсулина, определяемыми уровнями С-пептида, и отрицательными результатами антител [10]. Прямое секвенирование с чувствительностью, близкой к 100 %, и методы секвенирования нового поколения могут успешно использоваться для выявления мутаций гена MODY [1]. Согласно модели, предложенной Shields B.M. et al. (2010), дебют в возрасте до 30 лет является важным дифференцирующим фактором между MODY и СД 2 типа, в то время как наличие диабета у родителей увеличивает в 23 раза вероятность изменения ранее поставленного диагноза СД 1 типа на диагноз MODY в более поздние сроки [5].

Значение диагноза MODY

Пациентам с MODY часто ошибочно ставят диагноз СД1 или СД2, что обуславливает некорректное лечение [11]. Причина — не только перекрывающиеся клинические признаки, часто встречающиеся при сахарном диабете, имеют значение также высокая стоимость и ограниченный доступ генетического тестирования, а также недостаточная осведомленность клиницистов. Точная диагностика MODY и его подтипов имеет решающее значение для пациентов и их семей, позволяя выбрать оптимальную стратегию лечения, значительно отличающуюся от тактики при СД1 и СД2 [4]. Так, пациенты, получавшие лечение от СД1, могут перейти на пероральные препараты (например, ПСМ), что улучшит их качество жизни и гликемический контроль [12]. Аналогично пациенты с HNF1A-MODY (MODY 3) и HNF4A-MODY (MODY 1) могут избежать ненужной инсулинотерапии, поскольку, как показали исследования, оптимальным выбором являются пероральные препараты сульфонилмочевины [13]. Диагноз MODY — ключ к предоставлению точного консультирования в отношении прогнозируемого клинического исхода, генетического скрининга членов семьи [14].

Подтипы MODY и их лечение

HNF4A-MODY (MODY 1). MODY 1 вызывается мутацией гена ядерного фактора гепатоцитов 4A (*HNF4A*), который экспрессируется преимущественно в печени, а также в поджелудочной железе и почках. Ген *HNF4A* регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов и глюконеогенезе в печени

[15]. Мутации в гене *HNF4A*, связанные с аутосомно-доминантным наследованием, приводят к снижению продукции инсулина [16]. Гетерозиготные мутации в этом гене вызывают дисфункцию β -клеток, нарушения в стимулированной глюкозой секреции инсулина, а также способствуют развитию атерогенной дислипидемии [16]. При MODY 1 может наблюдаться макросомия плода, преходящая неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия, прогрессирующее развитие гипергликемии и начало сахарного диабета в позднем подростковом возрасте или к 25 годам [17]. В течение первого десятилетия жизни у пациентов с MODY 1 наблюдается нормальная толерантность к глюкозе [15]. Во время постановки диагноза и на ранних стадиях заболевания пациенты с MODY 1 могут контролировать свою гликемию исключительно с помощью диеты, хотя имеют повышенный постпрандиальный уровень глюкозы после употребления продуктов, богатых углеводами [18]. Однако у большинства пациентов функция β -клеток со временем ухудшается, что требует фармакологического лечения [19]. Лица с HNF4A-MODY чувствительны к сульфонилмочевине [19] и лучше всего лечатся низкими дозами данного соединения, а не инсулином [12]. Однако на поздних стадиях заболевания или во время беременности обычно требуется инсулинотерапия [15].

GCK-MODY (MODY 2). Глюкокиназа (GCK, Glucokinase), также известная как гексокиназа IV или D, принадлежит к семейству гексокиназ. Ген GCK играет важную роль в стимулированной глюкозой секреции инсулина в поджелудочной железе, способствуя, в то же время, поглощению глюкозы и превращению её в гликоген в печени [20,21]. Мутации гена GCK лежат в основе возникновения MODY 2 [21] и, как было показано, вызывают аномальную чувствительность β -клеток к глюкозе, что способствует развитию более высокого порога для инициации секреции инсулина, стимулируемой глюкозой. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) обычно составляют менее 7,3–7,5 %. Подавляющее большинство пациентов с MODY 2 имеют слегка повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, при этом постпрандиальная гипергликемия отсутствует, что свидетельствует о производстве достаточного количества инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови после еды [19]. Пациенты с подтвержденным GCK-MODY не нуждаются в лечении, кроме диетических рекомендаций, поскольку их долгосрочные результаты сопоставимы с таковыми у здоровых людей [20]. Однако инсулин следует вводить во время беременности, чтобы снизить риск развития макросомии плода [22]. Генотип плода не всегда известен и поэтому для определения роста можно использовать серийные ультразвуковые измерения. Если есть признаки увеличения окружности живота на серийных УЗИ, то можно предполагать, что плод не имеет мутации GCK и материнскую гипергликемию в данном случае нужно лечить для снижения риска макросомии. Если признаков ускоренного роста не обнаружено, то есть основания полагать, что плод унаследовал мутацию гена GCK, и материнскую гипергликемию, в этой связи, не лечат [23].

HNFI1A-MODY (MODY 3). MODY 3 является распространенным вариантом диабета зрелого типа у молодых и вызывается мутациями гена *HNFI1A* [20]. Ген *HNFI1A* обнаружен в печени, почках, кишечнике и β -клетках поджелудочной железы и, как было показано, контролирует экспрессию генов инсулина в зрелых β -клетках, а также генов транспорта глюкозы GLUT2 [4]. Мутации гена *HNFI1A* могут вызывать нарушения процессов димеризации, что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма углеводов и развитию сахарного диабета. HNF1A-MODY демонстрирует гликемический паттерн, который включает умеренную гипергликемию натощак и чрезвычайно высокий уровень глюкозы после введения глюкозы [15]. HNF1A-MODY характеризуется преходящей неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией, прогрессирующей гипергликемией на протяжении всего детства и началом сахарного диабета в возрасте 25 лет [17]. Секретция инсулина постепенно снижается у пациентов с HNF1A-MODY, при этом контроль уровня глюкозы со временем ухудшается и требует лечения. Кроме того, у 63 % пациентов диабет развивается в возрасте до 25 лет, у 79 % — до 35 лет и у 96 % — до 55 лет [15]. Лечение пациентов с HNF1A-MODY проводят в зависимости от их возраста и уровня HbA1c [24]. Сначала HNF1A-MODY лечат низкодозовой диетой и препаратами сульфонилмочевины, но на более поздних стадиях заболевания или во время беременности требуется введение инсулина [15]. Было показано, что агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 Ras) эффективно контролируют HNF1A-MODY [25].

PDX1-MODY (MODY 4). Панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1 (PDX1, pancreatic and duodenal homeobox 1) представляет собой транскрипционный фактор, содержащий гомеодомен, который регулирует экспрессию гена инсулина и развитие поджелудочной железы [20]. PDX1-MODY — это редкий тип MODY, вызванный гетерозиготными мутациями в гене *PDX1*, который важен для регуляции генов, кодирующих ферменты глюкагона, инсулина, переносчика глюкозы 2 (GLUT2) и глюкокиназы (GCK) [26]. Ген *PDX1* действует как главный переключатель гормональной и ферментативной функций поджелудочной железы [27]. Гетерозиготные мутации гена *PDX1* могут приводить к нарушению секреции инсулина, тогда как гомозиготные мутации вызывают перманентный неонатальный диабет (PND, permanent neonatal diabetes) и экзокринную недостаточность поджелудочной железы [28]. Пациенты с PDX1-MODY имеют диабет 2 типа с ранним началом и без экстрапанкреатического поражения. В клинических случаях была показана эффективность метформина [29] и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [30]. Диета, пероральные антидиабетические препараты (ПАП) и инсулин — все это варианты лечения лиц с MODY 4 [15].

HNFI1B-MODY (MODY 5). MODY 5 — редкий тип заболевания, вызванный мутациями гена ядерного фактора гепатоцитов 1B (*HNFI1B*) [20]. *HNFI1B* является транскрипционным фактором надсемейства

транскрипционных факторов, содержащих гомеодомен, и обнаруживается в широком диапазоне тканей, таких как печень, кишечник, желудок, легкие и поджелудочная железа [15,20]. Он участвует во многих процессах, включая развитие нефрона и эмбриональной поджелудочной железы [31]. Пациенты с HNF1B-MODY часто имеют значительные гистологические аномалии, такие как синдром почечных кист и диабета (RCAD, renal cysts and diabetes). При HNF1B-MODY наблюдаются переменные мультисистемные фенотипы с широким спектром панкреатических и внепанкреатических клинических проявлений [15]. Тяжелое заболевание почек возникает в результате мутаций в гене *HNFI1B*, которое может появиться до нарушения толерантности к глюкозе [32]. MODY 5 может вызывать такие осложнения, как вагинальная аплазия, рудиментарная матка, гипергликемия, подагра и снижение массы тела при рождении (900 г) [31]. Поскольку пациенты с HNF1B-MODY демонстрируют резистентность печени к инсулину [12] и неэффективность терапии сульфонилмочевиной, то может потребоваться раннее введение инсулина [33].

NEUROD1-MODY (MODY 6). Фактор нейrogenной дифференцировки 1 (NEUROD1, Neurogenic differentiation 1) является фактором транскрипции со структурой основной петли и спирали, который экспрессируется в нейронах и клетках поджелудочной железы. NEUROD1 необходим для развития поджелудочной железы и нейронов, влияя на морфологию поджелудочной железы и дифференцировку нейронов [34]. NEUROD1 играет роль в активации транскрипции инсулина путем связывания и активации промоторов рецептора сульфонилмочевины 1 (SUR1), GCK и PAX6 (белок, родственный каталитической субъединице глюкозо-6-фосфатазы) [15]. Мутации в гене *NEUROD1* приводят к развитию MODY 6 [20], а при гетерозиготных мутациях этого гена развивается дисфункция β -клеток [35]. Хотя инсулинотерапия является распространенным вариантом лечения, всё же следует помнить, что пациенты с MODY 6 имеют диабет с неполной пенетрантностью. Данное обстоятельство объясняет возможность получения пользы как от ПАП, так и от диеты у половины пациентов с MODY 6 [36].

KLF11-MODY (MODY 7). Крупноподобный фактор 11 (KLF11, Krueppel-like factor 11)-MODY возникает в результате гетерозиготных мутаций гена *KLF11*. Ген *KLF11* кодирует фактор транскрипции из семейства KLF/Sp1, обнаруженный во всех тканях человека [20,37]. KLF11 регулирует экспрессию поглотителей свободных радикалов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза (СОД), необходимых для функции β -клеток поджелудочной железы [20,34]. Гетерозиготные мутации в гене *KLF11* приводят, в конечном итоге, к дисфункции β -клеток и нарушению секреции инсулина [37]. KLF11-MODY — это тип диабета, который проявляется в раннем возрасте и лечится либо ПАП, либо инсулином [15].

CEL-MODY (MODY 8). MODY 8 вызывается мутациями в гене карбоксиэфирной липазы (CEL, carboxyl

ester lipase), который регулирует экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы. Данный ген обычно обнаруживается в молочных железах и ацинарной ткани поджелудочной железы [20,38]. CEL важна для младенцев, поскольку способствует перевариванию молока и гидролизу пищевых эфиров в двенадцатиперстной кишке [39]. Гетерозиготные мутации в гене CEL связаны с ранней атрофией поджелудочной железы и последующей экзокринной недостаточностью, липоматозом поджелудочной железы и эндокринной дисфункцией, вызванной неправильным фолдингом карбоксиэфирной липазы и цитотоксической агрегацией [38]. CEL-MODY проявляется как сахарный диабет взрослых. Инсулин, по-видимому, является наиболее подходящим средством для лечения MODY 8; тем не менее, пероральные антидиабетические препараты также могут быть использованы [15, 38].

PAX4-MODY (MODY 9). Развитие MODY 9 происходит в результате гетерозиготных мутаций в гене парного бокса 4 (PAX4, paired box 4), который кодирует фактор транскрипции, необходимый для образования, дифференцировки, развития и выживания β -клеток, продуцирующих инсулин [15,20]. На ранних стадиях эмбрионального развития PAX4 экспрессируется в эндокринных промоторных клетках, а затем в β -клетках [40]. Склонный к кетозу диабет был связан с мутациями в гене PAX4 [41]. На ранних стадиях пациентов с MODY 9 лечат диетическими средствами или ПАП [42]. Однако на более поздних стадиях заболевания пациентам может потребоваться введение инсулина [43].

INS-MODY (MODY 10). Ген *инсулина* (INS, insulin) кодирует проинсулин, а его мутация может привести к первичным дефектам ядерного фактора каппа-би (NF-kB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [20]. Гетерозиготные генные мутации в гене INS приводят к MODY 10, который характеризуется уменьшением массы β -клеток, постепенным снижением секреции инсулина и сахарным диабетом с переменным началом. Хотя доминантные мутации неправильной укладки в гене INS являются частой причиной изолированного перманентного неонатального диабета, возраст начала заболевания варьирует [44]. Эти мутации приводят к тяжелому дефекту фолдинга, аномальному ответу на развернутые белки и апоптозу β -клеток [45]. Во время постановки диагноза для лечения пациентов с MODY можно использовать диету или ПАП, но в конечном итоге, пациенты становятся инсулинозависимыми [44].

BLK-MODY (MODY 11). MODY 11 вызывается гетерозиготными мутациями гена *тирозин-протеинкиназы* (BLK, B-cell Lymphocyte Kinase). Ген BLK, принадлежащий к семейству протоонкогенов SRC, кодирует белок-рецептор тирозина, который стимулирует β -клетки к продукции и секреции инсулина [20]. Ген BLK экспрессируется в β -клетках и необходим для тимопоэза в незрелых Т-клетках [46]. BLK-MODY имеет неполную пенетрантность, поэтому не у всех носителей развивается диабет. Гетерозиготные мутации в этом

гене снижают экспрессию и/или активность BLK, что приводит к дефициту PDX1 и NKX 6.1, нарушению секреции инсулина, стимулируемой глюкозой, и снижению массы β -клеток [47]. Считается, что факторы окружающей среды и генетические факторы играют роль в развитии BLK-MODY, а наиболее важным, вызывающим гипергликемию, является избыточная масса тела [48]. На гипергликемию также может влиять беременность [49]. Хотя инсулин требуется подавляющему большинству пациентов, некоторых можно лечить с помощью диеты или ПАП [15].

ABCC8-MODY (MODY 12). В основе MODY 12 лежат гетерозиготные мутации гена *АТФ-связывающей кассеты подсемейства С-члена 8* (ABCC8, ATP binding cassette subfamily C member 8), который кодирует рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), субъединицу АТФ-чувствительного калиевого (K-АТФ) канала, обнаруженного в мембранах β -клеток [20,34]. ABCC8 отвечает за секрецию инсулина, который контролирует уровень сахара в крови [50]. Мутации гена ABCC8 могут приводить к врожденному гиперинсулинизму, который может быть вызван доминантно унаследованными инактивирующими мутациями. Кроме того, мутации гена ABCC8 (активирующие или рецессивные мутации потери функции гена) могут вызвать развитие перманентного или транзиторного неонатального диабета [50]. У большинства пациентов с MODY 12 ошибочно диагностируют диабет другого типа и неправильно лечат инсулином, что приводит к плохому контролю и эпизодам гипогликемии [15]. Rafiq M. et al. (2008) предполагают, что в зрелом возрасте все носители мутации ABCC8 могут быть переведены на препараты сульфонилмочевины [51].

KCNJ11-MODY (MODY 13). MODY 13 вызывается гетерозиготными мутациями в гене *KCNJ11*, который кодирует белок Kir6.2 — одну из субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов, регулирующих поток ионов калия через клеточную мембрану в β -клетках поджелудочной железы и выполняющих важную роль в регуляции секреции инсулина, стимулированной глюкозой [4]. Эта генная мутация вызывает развитие тяжёлых состояний, таких как инактивация калиевых каналов из-за нарушения взаимодействия субъединиц. Было обнаружено, что данное нарушение связано с мутациями Arg301, которые обычно приводят к гиперинсулинизму и, возможно, неонатальному диабету [34]. Пациентов с KCNJ11-MODY лучше всего лечить высокими дозами сульфонилмочевины в течение длительного периода времени [15].

APPL1-MODY (MODY 14). MODY 14 — это редкий подтип, вызванный мутациями в адапторном белке, *фосфотирозине* и гене *лейциновой молнии 1* (APPL1, adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1), который регулирует пролиферацию клеток и взаимодействие между сигнальными путями адипонектина и инсулина [52]. Гетерозиготные мутации с потерей функции в этом гене приводят к нарушению секреции инсулина в ответ на

стимуляцию глюкозой и снижению выживаемости β -клеток [52]. Мутации *APPL1* могут вызывать апоптоз в тканях с высокой экспрессией; сверхэкспрессия вызывает дисморфические фенотипы и задержку развития [52]. Диета, пероральные антидиабетические препараты и инсулин — все это возможные методы лечения *APPL1*-MODY [15].

Выводы

MODY — это редкий тип сахарного диабета, что во многих случаях приводит к несвоевременной диагностике пациентов. В результате пациенты часто получают неэффективное лечение, что может усугубить течение заболевания. Молекулярная диагностика имеет решающее значение для определения оптимальной тактики у большинства пациентов с MODY. Клиницистам целесообразно знать о патогенезе и биомаркерах MODY, поскольку эта информация имеет решающее значение для верификации диагноза, индивидуального ведения пациентов и семейного скрининга.

Вклад авторов:

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

Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): анализ полученных данных, написание текста

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов

Фомин В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): сбор материала

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

Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): analysis of the received data, writing text

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data

Fomin V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data

Список литературы/Reference:

- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 4055–4062. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М. 2021; 24(S1). 222 с.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU et al. Standards of specialized diabetes care. М. 2021; 24(S1). 222 p. [In Russian].
- Mohan V, Sharp PS, Aber VR et al. Insulin resistance in maturity onset diabetes of the young. *Diabete Metab.* 1987;13(3):193-197.
- Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab. J.* 2015; 39: 468–477. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.468>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd M et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010; 53: 2504–2508. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth. J. Med.* 2016; 74: 193–200.
- Malik RA, Shaikh S. Monogenic diabetes: Importance of genetic testing. *Middle East J. Fam. Med.* 2020; 18: 78–86.
- Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12:50. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>
- Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57: 480–484. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>
- Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546–553. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6044>
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
- Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, et al. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can. J. Diabetes* 2016; 40: 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.12.005>
- Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can. J. Diabetes* 2016; 40: 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.03.002>
- Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther.* 2020; 11: 1667–1685. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458. <https://doi.org/10.1038/384455a0>
- Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2020; 6: 20. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0770-9>
- Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1047–1056. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>

20. Kanwal A, Fazal S, Ismail M, et al. A narrative insight to maturity-onset diabetes of the young. *Clin. Rev. Opin.* 2011; 3: 6–13.
21. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J. Clin. Investig.* 1993; 92: 2092–2098. <https://doi.org/10.1172/JCI116809>
22. Hulin J, Škopková M, Valkovičová T et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function—GCK MODY today. *Physiol. Res.* 2020; 69: 995–1011. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934487>
23. Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: Current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1081–1089. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186610>
24. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, et al. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr. Regul.* 2019; 53: 110–134. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0013>
25. Docena MK, Faiman C, Stanley CM, Pantalone KM. Mody-3: Novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. *Endocr. Pract.* 2014; 20: 107–111. <https://doi.org/10.4158/EP13254.OR>
26. Kim SK, Selleri L, Lee JS et al. Pbx1 inactivation disrupts pancreas development and in *Ipfl*-deficient mice promotes diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 2002; 30: 430–435. <https://doi.org/10.1038/ng860>
27. Schwitzgebel V, Mamin A, Brun T et al. Agenesis of Human Pancreas due to Decreased Half-Life of Insulin Promoter Factor 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4398–4406. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030046>
28. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human *IPF1* gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110. <https://doi.org/10.1038/ng0197-106>
29. Deng M, Xiao X, Zhou L, et al. First Case Report of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 4 Pedigree in a Chinese Family. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 406. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00406>
30. Mangrum C, Rush E, Shivaswamy V. Genetically Targeted Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in a Patient with a Novel Mutation of MODY type 4. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2015; 8: 83–86. <https://doi.org/10.4137/CMED.S31926>
31. Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia.* 1999; 42: 121–123. <https://doi.org/10.1007/s001250051128>
32. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F et al. Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1 Mutations Background: Maturity-onset diabetes of the young type 5. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 510–517. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00009>
33. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19: 47–63. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
34. Firdous P, Nissar K, Ali S et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
35. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; 23: 323–328. <https://doi.org/10.1038/15500>
36. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (*NEUROD1*-MODY). *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19(3):12. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1130-9>
37. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V. Role of transcription factor *KLF11* and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 4807–4812. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409177102>
38. Raeder H, Johansson S, Holm PI et al. Mutations in the *CEL VNTR* cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.* 2006; 38: 54–62. <https://doi.org/10.1038/ng1708>
39. Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase: Structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2002; 43: 2017–2030. <https://doi.org/10.1194/jlr.r200013-jlr200>
40. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: Transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology.* 2005; 146: 1025–1034. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1576>
41. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C et al. *PAX4* gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 3151–3159. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh341>
42. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N et al. *PAX4* mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2821–2826. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh341>
43. Sujitjoo J, Kooptiwut S, Chongjaroen N et al. Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (*PAX4*) IVS7-1G>A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9. *Acta Diabetol.* 2016; 53: 205–216. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0760-x>
44. Edghill EL, Flanagan SE, Patch A-M et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: Mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2008; 57: 1034–1042. <https://doi.org/10.2337/db07-1405>
45. Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: Update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020; 37: 13–21. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00409>
46. Islam KB, Rabbani H, Larsson C et al. Molecular cloning, characterization, and chromosomal localization of a human lymphoid tyrosine kinase related to murine *Blk*. *J. Immunol.* 1995; 154: 1265–1272.
47. Borowiec M, Liew CW, Thompson R et al. Mutations at the *BLK* locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14460–14465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906474106>
48. Bonnefond A, Yengo L, Philippe J et al. Reassessment of the putative role of *BLK*-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56: 492–496. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2794-8>
49. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A et al. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0168656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168656>
50. Kapoor RR, Flanagan SE, James C et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94: 450–457. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>
51. Rafiq M, Flanagan SE, Patch A-M et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations. *Diabetes Care.* 2008; 31: 204–209. <https://doi.org/10.2337/dc07-1785>
52. Schenck A, Goto-Silva L, Collinet C et al. The endosomal protein *Appl1* mediates Akt substrate specificity and cell survival in vertebrate development. *Cell.* 2008; 133: 486–497. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.044>
53. Anik A, Catli G, Abaci A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28:251–263.



**В.В. Лялина^{*1,2}, И.А. Борщенко², С.В. Борисовская^{1,3},
Э.А. Скрипниченко¹, Р.В. Биняковский¹, В.Д. Соломин⁴,
В.В. Тришина¹, И.Г. Никитин^{1,5}**

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

⁴ — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ — ФГАУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

ОСТРЫЙ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕЛОМ ПОЗВОНОЧНИКА. ЧАСТЬ 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ. КОНСЕРВАТИВНОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**V.V. Lyalina^{*1,2}, I.A. Borshenko², S.V. Borisovskaya^{1,3},
E.A. Skripnichenko¹, R.V. Binyakovskiy¹, V.D. Solomin⁴,
V.V. Trishina¹, I.G. Nikitin^{1,5}**

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

² — Orthospine clinic, Moscow, Russia

³ — Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ — FSBI NMITS of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵ — National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia

Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 2. Differential Diagnostics According to the Data of Imaging Methods. Conservative and Surgical Treatment

Резюме

Остеопороз — широко распространенное метаболическое заболевание скелета среди лиц старше 50 лет. Значимым проявлением заболевания являются остеопоретические переломы, которые могут оказывать существенное влияние на качество жизни. Целью данной публикации является рассмотрение подходов к ведению пациентов с острым остеопоретическим переломом.

Данная работа разделена на две части. В первой части рассматриваются общие сведения об остеопорозе, варианты течения остеопоретического перелома, дифференциальный диагноз болевого синдрома, методы визуализации переломов, дифференциальная диагностика остеопороза. Во второй части работы рассматриваются особенности дифференциальной диагностики остеопоретического перелома по данным визуализирующих методов, немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы лечения.

Ключевые слова: остеопоретический перелом, остеопороз, дифференциальная диагностика

Конфликт интересов

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

*Контакты: Вера Валерьевна Лялина, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

*Contacts: Vera V. Lyalina, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.12.2021 г.

Принята к публикации 04.07.2022 г.

Для цитирования: Лялина В.В., Борщенко И.А., Борисовская С.В. и др. ОСТРЫЙ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕЛОМ ПОЗВОНОЧНИКА. ЧАСТЬ 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ. КОНСЕРВАТИВНОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 438-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-438-449. EDN: LZINTG

Abstract

Osteoporosis is a widespread metabolic disease of the skeleton among the elderly. Osteoporotic fractures are significant manifestation of the disease, which can substantially affect the quality of life. The purpose of this article is to review approaches to the management of patients with acute osteoporotic fracture.

This article consists of two parts. The first part reviews general information about osteoporosis, clinical course of osteoporotic fracture, differential diagnosis of pain syndrome, methods of visualization of fractures, differential diagnosis of osteoporosis. In the second part, we discuss differential diagnosis of osteoporotic fracture according to the data of imaging methods, non-pharmacologic, pharmacologic and surgical methods of treatment.

Key words: *osteoporotic fracture, osteoporosis, differential diagnosis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.12.2021

Accepted for publication on 04.07.2022

For citation: Lyalina V.V., Borshenko I.A., Borisovskaya S.V. et al. Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 2. Differential Diagnostics According to the Data of Imaging Methods. Conservative and Surgical Treatments. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 438-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-438-449. EDN: LZINTG

DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual energy X-ray Absorptiometry), ВП — вертебропластика, КП — кифопластика, КТ — компьютерная томография, ММ — множественная миелома, МРТ — магнитно-резонансная томография, МФС — миофасциальный болевой синдром, ОП-перелом — остеопоретический перелом, T1-ВИ — T1 взвешенное изображение, T2-ВИ — T2 взвешенное изображение

Острый остеопоретический перелом позвонка (ОП-перелом) является одним из наиболее частых структурных повреждений позвоночника у лиц старшего возраста. В большинстве случаев такой перелом сопровождается выраженным болевым синдромом и значительным снижением двигательной активности пациента. Неспецифичность клинических проявлений требует тщательной верификации собственно перелома, и также дифференциального диагноза с другими заболеваниями, приводящими к перелому позвонков. Для лечения острого ОП-перелома применяют консервативные и хирургические методы

Дифференциальный диагноз острого ОП-перелома по данным визуализирующих методов

Низкоэнергетический перелом позвонка может развиться не только вследствие остеопороза, но также и в силу других причин, среди которых гемангиома тела позвонка, метастатическое поражение или первичная злокачественная опухоль в теле позвонка (в том числе, миеломная болезнь).

Клинически переломы в результате перечисленных заболеваний неотличимы, поскольку проявляются неспецифическими признаками: острой болью в области травмированного позвонка и вторичными

ограничениями движений. Визуализирующие исследования позволяют подтвердить наличие собственно перелома и, в то же время, становятся первым шагом в дифференциальной диагностике, определяя необходимость и направление дальнейшего обследования.

Гемангиома тела позвонка

Гемангиома тела позвонка — распространённая доброкачественная сосудистая опухоль и самое частое новообразование позвоночного столба; она встречается у 10-20% взрослых [1]. В большинстве случаев гемангиомы бессимптомны и выявляются случайно. Гемангиомы бывают единичными и множественными. Обычно это округлые образования с чёткими контурами диаметром несколько миллиметров, но бывают и крупные гемангиомы, захватывающие всё тело позвонка. Именно такие гемангиомы могут стать причиной патологического перелома тела позвонка.

Гистологически гемангиомы состоят из тонкостенных сосудов и выстланных эндотелием синусов, перемежающихся с редкими костными балками, которые ориентированы вдоль оси позвоночника. Между сосудами находится строма жировой ткани [2].

На рентгенограмме выявляется характерная продольная исчерченность тела позвонка на фоне редких и утолщенных костных балок (симптом «вельветовой ткани») [3]. На компьютерной томограмме (КТ)

гемангиома определяется как очаг пониженной плотности с включением редких костных балок; на аксиальных срезах ткань тела позвонка напоминает пчелиные соты. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в T1-взвешенном изображении (T1-ВИ) имеется повышение интенсивности сигнала вследствие присутствия жировой ткани в опухоли. В T2-взвешенном режиме (T2-ВИ) интенсивность сигнала также повышена вследствие высокого содержания воды, причём этот сигнал обычно интенсивнее, чем сигнал от жировой ткани, что позволяет отличить гемангиому от локальных жировых отложений [4].

Перелом тела позвонка вследствие крупной гемангиомы клинически ничем не отличается от ОПП-перелома. Иногда удаётся провести дифференциальную диагностику с помощью МРТ- и КТ-томографии, но чаще всего, диагностика возможна только в том случае, если у пациента имеется известный анамнез гемангиомы или данные предыдущих исследований. Как правило, окончательная диагностика становится возможной в результате костной биопсии, выполненной в процессе реконструктивной операции. Примеры гемангиом по данным визуализирующих методик приведены на рисунке 1.

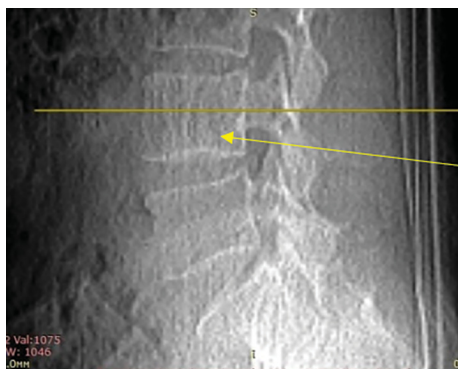


Рисунок 1а. Поясничный отдел позвоночника. Рентгенограмма в боковой проекции. На фоне повышенной прозрачности костной ткани тела L4 позвонка (желтая стрелка) определяются утолщенные, продольно ориентированные костные балки (симптом «вельветовой ткани»)

Picture 1a. Radiography in lateral projection. Thickened longitudinally oriented trabeculae (“corduroy sign”) are visible on the background of increased transparency of the bone tissue of the vertebral body

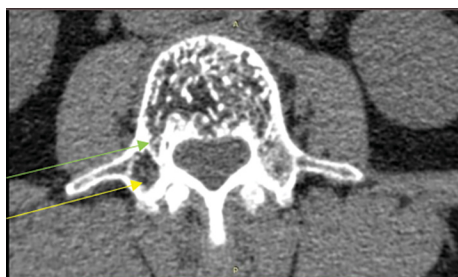


Рисунок 1б. КТ поясничного отдела позвоночника, аксиальный срез через ножку L4 позвонка. Гемангиома занимает более половины тела позвонка, что указывает на её агрессивный рост, переходит на правую ножку (зеленая стрелка) и суставной отросток (желтая стрелка) позвонка; поперечный срез через гемангиому выглядит как «рисунки в горошек»

Picture 1b. CT, axial slice through the L4 vertebral pedicle. The hemangioma occupies over a half of the vertebral body and expands to the right pedicle and the articular process of the vertebra. Cross section through the hemangioma appears as a polka-dot pattern

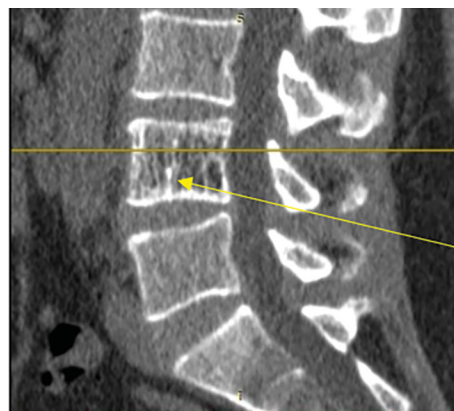


Рисунок 1б. КТ поясничного отдела позвоночника, сагиттальная реконструкция. На фоне повышенной прозрачности костной ткани тела L4 позвонка (желтая стрелка) определяются утолщенные продольно ориентированные костные балки (симптом «вельветовой ткани»), которые визуализируются лучше, чем при рентгенографии

Picture 1c. CT, sagittal reconstruction. Thickened longitudinally oriented trabeculae (“corduroy sign”) are visible on the background of increased transparency of the bone tissue of the vertebral body. “Corduroy sign” is much better visualized than by radiography

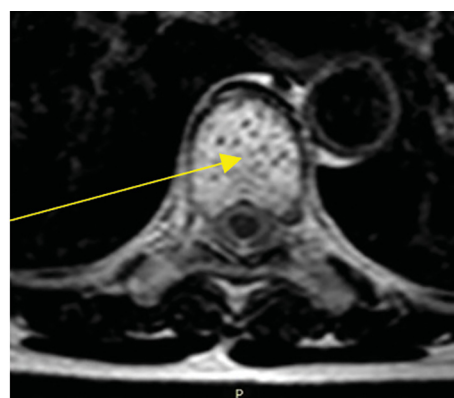


Рисунок 1г. МРТ грудного отдела позвоночника, T2-ВИ, аксиальный срез через середину тела Th8. Агрессивная гемангиома, рисунок «пчелиных сот» (желтая стрелка)

Picture 1g. MRI T2 WI, axial slice through the middle of the Th8 body. Aggressive hemangioma, honeycomb pattern

Рисунок 1. Гемангиома тела L4 позвонка (клиническое наблюдение соавтора Борщенко И.А.)

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение

Figure 1. Hemangioma of the L4 vertebral body (Observation by I.A. Borshenko)

Abbreviation: CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging, T2 WI — T2 weighted imaging

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ, миеломная болезнь) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [5]. Таким образом, ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям и характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей. На долю ММ приходится приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших — около 70 лет. В России в 2020 г. заболеваемость ММ составила 2,64 на 100 тыс. населения [6].

Поражение костного мозга при ММ может носить как диффузный, так и очаговый характер.

Основным клиническим проявлением ММ являются боли в костях. Одной из характерных локализаций миеломы являются позвонки, при этом наиболее часто поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника. В связи с этим возможны уменьшение роста вследствие компрессионной деформации позвонков

и острые компрессионные переломы. По данным лабораторных исследований выявляются нормохромная нормоцитарная анемия, выраженное ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня общего белка, диспротеинемия с появлением М-градиента (парапротеин, моноклональный иммуноглобулин), гиперкальциемия, протеинурия [5].

Данные визуализирующих методов позволяют условно выделить четыре основных паттерна ММ, из которых первые три наиболее значимы в отношении дифференциальной диагностики острого ОП-перелома [7]:

- диссеминированная форма со множественными, четко отграниченными литическими очагами,
- диссеминированная форма по типу диффузной остеопении,
- солитарная плазмцитома (единичное образование в теле позвонка или в костях таза),
- остеосклерозирующая миелома.

Диагностика ММ базируется на данных лабораторных методов, а также на данных морфологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата костного мозга. Однако в ситуации острого компрессионного перелома позвонка у пациента без известного анамнеза ММ первым этапом диагностики, скорее всего, будет оценка данных визуализирующих методов.



Рисунок 2а. МРТ грудного отдела позвоночника, T1-ВИ, сагиттальный срез. Сниженный сигнал от тела Th10 (желтая стрелка), значительное снижение высоты по всей площади тела позвонка, плоский позвонок (vertebra plana), выбухание задней замыкательной костной пластины тела позвонка

Figure 2a. MRI, T1 WI, sagittal slice. Low signal intensity from the vertebral body, significant decrease in height over the entire area of the vertebral body, flat shape of the vertebra (vertebra plana), bulging posterior wall of the vertebral body



Рисунок 2б. МРТ грудного отдела позвоночника, T2 ВИ, сагиттальный срез. Смешанный сигнал от тела позвонка Th10 (желтая стрелка), выбухание задней стенки тела позвонка

Figure 2b. MRI, T2 WI, sagittal slice. Mixed signal from the vertebral body, bulging of the posterior wall of the vertebral body



Рисунок 2в. КТ грудного отдела позвоночника, аксиальный срез, признаки костной деструкции тела (желтая стрелка) и ножек (зеленая стрелка) позвонка, отсутствие задней костной стенки тела позвонка

Figure 2c. CT, axial slice. Destruction in the vertebral body and pedicles, as well as the posterior wall of the vertebral body

Рисунок 2. Компрессионный патологический перелом тела позвонка Th 10 в результате очаговой миеломы (клиническое наблюдение соавторов Борщенко И.А., Лялиной В.В.)

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, T1-ВИ — T1-взвешенное изображение, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение

Figure 2. Compression pathological fracture of the Th 10 vertebral body in a patient with focal myeloma (Observation by I.A. Borshenko, V.V. Lyalina)

Abbreviation: CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging, T1 WI — T1 weighted imaging, T2 WI — T2 weighted imaging

Рентгенография обладает, в целом, низкой чувствительностью, выявляя не более 60 % миеломных поражений [7]. Данные рентгенографии дают основания заподозрить ММ только в случае выявления множественных «штампованных» литических повреждений костей. Однако даже этот признак нельзя назвать специфическим. В остальном, рентгенография позволит подтвердить, но не дифференцировать наличие остеопении, перелома и/или множественных компрессионных деформаций позвонков.

На МРТ миеломный очаг визуализируется как округлый участок сниженного сигнала в T1-ВИ и повышенного сигнала в T2-ВИ с жироподавлением. При диффузной форме ММ определяется равномерное понижение сигнала на T1-ВИ от пораженных костей и равномерный, слегка неоднородный повышенный сигнал на T2-ВИ [8]. Кроме того, МР-сканирование позволяет детально изучить состояние дужек, поперечных и остистых отростков, которые тоже могут быть вовлечены в миеломный процесс, а также эпидуральное пространство позвоночника, которое может содержать эпидуральный мягкотканый компонент, приводящий к компрессии спинного мозга и его корешков.

Одним из вариантов ММ является солитарная плазмоцитома позвонка, которая на МРТ определяется в виде характерной картины «минимозга» [9].

Однако важно понимать, что в случае острого перелома позвонка, дифференциальная диагностика ОП-перелома и перелома на фоне ММ может быть затруднительна. Это связано, в первую очередь, с тем, что картина самого поврежденного позвонка неспецифична и представлена, в основном, деформацией и выраженным костным отёком. В ряде случаев ММ может быть заподозрена на основании таких характерных изменений, как диффузно-очаговое поражение других позвонков или наличие эпидурального компонента. Однако, в случае диффузно-остеопенической формы МР-картина будет малоинформативной, а в случае острого перелома вследствие солитарной плазмоцитомы — дифференциальная диагностика по данным МРТ будет невозможна. Окончательная диагностика ММ основывается на лабораторных данных и исследовании биоптата. Пример патологического перелома на фоне очаговой миеломы по данным визуализирующих методик приведен на рисунке 2.

Метастатическое поражение позвонков

Наиболее остеотропными являются рак молочной железы, предстательной железы и легкого, а также почек, надпочечников, щитовидной железы и яичников [10]. Нередко присутствие метастазов осложняется компрессионным переломом позвонка. Самые типичные локализации метастазов в позвоночнике — это нижне-грудной и верхне-поясничный отделы, соответственно, переломы наиболее часто происходят именно в этих отделах, как и при остеопорозе [11]. Выделяют остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы [10].

Рентгенография не выявляет мелких литических повреждений, а также не даёт достаточно подробной визуализации структур спинномозгового канала. Характерно поражение задних отделов позвонка, в том числе, ножек (симптом «пропавшей ножки», или симптом «подмигнувшей совы», который оценивается на фронтальной снимке), что может быть полезным в ряде случаев при дифференциальной диагностике переломов. Однако необходимо помнить, что данный признак является неспецифическим [9].

КТ-картина зависит от степени минерализации метастаза. Литические метастазы (встречающиеся наиболее часто) выглядят как очаг гипоинтенсивного сигнала с неровными контурами. Характерно разрушение задней кортикальной пластинки и асимметричное внедрение плюс-ткани в спинномозговой канал. Склеротические метастазы выглядят как зона гиперинтенсивного сигнала и, как правило, не распространяются за пределы позвонка. Среди характерных признаков называют нарушение балочной структуры тела позвонка, наличие участков деструкции в губчатом веществе, а также в передней и задней кортикальных пластинах, где формируются асимметричные переломы, частичное разрушение замыкательных пластин, несущественные изменения переднезаднего размера тела позвонка [8].

МРТ является наиболее высокочувствительным методом для выявления метастазов (более 90 %), в том числе, на ранней стадии метастатического процесса, а также позволяет детально изучить состояние спинномозгового канала. *Литический* метастаз характеризуется гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ и гипер- или изоинтенсивным на T2-ВИ; *остеобластический* метастаз — гиперинтенсивный в T1- и T2-ВИ; *смешанный* метастаз — гипоинтенсивный на T1- и гипо- и/или гиперинтенсивный на T2-ВИ. Также хорошо визуализируется распространение процесса на задние структуры позвонка и параспинальное распространение [9].

Картина перелома позвонка вследствие метастаза не является специфической. Определённое указание на метастатический генез перелома может дать выявление таких характерных признаков, как поражение задних отделов позвонка, распространение плюс-ткани, разрушение задней кортикальной пластинки (которое иногда выглядит как «выбухание» в спинномозговой канал), поражение других позвонков [10]. Однако в отсутствии этих признаков, дифференциальный диагноз ОП-перелома и перелома на фоне метастаза является затруднительным. Отличительным признаком «доброкачественного» от «злокачественного» перелома является изменение характеристик сигнала при динамическом МР-исследовании: при «доброкачественном» переломе сигнал через 1-3 месяца возвращается к норме. Однако это ненадёжный признак, поскольку при ОП-переломе отёк костного мозга и связанное с ним изменение сигнала могут сохраняться более трех месяцев. Окончательный диагноз устанавливается по данным морфологического исследования [12, 13].

Пример метастатического поражения L1 позвонка по данным визуализирующих методик приведен на рисунке 3.

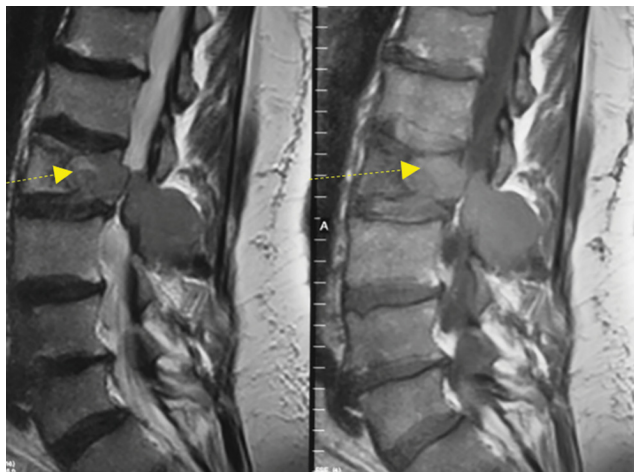


Рисунок 3а. МРТ поясничного отдела позвоночника, T2-ВИ (слева) и T1-ВИ (справа), сагиттальный срез. Метастатическое поражение L1 позвонка (желтая стрелка) в виде объемного процесса в теле позвонка с переходом на левую ножку, с выходом за пределы костной ткани в позвоночный канал, компрессией и смещением дурального мешка, поражением задних структур позвонка, дуги, межпозвонкового сустава и формированием паравerteбрального объемного образования

Picture 3a. MRI, T2 WI (left), T1 WI (right) sagittal slice. Metastatic growth in the L1 vertebral body involves the left pedicle, expands into the spinal canal, compresses and displaces the dural sac, affects the posterior structures of the vertebra, arch and intervertebral joint and forms of a paravertebral mass in the spinal muscles

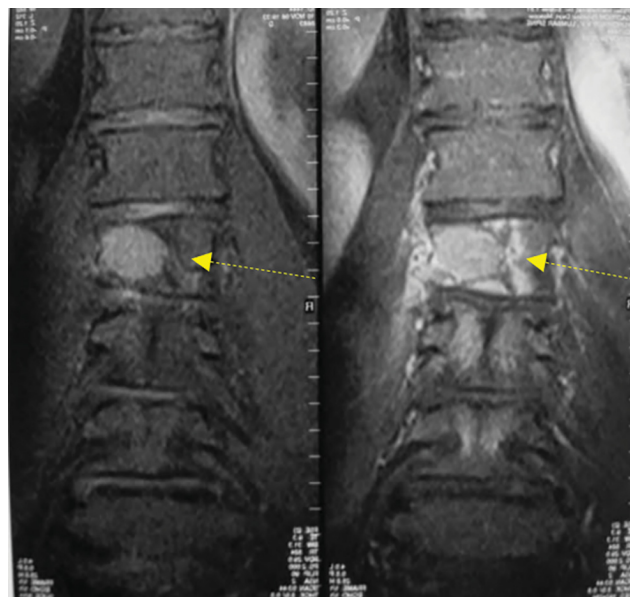


Рисунок 3б. МРТ поясничного отдела позвоночника, T1-ВИ (слева) и T2-ВИ (справа), фронтальный срез. Очаговое поражение левой половины тела L1 позвонка (желтая стрелка) с переходом на левую часть дуги позвонка, с выходом в просвет позвоночного канала и за пределы позвонка в паравerteбральные ткани слева

Picture 3b. MRI, T2 WI (left), T1 WI (right) frontal slice. There is a focal lesion of the left half of the L1 vertebral body with an expansion to the left side of the vertebral arch, into the lumen of the spinal canal and beyond the vertebra into the paravertebral tissues on the left

Рисунок 3. Метастатическое поражение позвонка L1 по данным МРТ, T1-ВИ, T2-ВИ (клиническое наблюдение соавтора Соломина В.Д.)

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, T1-ВИ — T1-взвешенное изображение, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение

Figure 3. Metastatic lesion of the L1, MRI visualization, T1 WI, T2 WI (observation by Solomin V.D.)

Abbreviation: CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging, T1 WI — T1 weighted imaging, T2 WI — T2 weighted imaging

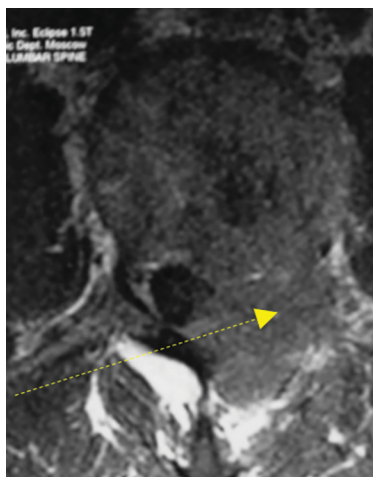


Рисунок 3в. МРТ поясничного отдела позвоночника, T1 аксиальный срез. Очаговое поражение левой половины тела L1 позвонка (желтая стрелка) с переходом на левую часть дуги позвонка, с выходом в просвет позвоночного канала и за пределы позвонка в паравerteбральные ткани слева

Picture 3в. MRI, T1 WI axial slice. There is a focal lesion of the left half of the L1 vertebral body with an expansion to the left side of the vertebral arch, into the lumen of the spinal canal and beyond the vertebra into the paravertebral tissues on the left

Лечение

Лечение пациента с острым ОП-переломом может продолжаться до трех месяцев и более и подразумевает медикаментозное и немедикаментозное консервативное, а также, в определенных случаях, хирургическое лечение.

Немедикаментозные методы лечения

Физическая активность и ношение корсетов

Пациентам рекомендуется как можно быстрее возобновить физическую активность. Длительный

постельный режим не рекомендуется. ОП-перелом позвонка значительно ограничивает общую физическую активность пациента, что создаёт риск лёгочных и тромботических осложнений, способствует дальнейшей потере костной массы и мышечной силы, общей детренированности. В связи с этим целесообразно, при возможности, начинать гимнастику буквально с первого дня перелома на фоне адекватного обезболивания. Пациентам, вынужденным из-за перелома временно соблюдать постельный режим, при адекватном обезболивании на 4–8-й день рекомендованы повороты с боку на бок, затем, если позволяет состояние, желательно

подниматься с постели при поддержке спины корсетом (корсет надевается в положении лёжа) на короткие промежутки времени (по 10 минут до 10 раз в день). Через 3 недели после перелома и в течение последующих 10 недель необходимо соблюдать режим «интермиттирующего отдыха в горизонтальном положении»: после 2 часов в вертикальном положении 20 минут проводить лежа [13,14]. По назначению врача ЛФК рекомендуются физические упражнения для улучшения равновесия и адекватные силовые тренировки.

Использование жёсткого/полужёсткого поясничного или грудно-поясничного корсета облегчает вертикализацию пациента, уменьшает выраженность боли за счёт ограничения подвижности пораженного отдела позвоночника, способствует раннему восстановлению физической активности [15]. Однако многие пациенты с выраженной предшествующей деформацией (кифосколиоз с укорочением торса и уменьшением реберно-подвздошного расстояния) испытывают значительные затруднения и дискомфорт от ношения корсета, нивелирующие его лечебное действие. Важным отрицательным моментом применения корсетов является развитие мышечной атрофии, поэтому их использование рекомендуется в первые три месяца после перелома, но не дольше.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение состоит из обезболивания и специфического лечения остеопороза [5].

Лечение остеопороза

Для лечения первичного остеопороза применяют модуляторы костной резорбции (бисфосфонаты, ингибиторы RANKL (рецептора активатора ядерного фактора κ B), терипаратид), а также препараты витамина D (холекальциферол и альфакальцидол). Лечение вторичного остеопороза требует также компенсации основного заболевания. Если перелом произошёл на фоне лечения тем или иным модулятором костной резорбции, то необходимо решение вопроса о целесообразности продолжения приёма или замене этого препарата.

Обезболивание

Выбор препаратов зависит, прежде всего, от интенсивности и вида болевого синдрома.

В большинстве случаев болевой синдром представлен позвоночным и миотоническим компонентами.

Таблица 1. Медикаментозное лечение боли при остром ОП-переломе позвонка

Препараты	Дозирование	Наиболее частые побочные эффекты
Парацетамол	500-1000 мг каждые 4-8 часов (максимально — 3 г/день)	Нефропатия, анемия, тромбоцитопения, гепатотоксичность, гиперчувствительность, острый некроз почечных канальцев
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ибупрофен, 200-800 мг каждые 8 часов Напроксен, 200-500 мг каждые 12 часов	Фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, кровотечения, в том числе желудочно-кишечные, отечный синдром, гастрит, желудочно-кишечные кровотечения, декомпенсация сердечной недостаточности, прогрессирование хронической болезни почек, острая нефропатия, гастроэнтеропатия, язвенная болезнь желудка
Кальцитонин	200 МЕ в день интраназально с чередованием носовых ходов 2-4 недели	Снижение аппетита, головокружение, приливы, желудочно-кишечные расстройства, головная боль, гипертония, гипокальциемия, сыпь, ринит, увеличение веса
Лидокаиновый пластырь 5%	Наклеить на пораженный участок на 12 часов	Дерматит, отек, обострение боли, депигментация кожи, крапивница
Миорелаксанты	Толперизон — 50 мг 2-3 раза/сутки, затем постепенно повышать дозу до 150 мг 2-3 раза в сутки Начальная доза тизанидина — 2 мг 3 раза в сутки, затем — постепенное повышение суточной дозы на 2-4 мг с интервалом в 3-7 дней до 12-24 мг/сутки, разделенной на 3-4 приема через равные промежутки времени. Не превышать дозу 36 мг/сут. Резко не отменять	Головокружение, сонливость, заторможенность, тошнота, диарея, запор, головная боль, сухость во рту
Опиоидные анальгетики	Трамадол — 50-200 мг/сутки. Максимальная суточная доза — 400 мг/сутки	Зависимость, спутанность сознания, сонливость, головокружение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, тошнота, рвота, усиление потоотделения, миоз
Анальгетики центрального действия	Нефопам Внутрь — 30-90 мг 3 раза/сутки; в/м — 20 мг 3-4 раза/сутки; в/в кап в физ. р-ре — 20 мг 3-4 раза/сутки. Максимальная суточная доза — 120 мг. P.S. во время введения препарата и в течение 15-20 минут после инъекции пациент должен находиться в положении лежа Флупиртин* 200-600 мг/сут, максимальная суточная доза 600 мг.	Головокружение, сонливость, нарушения сна, нервозность, нарушения мышления, ощущение пелены перед глазами, тошнота, рвота, сухость во рту, повышенное потоотделение, тахикардия, задержка мочи. В редких случаях — эйфория, галлюцинации, судороги Головокружение, изжога, тошнота, рвота, запор или диарея, метеоризм, боли в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, депрессия, нарушения сна, потливость, беспокойство, нервозность, тремор, головная боль

Примечание: * в настоящее время недоступен в РФ

В связи с этим, при легкой и умеренной боли препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен (парацетамол), миорелаксанты, а также рекомендовано применение лидокаиновых пластырей (табл. 1) [16]. Нередко бывает, что медикаментозное обезболивание недостаточно эффективно или плохо переносится. Учитывая широкую вариабельность индивидуальной эффективности и переносимости, рекомендуют подбирать НПВП и миорелаксанты, используя препараты из разных химических групп. Если боль всё же не облегчается в течение одной-двух недель, то возможно применение трамадола и/или кальцитонина, а также решение вопроса о хирургическом лечении.

В случае выявления миофасциальных триггерных точек рекомендованы лечебные блокады.

В случае преобладания корешковой боли, появления признаков радикулопатии и других неврологических симптомов рекомендовано индивидуальное решение вопроса о дальнейшей тактике [17]. Возможно консервативное патогенетическое лечение корешкового синдрома, которое включает в себя нейротропные препараты (липовая кислота, витамины группы В, препараты, улучшающие микроциркуляцию), возможно применение препаратов, направленных на лечение нейропатической боли (габапентин, прегабалин и др.). При развитии компрессионной радикулопатии, что бывает нередко при сочетании компрессионного перелома с дегенеративным спинальным стенозом, для

купирования болевого синдрома возможно применение перидурального введения стероидов к компримированному корешку под рентгеннавигацией.

При выраженной радикулопатии, недостаточной эффективности консервативного лечения, при декомпенсации спинального стеноза, или при появлении синдрома нейрогенной перемежающейся хромоты, принимается решение о микрохирургическом расширении позвоночного канала (микродекомпрессии) [18].

Признаки кауда-синдрома всегда являются показанием для неотложной декомпрессии нервных структур конского хвоста, поскольку длительная компрессия нервных структур приводит к необратимому неврологическому дефициту, в особенности — нарушению функции тазовых органов [19].

Болевой фасет-синдром наблюдается достаточно часто у пациентов пожилого возраста, в том числе, и на фоне остеопороза [20]. Однако, острый перелом позвонка обычно преобладает в клиническом проявлении, и лечение фасеточной артропатии, как правило, начинают через несколько месяцев после заживления компрессионного перелома. В этих случаях широко используются блокады задней медиальной ветви спинального нерва, иннервирующей эти суставы, нередко сочетая местный анестетик с топическим введением стероидов [20]. В случае эффективности таких блокад может быть применен метод радиочастотной или эндоскопической денервации фасеточных суставов, что позволяет достичь длительного обезболивания.

Table 1. Drugs for pain relief in acute vertebral osteoporotic fracture

Medications	Dosing	Side effects
Paracetamol	500-100 mg q4-8h (daily doses up to 3 g/day may be used)	Nephropathy, anemia, thrombocytopenia, hepatotoxicity, hypersensitivity, acute renal tubular necrosis
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Ibuprofen 200-800 mg q8h Naproxen, 200-500 mg q12h	Atrial fibrillation, bleeding, cardiovascular disease, edema, gastritis, gastrointestinal bleeding, heart failure, hypertension, kidney disease, gastric ulcer
Calcitonin	200 UI q24h intranasal 2-4 weeks. Alternate nostrils from one day to the next	Decreased appetite, dizziness, flashes, gastrointestinal disorders, headache, hypertension, hypocalcemia, rash, rhinitis, weight gain
Lidocaine patch 5 %	Stick on the affected area for 12 hours	Dermatitis, edema, exacerbation of pain, skin depigmentation, urticaria
Myorelaxants	Tolperisone — 50 mg q8-12h, then gradually increase the dose to 150 mg q8-12h The initial dose of tizanidine is 2 mg 3 times a day, then a gradual increase in the daily dose by 2-4 mg at intervals of 3-7 days to 12-24 mg/day, divided into 3-4 doses at regular intervals. Do not exceed 36 mg/day. Do not abruptly withdrawal	Dizziness, drowsiness, sedation, vomiting, dry mouth, constipation, headache
Opioid analgesics	Tramadol — 50-200 mg/day Maximum daily dose — 400 mg	Dependence, confusion, drowsiness, dizziness, tachycardia, orthostatic hypotension, dry mouth, nausea, vomiting, increased sweating, miosis
Central analgesics	Nefopam Per os — 30-90 mg q8h; IM — 20 mg q6-8h; IV in NaCl 0,9% — 20 mg q6-8h Maximum daily dose — 120 mg P.S. During the administration of the drug and within 15-20 minutes after the injection, the patient must be in the supine position Flupirtine* 200-600 mg/day. Maximum daily dose — 600 mg.	Dizziness, drowsiness, sleep disturbances, nervousness, thinking disturbances, a feeling of a veil over vision, nausea, vomiting, dry mouth, increased sweating, tachycardia, urinary retention. In rare cases — euphoria, hallucinations, convulsions Dizziness, heartburn, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, flatulence, abdominal pain, dryness of the oral mucosa, anorexia, depression, sleep disturbances, sweating, anxiety, nervousness, tremors, headache

Note: * currently not available in Russia

Хирургическое лечение острого перелома позвонка

В случаях выбора хирургического метода используют вертебропластику или кифопластику. Целью этих операций является уменьшение боли, коррекция или стабилизация формы позвонка.

В 1987 году П. Гелибер с соавторами описали лечение опухоли тела позвонка с помощью введения в пораженный позвонок цемента (полиметилметакрилата) [21]. Процедура получила название «вертебропластика» и с тех пор активно используется для лечения различных переломов позвонков (остеопоротических, травматических, опухолевых). Вертебропластика не подразумевает коррекции формы позвонка, она лишь позволяет «закрепить» имеющуюся форму. В ходе вертебропластики (ВП) в губчатое вещество тела позвонка вводится костный цемент на основе метакрилатов, который в течение 10-15 минут затвердевает и предотвращает дальнейшую деформацию позвонка [22].

Позже была разработана баллонная кифопластика (КП), при которой в сломанное тело позвонка вводят один или два баллона [23]. При раздувании баллонов достигается разведение замыкательных пластинок, тем самым уменьшается кифотическая деформация позвонка (то есть достигается некоторое «распрямление» и восстановление формы позвонка), а также при этом в теле позвонка формируется полость, в которую затем вводится цемент. Принцип КП представлен на рисунке 4. Обе операции (и ВП, и КП) выполняются под контролем электронно-оптического преобразователя. Обычно вводят 5-7 мл цемента в вентральную и центральную часть тела позвонка. Добиваться «тугого» заполнения не следует, поскольку это не всегда коррелирует с обезболивающим эффектом, зато увеличивает риск утечки цемента. Преимуществом КП является меньший риск утечки цемента в связи с предварительным формированием полости в теле позвонка. Однако, при КП приходится формировать достаточно широкий

тоннель в ножке позвонка (5-6 мм), через который будет вводиться баллон, что может создавать технические трудности для хирурга, особенно при компрессионно-оскольчатом переломе позвонка, вызывая ятрогенное смещение отломка. Таким образом, оскольчатый перелом тела и тонкие ножки затрудняют выполнение операции, и предпочтение отдают ВП [2] {Борщенко, 2014, Практика спинальной хирургии в условиях частной клиники}. Результаты хирургического лечения представлены на рисунке 5.

Операция ВП/КП длится около 30-40 минут при укреплении одного позвонка. Если одновременно вводится цемент в два или более позвонков, то продолжительность вмешательства удлинится. Чаще всего выполняют укрепление одного или двух позвонков.

Основной метод обезболивания для этого вмешательства — местная анестезия. Возможно потенцирование в виде атаралгезии. Хорошо зарекомендовала себя анестезия с интратуральным введением фентанила на поясничном отделе позвоночника. В этом случае фентанил селективно связывается с сегментарными опиоидными рецепторами спинного мозга, вызывая качественное обезболивание без выключения двигательных функций нижних конечностей.

Поскольку цемент затвердевает уже в операционной через 10-15 минут после замешивания и введения в позвонок, то активизация пациента разрешается практически сразу после возвращения в палату. Обычно вертикализация пациента начинается через 30-60 минут после введения цемента. Нередко уже в этот момент пациент отмечает значительный регресс позвоночного болевого синдрома.

Показания к операции в остром периоде ОП-перелома позвонка

Показания для выполнения ВП/КП в случае перелома позвонка определяются временем, прошедшим после перелома, выраженностью болевого синдрома, а также наличием признаков консолидации перелома.

Острота перелома позвонка обусловлена, прежде всего, не только со временем, прошедшим после предполагаемой травмы позвонка, но и со степенью перестройки костной ткани. Острый процесс перелома связан со сминанием костных трабекул губчатого вещества тела позвонка. Это видно на качественных рентгенограммах или КТ. На МРТ это проявляется в виде признаков костного отека тела позвонка (снижение интенсивности сигнала в T1-ВИ, повышение в T2-ВИ, повышение сигнала в режиме жироподавления (STIR режим)). Дополнительным признаком острого перелома на МРТ может быть линия собственно перелома, где костные балки отсутствуют, проявляясь линией пониженного сигнала в T1-ВИ и T2-ВИ. На КТ и рентгенограмме признаком острого перелома служит ступенчатая деформация кортикальной пластины, что указывает на малый срок, прошедший после перелома, в ходе которого эта «ступенька» не успела сгладиться и трансформироваться.

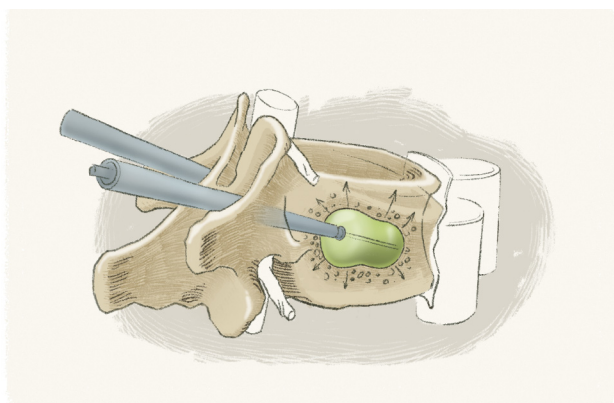


Рисунок 4. Баллонная кифопластика.

Иллюстратор А.К. Рудых

Комментарии: процесс раздувания баллона в сломанном теле позвонка для последующего введения цемента в образовавшуюся полость

Picture 4. Balloon kyphoplasty. Illustrator A.K. Rudykh

Comments: the process of inflating a balloon in a fractured vertebral body to detect a cemented formation in the form of a cavity



Рисунок 5а. МРТ поясничного отдела позвоночника. В Т1-ВИ наблюдается гипоинтенсивный сигнал, в Т2-ВИ — участки повышения интенсивности сигнала, в режиме жироподавления (STIR режим) — резкое повышение интенсивности сигнала как проявление острого костного отека. На фронтальном срезе по линии костного сминания отмечается снижение интенсивности сигнала, формирование острой грыжи Шморля в теле L3 позвонка (желтые стрелки)

Picture 5a. MRI of the lumbar spine. Hypointensive signal in T1 WI, areas of increased signal intensity in T2 WI. Significant increase in signal intensity in STIR mode as a manifestation of acute bone edema. Schmorl's hernia formation in the body of the L3 vertebra and decreased signal intensity along the line of bone compression

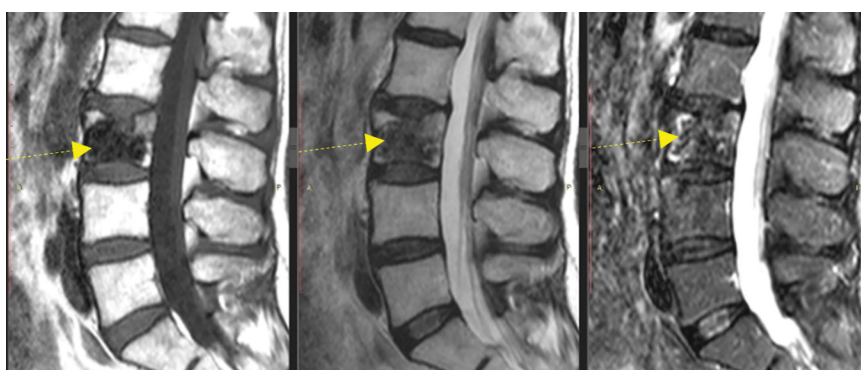


Рисунок 5б. МРТ поясничного отдела позвоночника через 3 года после перелома и выполненной пункционной вертебропластики L3 позвонка (желтые стрелки). Отсутствие признаков острого перелома, зона неправильной формы с низким сигналом во всех режимах — костный цемент, сохраненная высота тела позвонка и нормальная ось позвоночника, размер грыжи Шморля в теле L3 позвонка не увеличился

Picture 5b. MRI of the lumbar spine, 3 years after the fracture and puncture vertebroplasty of the L3 vertebra. An irregularly shaped area with a low signal in all modes — bone cement. The height of the vertebral body and normal spinal axis are preserved. No increase in the size of Schmorl's hernia in the body of L3 vertebra

Рисунок 5. Острый компрессионный перелом тела L3 позвонка с вертебропластикой

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, STIR — Short tau inversion recovery (режим подавления сигнала жировой ткани с использованием эффекта инверсия-восстановление), Т1-ВИ — Т1-взвешенное изображение, Т2-ВИ — Т2-взвешенное изображение

Figure 5. Acute vertebral compression fracture of the L3, results of the vertebroplastic

Abbreviation: MRI — magnetic resonance imaging, STIR — Short tau inversion recovery, T1 WI — T1 weighted imaging, T2 WI — T2 weighted imaging

Если по данным рентгенограммы или КТ в зоне деформации позвонка определяются сформированные костные балки, на МРТ нет признаков костного отека, то такой перелом считается хроническим или консолидированным.

Таким образом, показанием для ВП/КП служит сочетание двух признаков: наличие острого перелома позвонка в сочетании с выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению в течение 1-3 недель [24, 25].

Собственно, время после полученного перелома не является критерием для проведения операции, поскольку при низком костном метаболизме и замедленной консолидации перелома признаки острого перелома могут оставаться на МРТ или КТ в течение 1-6 месяцев. Поэтому даже через 4-6 месяцев после ОП-перелома, если сохраняются признаки костного отека позвонка в сочетании с болевым синдромом, возможно проведение эффективной ВП/КП. В среднем, эти операции выполняются на сроке 1-3 месяца после перелома.

В то же время, позже 6 месяцев после перелома, как правило, наступает ремоделирование позвонка и целесообразность данного вида хирургического лечения становится сомнительной [2].

Высокая толерантность к боли, хорошая физическая активность пациента, эффективность анальгетиков и других консервативных методов лечения могут быть относительным противопоказанием для хирургического вмешательства в виде ВП/КП.

Степень анатомической деформации позвонка также не является критерием для определения показаний к ВП/КП, поскольку даже первая степень компрессии позвонка может давать крайне выраженный болевой синдром, и наоборот, полное компрессионное сминание (vertebra plana) может не сопровождаться значительными болями. Однако компрессионный перелом первой степени в переходной зоне, где смыкаются малоподвижный грудной и высокоподвижный поясничный отдел позвоночника (Th11-L2 позвонки), имеет риск прогрессирования деформации с переходом

в компрессию более высоких степеней. В этом случае повышается риск кифотической деформации позвоночника с развитием горба, хронического болевого синдрома, связанного с перегрузкой мышечного и связочного аппарата позвоночника. Поэтому в случае острого компрессионного перелома Th11-L2 позвонков целесообразно расширять показания для ВП/КП для предотвращения подобных биомеханических осложнений, даже в случае первичного умеренного болевого синдрома [26–28].

Показания к операции в отсроченном периоде

На фоне компрессионного перелома происходит уплотнение костной ткани (сминание костных балок). В сочетании с естественными репаративными процессами это приводит к спонтанному срастанию перелома в течение 4–6 месяцев с сохранением деформации позвонка. Поэтому при переломах давностью более 6 месяцев, ВП/КП, скорее всего не показаны. Однако на фоне остеопороза репаративные процессы замедляются, поэтому заживления перелома может не наступить, а потеря костной ткани и лизис позвонка — продолжаться. В таких случаях укрепление позвонка цементом, выполнение ВП/КП даже в сроки позднее 6 месяцев с момента перелома может давать положительный эффект — заметное уменьшение боли и повышение двигательной активности [29, 30].

Состояние позвонка оценивается по данным МРТ и клиническим признакам. На процесс сминания костной ткани, т.е. на *продолжающийся перелом* указывают снижение интенсивности сигнала от тела позвонка на T1-взвешенном изображении и повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении. При составлении плана лечения следует также иметь в виду такие признаки остроты процесса, как пальпаторная или перкуторная болезненность остистого отростка повреждённого позвонка. Решение о целесообразности ВП/КП принимают с учётом всех перечисленных факторов [2].

Кроме того, другие оперативные вмешательства осуществляются при определенных ситуациях: неврологический дефицит (сдавление нервных корешков), нестабильность позвоночника по данным визуализирующих методов, прогрессирование кифоза.

Заключение

Дифференциальная диагностика острого ОП-перелома по клиническим данным весьма затруднительна в силу неспецифичности проявлений и требует применения методов медицинской визуализации, в том числе, КТ и МРТ. Лечение острого ОП-перелома подразумевает применение консервативных и хирургических методов, выбор которых в каждом конкретном случае основывается на данных исчерпывающего обследования и динамического наблюдения за пациентом.

Вклад авторов:

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

Лялина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): концепция и дизайн статьи, редактирование текста, предоставление иллюстраций, обзор публикаций по теме, взаимодействие авторов
Борщенко И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): научная консультация, предоставление иллюстраций, редактирование текста

Борисовская С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): научная консультация, редактирование текста

Скрипниченко Э.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): обзор публикаций по теме, редактирование текста

Биняковский Р.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>): редактирование текста

Соломин В.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1657-0158>): научная консультация, предоставление иллюстраций, редактирование текста

Тришина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-661X>): научная консультация, редактирование текста

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): редактирование текста, 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

Lyalina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): concept and design of the article, text editing, providing illustrations, review of literature, authors interaction

Borshenko I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): scientific advising, providing illustrations, text editing

Borisovskaya S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): scientific advising, text editing

Skrpichenko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): review of literature, text editing

Binyakovskiy R.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>): text editing

Solomin V.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1657-0158>): scientific advising, providing illustrations, text editing

Trishina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-661X>): scientific advising, text editing

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): text editing, approval of the final version of the article

Список литературы/References:

1. Heredia C., Mercader J.M., Graus F. et al. Hemangioma of the vertebrae: contribution of magnetic resonance to its study. *Neurologia* (Barcelona, Spain). 1989; 4(9): 336–339.
2. Борщенко И.А., Лялина В.В. Практика спинальной хирургии в условиях частной клиники. Москва, Практика. 2014; 172 с. Borshenko I.A., Lyalina V.V. Practice of spine surgery in private clinic. Moscow, Practice. 2014; 172 p [In Russian].
3. Норкин И.А., Лихачев С.В., Чомартов А.Ю. и др. Гемангиомы позвоночника. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(2): 428–432. Norkin I.A., Likhachev S.V., Chomartov A.Yu. et al. Spinal hemangiomas. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6(2): 428–432 [In Russian].
4. Shah V., Mapes M. Vertebral haemangioma. [Electronic resource]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/vertebral-haemangioma?lang=gb>. (date of the application: 23.06.2020).

5. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Российская ассоциация эндокринологов. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации по патологическим переломам, осложняющим остеопороз. 2018; 12. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_1. (дата обращения: 17.05.2020).
Russian Association of Traumatologists and Orthopedists. Russian Association of Endocrinologists. Russian Association of rheumatologists. Clinical guidelines for pathological fractures complicating osteoporosis. 2018; 12. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_1. (date of the application: 05.17.2020). [In Russian]
6. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). 2021; 117. [Электронный ресурс]. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр. (дата обращения: 20.05.2020).
A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadov. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). 2021; 117. [Electronic resource]. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Zabol_2020_Electr. (date of the application: 06.17.2020). [In Russian]
7. Hacking C., Yap K. Multiple myeloma. [Electronic resource]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/multiple-myeloma-1>. (date of the application: 23.06.2020).
8. Маркина Ю. Ю. Поражения скелета при миеломной болезни и их лучевая диагностика. Сибирский медицинский журнал. 2008; 23(3-2): 19-23.
Markina Y. Y. The skeleton injuries in multiple myeloma disease and their radial diagnosis. Siberian medical journal. 2008; 23(3-2): 19-23 [In Russian].
9. Major N. M., Helms C. A., Richardson W. J. The «mini brain»: plasmacytoma in a vertebral body on MR imaging. American Journal of Roentgenology. 2000; 175(1): 261-263. doi:10.2214/ajr.175.1.1750261.
10. Chmiel-Nowak M., Dawes L. Vertebral metastases. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/vertebral-metastases?lang=gb>. (date of the application: 23.06.2020).
11. Yu H. M., Hoffe S. E. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of adult patients with bone metastasis. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-bone-metastasis-in-adults>. (date of the application: 23.06.2020).
12. Andreula C., Murrone M. Metastatic disease of the spine. European Radiology. 2005; 15(3):627-632. doi:10.1007/s00330-004-2627-3.
13. Jung H. S., Jee W. H., McCauley T. R. et al. Discrimination of Metastatic from Acute Osteoporotic Compression Spinal Fractures with MR Imaging. RadioGraphics. 2003; 23(1):179-187. doi:10.1148/rg.231025043.
14. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2-е изд. 2010; 219-220.
Lesnyak O. M., Benevolenskaya L. I. Clinical guidelines. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Moscow, GEOTAR-Media. 2nd ed. 2010; 219-220. [In Russian]
15. Родионова С. С., Дарчия Л. Ю., Хакимов У. Р. Болевой синдром при переломах тел позвонков, осложняющих течение системного остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20(1): 28-31.
Rodionova S. S., Darchia L. U., Khakimov U. R. Acute and chronic pain in vertebral fractures as systemic osteoporosis complication. Literature review. Osteoporosis and bone disease. 2017; 20(1): 28-31 [In Russian].
16. McCarthy J., Davis A. Diagnosis and Management of Vertebral Compression Fractures. American family physician. 2016; 94(1): 44-50.
17. Данилов А. Б. Алгоритм диагностики и лечения боли в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. Нервные болезни. 2010; (4): 11-18.
Danilov A. B. Algorithm for the diagnosis and treatment of pain in the lower back from the perspective of evidence-based medicine. The Journal of Nervous Diseases. 2010; (4): 11-18 [in Russian].
18. Сурская Е. В. Современные аспекты лечения дорсопатии. Русский медицинский журнал. 2009; 17(20): 1311-1314.
Surskaya E. V. Modern aspects of treatment of a dorsopathy. Russian medical journal. 2009; 17(20): 1311-1314 [in Russian].
19. Грачев Ю. В., Шмирев В. И. Вертебральная поясничная боль: полифакторное происхождение, симптоматология, принципы лечения. Лечащий врач. 2008; (5): 6-10.
Grachev Yu. V., Shmirev V. I. Vertebral low back pain: multifactorial origin, symptomatology, principles of treatment. Lechaschi Vrach. 2008; (5): 6-10 [in Russian].
20. Давыдов О. С., Павлова Л., Жуков Е. Фасеточный синдром. Врач. 2015; (10): 8-14.
Davidov O. S., Pavlova L., Zhukov E. Facet syndrome. Vrach. 2015; (10): 8-14 [in Russian].
21. Galibert P., Déramond H. Percutaneous acrylic vertebroplasty as a treatment of vertebral angioma as well as painful and debilitating diseases. Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie. 1990; 116(3): 326-335.22.
22. Xie L., Zhao Z. G., Zhang S. J. et al. Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: An updated meta-analysis of prospective randomized controlled trials. International Journal of Surgery. 2017; (47): 25-32. doi:10.1016/j.ijssu.2017.09.021.23.
23. Gaitanis I. N., Hadjipavlou A. G., Katonis P. G. et al. Balloon kyphoplasty for the treatment of pathological vertebral compressive fractures. European Spine Journal. 2005; 14(3): 250-260. doi:10.1007/s00586-004-0767-4.
24. Tsoumakidou G., Too C. W., Koch G. et al. CIRSE Guidelines on Percutaneous Vertebral Augmentation. CardioVascular and Interventional Radiology. 2017; 40(3): 331-342. doi:10.1007/s00270-017-1574-8.
25. Robinson Y., Heyde C. E., Försth P. et al. Kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures — Guidelines and technical considerations. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2011; 6(1): 43. doi:10.1186/1749-799X-6-43.
26. Лихачев С. В., Зарецков В. В., Шульга А. Е. и др. Повреждения переходного груднопоясничного отдела позвоночника: библиометрический анализ англоязычной литературы. Хирургия позвоночника. 2018; 15(4): 52-69. doi: 10.14531/ss2018.4.52-69.
Likhachev S. V., Zaretskov V. V., Shulga A. E. et al. Injuries to the thoracolumbar junction: bibliometric analysis of English-language literature. Spine surgery. 2018; 15(4): 52-69. doi:10.14531/ss2018.4.52-69.
27. Chen J. F., Lee S. T. Percutaneous vertebroplasty for treatment of thoracolumbar spine bursting fracture. Surgical Neurology. 2004; 62(6): 494-500. doi:10.1016/j.surneu.2003.10.049.
28. Teyssédou S., Saget M., Pries P. Kyphoplasty and vertebroplasty. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2014; 100(1): S169-S179. doi:10.1016/j.otsr.2013.11.005.
29. Zhu Y., Cheng J., Yin J. et al. Therapeutic effect of kyphoplasty and balloon vertebroplasty on osteoporotic vertebral compression fracture. Medicine. 2019; 98(45): e17810. doi:10.1097/MD.00000000000017810.
30. Langner S., Henker C. Vertebroplastie und Kyphoplastie. Der Radiologe. 2020; 60(2): 138-143. doi:10.1007/s00117-020-00651-z.

**А.А. Калугин*, А.А. Степченко, М.А. Степченко**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АКЦЕНТУАЦИИ СВОЙСТВ ТЕМПЕРАМЕНТА С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

A.A. Kalugin*, A.A. Stepchenko, M.A. Stepchenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State
Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia

Relationship of Clinical Picture, Phenotype of Oxidative Metabolism, Accentuation of Temperament Properties and Compliance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Резюме

Цель исследования. Установить взаимосвязь акцентуации свойств темперамента, клинической картины заболевания и приверженности к терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с различным фенотипом окислительного метаболизма. **Материалы и методы.** Для реализации поставленной цели было проведено исследование в дизайне «случай-контроль» 156 пациентов обоих полов в возрасте от 21 до 55 лет (101 мужчина и 55 женщин, средний возраст 38 лет (IQR 29-46)) с верифицированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с оценкой клинической картины, сопутствующей патологией, выраженности симптомов с помощью визуально-аналоговой шкалы, приверженности к терапии, фенотипа окислительного метаболизма с помощью препарата-маркера эуфиллина, определением личностных психофизиологических особенности с использованием теста акцентуации свойств темперамента. Статистический анализ проводился согласно целям исследования и особенностям совокупности данных. **Результаты.** У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью были выделены три основных типа личности: гипертимный (29;19%), смешанный (61;39%) и эмоционально-нестабильный тип (66;42%). По фенотипу окислительного метаболизма 156 пациентов подразделялись на быстрые (51; 33%), промежуточные (82; 52%) и медленные метаболизаторы (23; 15%). Мультиномиальный логистический регрессионный анализ показал, что у пациентов с быстрым метаболизмом, в отличие от промежуточных и медленных метаболизаторов, следует ожидать низкую интенсивность болевого синдрома ($p=0,014$). Влияния на клиническую картину свойств темперамента не выявлено ($p=0,063$). При изучении с помощью мультиномиальной логистической регрессии зависимости приверженности к терапии от свойств темперамента и уровня метаболизма пациента, у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вероятность высокой приверженности к терапии составила более 65% у быстрых и промежуточных метаболизаторов и 100% у медленных метаболизаторов ($p=0,006$), у пациентов со смешанными типами вероятность высокой приверженности к терапии наблюдается только у медленных метаболизаторов ($p=0,006$), у пациентов с эмоционально-нестабильным типом высокая вероятность низкой приверженности к терапии вне зависимости от уровня метаболизма ($p=0,006$). **Заключение.** Для прогнозирования приверженности к терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью целесообразно определять уровень окислительного метаболизма и тип акцентуации свойств темперамента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фенотип окислительного метаболизма, свойства темперамента, приверженность к терапии

*Контакты: Андрей Александрович Калугин, e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

*Contacts: Andrei A. Kalugin, e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>

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 13.05.2021 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Для цитирования: Калугин А.А., Степченко А.А., Степченко М.А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АКЦЕНТУАЦИИ СВОЙСТВ ТЕМПЕРАМЕНТА С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 450-458. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-450-458. EDN: RFK0XS

Abstract

The purpose of the study is to establish the relationship between the accentuation of temperament properties, clinical picture of disease, and adherence to therapy in patients with gastroesophageal reflux disease with different phenotype of oxidative metabolism. **Materials and methods.** To achieve this goal, a case-control study was conducted in 156 patients aged 21 to 55 years (101 men and 55 women, mean age 38 years (IQR 29-46)) with verified gastroesophageal reflux disease with assessment of the clinical picture, assessment of the severity of symptoms using a visual analogue scale, concomitant pathology, adherence to therapy, phenotype of oxidative metabolism with the eufillin marker drug, determination of personal psychophysiological features using a temperament accentuation test. Statistical analyses were performed according to study objectives and data set features. **Results.** In patients with gastroesophageal reflux disease, 3 main personality types were identified: hyperthymic ($n = 29$; 19 %), mixed ($n = 61$; 39 %) and emotionally unstable type ($n = 66$; 42 %). By oxidative metabolism phenotype, 156 patients were divided into rapid ($n = 51$; 33 %), intermediate ($n = 82$; 52 %) and slow metabolizers ($n = 23$; 15 %). Analysis of multinomial logistic regression showed that in patients with rapid metabolism, in contrast to intermediate and slow metabolizers, low pain syndrome intensity should be expected ($p = 0.014$). There was no effect on the clinical presentation of temperament properties ($p = 0.063$). When studying the dependence of adherence to therapy on the properties of temperament and the patient's metabolic level by multinomial logistic regression in patients with a hyperthymic type of accentuation of temperament properties, the probability of high adherence to therapy was more than 65 % in fast and intermediate metabolizers and 100 % in slow metabolizers ($p = 0.006$), in patients with mixed types the probability of high adherence to therapy is observed only in slow metabolizers ($p = 0.006$), patients with emotionally unstable type have a high probability of low adherence to therapy regardless of metabolic level ($p = 0.006$). **Conclusion.** To predict adherence of patients with gastroesophageal reflux disease to therapy, it is advisable to determine the level of oxidative metabolism and the type of accentuation of temperament properties.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, phenotype of oxidative metabolism, temperament properties, compliance*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 25.07.2022

For citation: Kalugin A.A., Stepchenko A.A., Stepchenko M.A. Relationship of Clinical Picture, Phenotype of Oxidative Metabolism, Accentuation of Temperament Properties and Compliance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 450-458. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-450-458. EDN: RFK0XS

ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КОП-25 — количественная оценка приверженности, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ТАСТ — тест акцентуации свойств темперамента, ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ARD — acute respiratory disease, GERD — gastroesophageal reflux disease, GERD-Q — GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire, опросник по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, GIT — gastrointestinal tract, GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale, HetEM — замедленный генотип окислительного метаболизма, HomEM — быстрый генотип окислительного метаболизма, PM — медленный генотип окислительного метаболизма, VAS — visual analogue scale

Актуальность темы

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) варьирует в разных странах и регионах и остается достаточно высокой. Распространенность ГЭРБ в США составляет примерно 20 %, тогда как распространённость болезни в Российской Федерации — от 11 до 15 % [1].

Подходы к ведению пациентов с ГЭРБ достаточно полно описаны в клинических рекомендациях [2]. Патти М.Д. и соавторы (2015) на основании публикаций

в PubMed с 1985 по 2015 год показали, что изменение образа жизни, ингибиторы протонной помпы и лапароскопическая фундопликация представляют собой надежные методы лечения ГЭРБ. Авторами на основании обзора делается вывод, что ГЭРБ — очень распространенное заболевание, и после постановки диагноза наилучшие результаты достигаются многопрофильной командой, целью которой является индивидуальное лечение пациентов [3].

Однако существуют факторы, снижающие эффективность фармакотерапии, например, различия в ско-

рости метаболизма у пациентов, в тоже время встречаются единичные научные работы по изучению скорости метаболизма у пациентов с ГЭРБ. Маев И.В. и соавт. (2011) выявили, что среди обследованных 267 пациентов с ГЭРБ достоверно больше пациентов с быстрым генотипом окислительного метаболизма (НомЕМ) — 84 %, при этом достоверно реже встречались пациенты с замедленным метаболизмом (НетЕМ) — всего 14 % пациентов, с медленным метаболизмом (РМ) было выявлено четыре пациента. [4]. Персонализация терапии требует чаще знания не генотипа, а фенотипа окислительного метаболизма, так как корреляция между генотипом и фенотипом не является показательной, и сообщается о 50 % ошибочных прогнозах [5]. Одним из решений данной проблемы было бы определение индивидуальных различий в метаболизме лекарственных препаратов с использованием ксенобиотиков в качестве средств-маркеров [6].

Для оценки эффективности терапии ГЭРБ используются различные опросники и шкалы, которые позволяют объективизировать влияние лечения, как на клиническую картину, так и на качество жизни (оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), SF-36) [7, 8]. Следует отметить, что в клинической практике достаточно удобным является применение более простого способа для оценки клинической картины с использованием визуально-аналоговой десятибалльной шкалы (ВАШ).

Еще одним фактором, влияющим на эффективность лечения, является приверженность к терапии — добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения. В работе Циммермана Я.С. и соавторов (2015), посвященной кислотозависимым заболеваниям, отмечается важность соблюдения предписанных рекомендаций для повышения эффективности лечения, включая изменение образа жизни, отказ от порочных привычек, принятие диетических ограничений, избежание стрессовых ситуаций, а также соблюдения предписанных доз лекарств, режимов приема, длительность терапии. Авторы также уделяют внимание значимости сотрудничества врача и пациента при лечении кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь и т. д.) и путям его улучшения [9].

Одной из причин снижения приверженности к терапии и, тем самым ее неэффективности, могут являться

особенности темперамента пациента. Для изучения свойств темперамента разработаны модели темперамента и предложены несколько методик и (В.М. Русалова, Г. Айзенка и А. Томаса и С. Чесса, Я. Стреляу и др.) [10]. Распространенной методикой для исследования психофизиологических особенностей личности в обычной клинической практике у пациентов с соматическими расстройствами является тест акцентуации свойств темперамента (ТАСТ) (Плотников Д.В. и соавт., 2001) [11]. Следует отметить, что исследования влияния свойств темперамента на приверженность к терапии у пациентов с ГЭРБ в доступной литературе практически не встречаются.

В связи с вышеизложенным представляет интерес выявить взаимосвязь индивидуальных различий скорости окислительного метаболизма, обуславливающих антисекреторный эффект препаратов, и акцентуации свойств темперамента и их влияния на приверженности к терапии у пациентов с ГЭРБ.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи акцентуации свойств темперамента, клинической картины заболевания и приверженности к терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с различным фенотипом окислительного метаболизма.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Для реализации цели работы проведено исследование в дизайне «случай-контроль», в результате которого в анализ были включены данные клинического обследования 156 пациентов гастроэнтерологического отделения Курской областной клинической больницы с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст составил 38 лет (IQR 29-46)) (табл. 1). Среди пациентов были 101 мужчина и 55 женщин (соотношение мужчин и женщин 2:1). Критериями включения пациентов в исследование были: наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом или без эзофагита, диагноз ГЭРБ подтверждался с помощью опросника GERD-Q [12], альгинатного теста и/или фиброэзофагогастродуоденоскопии (табл. 1). Критериями исключения пациентов из группы являлись: наличие пищевода Баррета, язвенный процесс в желудке и/или

Таблица 1. Распределение пациентов с ГЭРБ по полу и результатам эзофагогастродуоденоскопии
Table 1. Distribution of GERD patients by sex and esophagogastrroduodenoscopy findings

Нозология/ Nosology	Всего кол-во/ Total amount	Пол/ Sex	
		Мужчины, кол-во/ Men, amount	Женщины, кол-во/ Women, amount
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита/ Gastroesophageal reflux disease without esophagitis	129 (83 %)	88 (57 %)	41 (26 %)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом/ Gastroesophageal reflux disease with esophagitis	27 (17 %)	13 (8 %)	14 (9 %)
Итого	156 (100 %)	101 (65 %)	55 (35 %)

двенадцатиперстной кишке, в том числе, связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), отказ пациента от участия на любой стадии исследования, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации. Пациенты с подозрением на острое респираторное заболевание (ОРЗ) включались в исследование, так как явления ларингита могут провоцироваться ГЭРБ.

Перед включением в исследование все пациенты заполняли добровольное информированное согласие, содержащее информацию о целях, задачах и содержании работы. Аннотация к исследованию с протоколом и содержанием информированного согласия была одобрена региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета.

Изучение сопутствующей патологии у обследуемого контингента выявило следующие закономерности (рис. 1). Из сопутствующих заболеваний чаще встречались пациенты с симптомами ринита и кашлем без температуры (острые респираторные заболевания) — у 28 пациентов (18%), ишемической болезнью сердца — у 27 пациентов (17%) и артериальной гипертензией — у 22 пациентов (14%). Среди сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые встречались у 20 пациентов (13%), наблюдались функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, жировой гепатоз, дискинезия желчевыводящих путей.

Пациенты проходили клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [2].

Оценка клинической картины (выраженности изжоги и болевого синдрома) у пациентов с ГЭРБ проводилась с использованием визуально-аналоговой десятибалльной шкалы (ВАШ). 1 балл соответствовал минимальным проявлениям симптомов, 10 баллов — максимальному выявлению симптомов. При этом, менее 4 баллов по ВАШ определялось как слабая изжога или боль, 4–7 баллов — умеренная изжога или боль, от 8 баллов и выше — сильная изжога или боль. Результаты оценки клинической картины сравнивали у пациентов с ГЭРБ с различным метаболизмом и типом акцентуации свойств темперамента.

Для исследования приверженности к терапии был применен опросник, предложенный Колесниковой И.Ю. и соавт. (2005) [13] и состоящий из 5 вопросов: прием лекарств, назначаемых врачом; удовлетворенность лечением; соблюдение диеты; курение. Данные шкал опросника варьируют от 1 балла (отрицательное значение) до 3 (положительное значение и отсутствие вредных привычек). Также вычислялось суммарное значение, при этом низкой приверженностью считалась сумма баллов от 5 до 10, высокой приверженностью — от 11 до 15 баллов [13]. Данный опросник изначально является русскоязычным и валидизирован для пациентов кислотозависимыми заболеваниями. Другие опросники не использовались в связи с большим

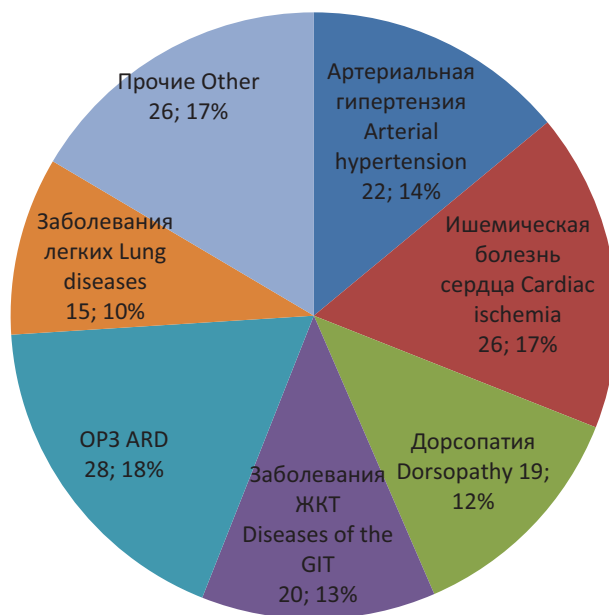


Рисунок 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с ГЭРБ

Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Figure 1. Comorbidities in GERD patients

Note: GERD — gastroesophageal reflux disease, ARD — acute respiratory diseases, GIT — gastrointestinal tract

количеством вопросов (КОП-25), а также из-за того, что валидизация опросников проходила в основном на пациентах с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом II типа, а не на пациентах с кислотозависимыми заболеваниями. Подсчет разницы между количеством выданного пациенту и возвращенного пациентом препарата не проводилось. Дополнительно в протокол пациента вносилась информация о принимаемых препаратах и вычислялась их средняя стоимость в аптеках г. Курска, кратности приема препаратов в сутки, суточная скорость и длительность действия препарата.

Фенотип окислительного метаболизма у обследованного контингента исследовался согласно методике фармакокинетической лаборатории Курского государственного медицинского университета [6]. В частности, пациентам перорально назначался эуфиллин в дозе 150 мг, концентрация которого определялась в слюне в течение суток с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Группы пациентов распределялись согласно методике на быстрых метаболизаторов (период полуэлиминации эуфиллина $T_{1/2} < 9$ час), промежуточных метаболизаторов ($T_{1/2} = 9–15$ час) и медленных метаболизаторов ($T_{1/2} > 15$ час).

Психофизиологические особенности личности пациентов с ГЭРБ исследовали с помощью опросника ТАСТ, состоящего из 125 вопросов, на которые испытуемому необходимо дать ответы «да» или «нет». Тип акцентуации свойств темперамента устанавливался на основе предшествующего факторного анализа шкал

ТАСТ следующим образом. Вначале на индивидуальном профиле каждого испытуемого выявлялись акцентуированные шкалы ТАСТ. Повышение шкалы до 8 стэнов расценивалась как умеренная акцентуация свойства, а три стэна — как умеренный дефицит измеряемого свойства. Оценки 9 и 2 стэна свидетельствовали о выраженной акцентуации или дефиците измеряемого свойства. Максимальная акцентуация или дефицит свойства получали оценки 10 и 1 стэн. Следует отметить, что у одного и того же пациента может встречаться акцентуация различных шкал. Затем выяснялось, в какой из обобщенных факторов темперамента входят акцентуированные шкалы. В соответствии с этим квалифицировался тип акцентуации: гипертимный, дистимный, тип эмоциональной нестабильности, инертный, гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный [11].

Анализировалось, в какой из обобщенных типов темперамента входят акцентуированные шкалы, в соответствии с которыми квалифицировался тип акцентуации: гипертимный, дистимный, тип эмоциональной нестабильности, инертный, гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный. Исследование проводилось однократно в начале курса терапии [11].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics Standard Edition 17.0. Количественные и качественные порядковые признаки (с числом рангов более 5) были представлены медианами (Me) и квартилями (нижним, Q1, и верхним, Q3), качественные признаки — в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли (%) от общего числа пациентов в группе. В результате предварительной оценки данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, выявлено, что распределение совокупностей данных отличалось от нормального, поэтому для проведения анализа влияния на выраженность клинической картины уровня метаболизма и свойств темперамента, а также для оценки влияния на приверженность к терапии уровня метаболизма, стоимости лечения, кратности приема препаратов, быстроты и длительность действия препаратов, использовалась мультиномиальная логистическая регрессия [14].

Результаты исследования

При применении теста акцентуации свойств темперамента у 156 пациентов с ГЭРБ выявлено, что у 11 пациентов (71 %) встречается акцентуация шкалы «невротизм», «эмоциональная инертность» и «эмоциональная лабильность» (56; 36 % и 45; 29 % соответственно), в наименьшей степени представлены «агрессивность» (39; 25 %), «энергичность» (33; 21 %), «социальная активность» (36; 23 %), «сенситивность» (33; 21 %), «робость» (28; 18 %).

При анализе результатов опросника ТАСТ подтвердилась неоднородность личностных характеристик у обследуемого контингента: гипертимность с социальной и предметной активностью встречались (до 8–10 стэнов) у 29 пациентов (18,6 %). Эмоциональная

нестабильность выражалась ростом шкал ТАСТ «невротизм», «сенситивность», «робость», «агрессивность», «эмоциональная лабильность» у 66 пациентов (42,3 %). Гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный и эмоциональный инертный типы встречались у 8 (5,1 %), 20 (12,8 %), 26 (16,7 %) и 1 (0,7 %) пациента соответственно. Дистимность, как противоположность гипертимности (1, 2, 3 стэна), наблюдалась у 6 (3,8 %) пациентов. Других совмещений шкал ТАСТ не обнаружено. Следует отметить, что у пациентов с ГЭРБ выявлено превалирование эмоциональной нестабильности.

Таким образом, по частоте встречаемости выделено 3 основных типа личности у пациентов с ГЭРБ: 1) гипертимный тип, характеризующийся акцентуацией шкал, отражающих социальную и предметную активность (29, 19 %); 2) смешанные типы, сочетающие усиление шкал, отражающих эмоциональную лабильность, и шкал, отражающих как социальную и предметную активность, так и пассивность, куда были отнесены все остальные пациенты с ГЭРБ (61, 39 %) 3) эмоционально-нестабильный тип с акцентуацией шкал астенических эмоций (66, 42 %).

На следующем этапе при изучении у 156 пациентов с ГЭРБ изменений суточной концентрации в слюне принятого перорально препарата-маркера зифиллина получены следующие результаты: у 51 пациента (33 %) определен быстрый фенотип окислительного метаболизма, у 82 пациентов (52 %) — промежуточный фенотип и у 23 пациентов (15 %) выявлен медленный фенотип окислительного метаболизма.

Среди обследованного контингента все 156 пациентов предъявляли жалобы на изжогу, а испытывали болевые ощущения в нижней трети грудины только 119 пациентов (76 %). Выраженность симптомов проверялась по шкале ВАШ (таблица 2).

Для проверки гипотезы о взаимосвязи выраженности клинических проявлений с фенотипом окислительного метаболизма и особенностями свойств темперамента у пациентов с ГЭРБ произведен анализ данных с применением мультиномиальной логистической регрессии. Зависимыми переменными были результаты восприятия изжоги и боли по шкале ВАШ в баллах, тип акцентуации свойств темперамента и уровень метаболизма у каждого пациента определялись как факторы и обозначались номинальными числительными.

В результате влияние уровня метаболизма ($p=0,662$) и типа акцентуации свойств темперамента ($p=0,069$) на выраженность изжоги по шкале ВАШ у пациентов с ГЭРБ не подтвердилось (значимость всей модели $p=0,163$). Однако при проведении процедуры мультиномиальной логистической регрессии для подтверждения гипотезы о влиянии уровня метаболизма и свойств темперамента на клиническую картину, подтверждено различие в оценке болевого синдрома у пациентов с различным фенотипом окислительного метаболизма (Хи-квадрат = 25,093, $p=0,014$), но не получено достоверных различий в восприятии болевого синдрома у пациентов с различным типом акцентуации свойств темперамента ($p=0,263$).

Таблица 2. Выраженность клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ
Table 2. The severity of clinical symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease

Наименование показателя/ Name of indicator (n; MQR)	Количество пациентов с различной интенсивностью изжоги и болевого синдрома/ Number of patients with different intensity of heartburn and pain syndrome (n (%))		
	Низкая интенсивность/ Low intensity ≤4 баллов points	Средняя интенсивность/ Middle intensity 4-7 баллов points	Высокая интенсивность/ High intensity ≥8 баллов points
Выраженность изжоги по ВАШ/ The severity of heartburn according to the VAS (n=156, MQR 6-8 баллов)	3 (1,9 %)	81 (51,9 %)	72 (46,2 %)
Выраженность болевого синдрома по ВАШ/ Pain severity according to the VAS (n=119, MQR 3-6 баллов)	51 (42,9 %)	62 (52,1 %)	6 (5 %)

Таблица 3. Наблюдаемые и предсказанные частоты влияния уровня метаболизма на выраженность болевого синдрома
Table 3. Observed and predicted frequencies of the influence of the level of metabolism on the severity of pain syndrome

Уровень метаболизма/ Metabolic rate	Оценка боли по ВАШ/ Pain assessment on the VAS	Частота/ Frequency			Процент/ Percentage	
		Наблюдаемые/ Observed	Предсказанные/ Predicted	Остаток Пирсона/ Pearson residual	Наблюдаемые/ Observed	Предсказанные/ Predicted
Быстрый/ Quick	2,00	11	11	0	26,8 %	26,8 %
	3,00	6	6	0	14,6 %	14,6 %
	4,00	9	9	0	22,0 %	22,0 %
	5,00	12	12	0	29,3 %	29,3 %
	6,00	3	3	0	7,3 %	7,3 %
	7,00	0	0	0	0 %	0 %
	8,00	0	0	0	0 %	0 %
Промежуточный/ Intermediate	2,00	4	4	0	6,5 %	6,5 %
	3,00	6	6	0	9,7 %	9,7 %
	4,00	9	9	0	14,5 %	14,5 %
	5,00	16	16	0	25,8 %	25,8 %
	6,00	12	12	0	19,4 %	19,4 %
	7,00	9	9	0	14,5 %	14,5 %
	8,00	6	6	0	9,7 %	9,7 %
Медленный/ Slow	2,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	3,00	1	1	0	6,3 %	6,2 %
	4,00	3	3	0	18,8 %	18,7 %
	5,00	6	6	0	37,5 %	37,5 %
	6,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	7,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	8,00	0	0	0	0 %	0 %

Следует отметить, что мультиномиальный регрессионный анализ при вычислении наблюдаемых и предсказанных частот (вероятности по ячейкам) (таблица 3), показал, что вероятность выявления у быстрых метаболизаторов болевого синдрома со слабой интенсивностью (ниже 4 баллов) составила 41,4%, вероятность встречаемости интенсивности боли 4-7 баллов по ВАШ — 58,6 % (p=0,014). В то же время, вероятность обнаружения болевого синдрома слабой интенсивности у пациентов с ГЭРБ с промежуточным и быстрым

метаболизмом составляет 16,2 % и 18,7 % соответственно, вероятность выявления боли умеренной интенсивности (4-7 баллов по ВАШ) составила 74,2 % и 81,2 % соответственно (p=0,014); интенсивный болевой синдром выше 7 баллов может встречаться только в группе промежуточных метаболизаторов в 9,7 % случаев (p=0,014).
Для более глубокого понимания влияния на подверженность к терапии изучаемых факторов (тип акцентуации свойств темперамента, уровень метаболизма) и традиционных параметров (кратность приема

препаратов в сутки, быстрота и длительность действия, а также стоимость препарата за сутки терапии) был проведен анализ с применением мультиномиальной логистической регрессии (таблица 4). Зависимая переменная «приверженность к терапии» определялась в баллах по суммарному значению (низкая приверженность — сумма баллов от 5 до 10, высокая приверженность — от 11 до 15 баллов).

В результате анализа стоимость препаратов ($p=0,094$), кратность приема в сутки ($p=0,063$), быстрота ($p=0,316$) и длительность действия препарата ($p=0,068$) были исключены как статистически незначимые. Мультиномиальный логистический регрессионный анализ показал, что у пациентов с ГЭРБ имеется достоверная зависимость приверженности к терапии от уровня метаболизма пациента и свойств темперамента ($p=0,006$).

При вычислении наблюдаемых и предсказанных частот (вероятности по ячейкам), определена вероятность высокой или низкой приверженности к терапии в зависимости от уровня метаболизма и свойств темперамента:

- у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вероятность высокой приверженности к терапии (11 и более баллов) составляет у быстрых метаболизаторов — 66,5 %, у пациентов с промежуточным метаболизмом — 65,3 %, у медленных метаболизаторов — 100 %;

- у пациентов со смешанными типами акцентуации свойств темперамента и быстрым метаболизмом вероятность высокой приверженности к терапии составляет 21,9 %, у пациентов с промежуточным метаболизмом — 29,0 %, у медленных метаболизаторов — 100 %;
- у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента вероятность низкой приверженности к терапии составила 100 % вне зависимости от уровня метаболизма.

Таким образом, высокой приверженности к терапии следует ожидать у пациентов с ГЭРБ с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента с различным фенотипом окислительного метаболизма, а также со смешанными типами акцентуации свойств темперамента и медленным метаболизмом. В то же время, у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента высока вероятность низкой приверженности к терапии с любым уровнем метаболизма.

Обсуждение

В данной работе впервые изучались психофизиологических особенностей пациентов с ГЭРБ с использованием теста акцентуации свойств темперамента, а также

Таблица 4. Факторы, влияющие на приверженность к терапии.
Table 4. Factors affecting adherence to therapy

Название показателя/ Name of indicator	Данные/ Data		
Сумма баллов — приверженность к терапии/ Total points — adherence to therapy Me (MQR, min-max)	13 (IQR 11-13, min 9-max 13)	10 (IQR 9-10, min 8-max 12)	9 (IQR 6-9, min 5-max 12)
Тип акцентуации свойств темперамента Type of accentuation of temperament properties	Гипертимный тип/ Hyperthymic type 29 (19%)	Смешанные типы/ Mixed types 61 (42%)	Эмоционально-нестабильный тип/ Emotion allyunstable type 66 (39%)
Уровень метаболизма/Metabolic rate			
Быстрые метаболизаторы/ fast metabolizers n=51 (32,7%)	12 (7,7%)	23 (14,7%)	16 (10,3%)
Промежуточные метаболизаторы/ Intermediate metabolizers n=82 (52,6%)	9 (5,8%)	31 (19,9%)	42 (26,9%)
Медленные метаболизаторы/ Slow metabolizers n=23 (14,7%)	8 (5,1%)	7 (4,5%)	8 (5,1%)
*Суточная стоимость препарата, руб. The daily cost of the drug, rubles		от 3 до 50 Me 6 (IQR 3-10)	
Кратность приема в сутки, количество раз/ Frequency rate of admission per day, number of times		от 1 до 6 Me 2 (IQR 1-6)	
Быстродействие (кол-во человек, ответивших ДА)/ Performance (number of people who answered YES)		116 (74,3%)	
Эффективность и длительность действия препарата (кол-во человек ответивших ДА)/ The effectiveness and duration of the drug (number of people who answered YES)		121 (77,6%)	

Примечание: *рассчитывалась стоимость принимаемого препарата на одни сутки в течение месяца, предшествующего исследованию
Note: The cost of the administered drug product was calculated per one day during the month preceding the study.

исследовались влияние уровня метаболизма и свойств темперамента на клиническую картину и приверженность к терапии.

При исследовании клинической картины у пациентов с ГЭРБ с различными фенотипом окислительного метаболизма и типами акцентуации свойств темперамента, были выявлены следующие закономерности: установлена прямая зависимость уровня болевого синдрома от уровня метаболизма ($p=0,014$) — быстрые метаболизаторы ощущали болевой синдром, интенсивность которого оценивалась по шкале ВАШ, меньше, чем промежуточные и медленные метаболизаторы. Однако свойства темперамента обследуемого контингента не влияли на восприятие болевого синдрома ($p=0,263$).

Данные закономерности, могут быть объяснены тем, что у пациентов с ГЭРБ из-за хронического повреждения слизистой пищевода содержимым желудка, присутствует не только ноцицептивный, но и воспалительный компонент развития боли [2]. В ответ на воспаление клетки иммунной системы выбрасывают в кровь гистамин, который связывается со своими рецепторами, и следующий за этим каскад биохимических взаимодействий запускает деполяризацию мембраны и проведение болевого импульса. Гистамин может метаболизироваться двумя путями: путем окислительного дезаминирования с участием диаминооксидазы, вырабатываемой апикальной мембраной энтероцитов, и путем метилирования с участием гистамин-N-метилтрансферазы [15]. У быстрых метаболизаторов гистамин может быстрее разрушаться в печени со снижением его концентрации в крови и, тем самым, что может приводить к уменьшению интенсивности болевого синдрома.

Следует отметить, что авторы методики ТАСТ людей с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента описывают как индивидуумов со следующими проявлениями поведения: общительность, коммуникабельность, жизнерадостность, хорошее настроение большую часть времени, живые движения и активность, остроумие. Такие индивидуумы субъектны и обладают достаточным уровнем саморегуляции для того, чтобы следить за своим здоровьем [11]. В то же время проявления у пациентов с ГЭРБ эмоциональной нестабильности — психовегетативная неустойчивость, переживание соматического неблагополучия, агрессивные реакции и неуверенность в себе могут быть связаны с недостаточной саморегуляцией и низким самоконтролем, что может привести к невнимательности пациента по выполнению предписаний врача [11]. В связи с этим, в нашей работе, при проведении мультиномиального логистического регрессионного анализа, были выявлены следующие закономерности: у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вне зависимости от метаболизма следует ожидать высокой приверженности к терапии (вероятность от 65 до 100 %, $p=0,006$), у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента наблюдается низкая приверженность к терапии у пациентов

с различным фенотипом окислительного метаболизма ($p=0,006$). Похожие данные по пациентам с эмоциональной нестабильностью и вирусным гепатитом С (ХВГС) получены Максимовой М.Ю. и соавт. (2014). В данной работе установлено, что 69,66 % обследованных пациентов ХВГС имеют выраженные личностные девиации, в 39,3 % случаев достигающие уровня расстройства личности, а у 30,33 % пациентов — соответствующие уровню акцентуаций. При этом с эмоциональной нестабильностью пациенты проявляли низкую приверженность к терапии, а в группе пациентов с ХВГС с тревожными расстройствами преобладали пациенты с высоким уровнем приверженности к терапии [16].

В нашем исследовании выявлено, что уровень метаболизма также влиял на приверженность к терапии: самую высокую приверженность к терапии можно ожидать у медленных метаболизаторов с гипертимным и смешанными типами акцентуации свойств темперамента. У промежуточных и быстрых метаболизаторов вероятность высокой приверженности к терапии наблюдается только при гипертимном типе акцентуации свойств темперамента ($p=0,006$). Это, по-видимому, связано с тем, что у медленных метаболизаторов эффективность стандартных доз препаратов была выраженной, и пациенты не отказывались от приема препарата.

Данные факторы (свойства темперамента и метаболизм) являются неизменяемыми факторами, но влияние темперамента возможно изменить психологическими методами, а дозировку ингибиторов протонной помпы можно увеличить для повышения эффективности. Данные предположения требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Немаловажную роль может сыграть обучение врачей умению выстраивать доверительные взаимоотношения с пациентом.

Выводы

1. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в виде болевого синдрома у пациентов с быстрым метаболизмом выражены меньше, чем у пациентов с ГЭРБ с промежуточным или медленным фенотипом окислительного метаболизма.

2. Высокую приверженность к терапии следует ожидать у пациентов с ГЭРБ с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента с различным фенотипом окислительного метаболизма и смешанными типами акцентуации свойств темперамента с медленным метаболизмом вне зависимости от других факторов (стоимости препаратов, кратности приема, быстроты и продолжительности действия).

3. У пациентов с ГЭРБ с эмоционально-нестабильными типами акцентуации вне зависимости от уровня метаболизма следует ожидать снижение вероятности выполнений назначений врача.

Вклад авторов:

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

Калугин А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>): участие в разработке дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Степченко А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5672-9341>): разработка дизайна исследования, математический анализ и интерпретация данных

Степченко М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>): участие в разработке дизайна, 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

Kalugin A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>): participation in design development, basic collection, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication, creation of critical intellectual content, willingness to accept responsibility for all aspects of the work

Stepchenko A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5672-9341>): design development, mathematical analysis and data interpretation

Stepchenko M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>): participation in design development, data analysis and interpretation

Список литературы / References:

- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011; 83(1): 45-50.
Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» («MEGRE»). Therapeutic archive. 2011; 83(1): 45-50 [In Russian].
- Ивашкин В.Т., Маев В.И., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(4): 75-95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
Ivashkin V.T., Mayev V.I., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(4): 75-95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95 [In Russian].
- Patti M.G. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA surgery. 2016; 151(1): 73-78. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233.
- Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач. 2011; 7: 93-95.
Maev I.V., Belyj P.A., Lebedeva E.G. Effect of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Lechashchij vrach. 2011; 7: 93-95. [In Russian].
- Waring R.H. Cytochrome P450: genotype to phenotype. Xenobiotica. 2020; 50(1): 9-18. doi: 10.1080/00498254.2019.1648911.
- Качмарская Л.М. Изучение индивидуальной variability биотрансформации теофиллина. В кн.: Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. Орел, 1996; 246-247.
Kachmarskaya L.M. Study of individual variability of theophylline biotransformation. Aktual'nyevoprosyekstrennojspecializirovannojmedicinskojpomoshchi. Orel, 1996; 246-247 [In Russian].
- Mirijanyan G. Peculiarities of quality of life in patients with gastro-esophageal reflux disease. Georgian medical news. 2018; (274): 88-92.
- Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения. Клиническая медицина. 2015; 93(3): 5-13.
Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G. Compliance of patients with prescribed medication as an important factor of treatment efficiency. Klinicheskaja Meditsina. 2015; 93(3): 5-13 [In Russian].
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва, ОЛМА Медиа Групп. 2007; 315 с.
Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Moscow, OLMA Media Grupp. 2007; 315 p. [In Russian].
- Лукацкий М.А., Остренкова М.Е. Психология: учебник. 2-е изд., испр. и доп. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2013; 262-312.
Lukackij M.A., Ostrenkova M.E. Psychology: Textbook. 2nd ed. Moscow, GEOTAR-Media. 2013; 262-312 [In Russian].
- Плотников В.В., Северьянова Л.А., Плотников Д.В., и др. Тест акцентуаций свойств темперамента (ТАСТ): методическое руководство. Изд. 3-е. Санкт-Петербург, ИМАТОН, сор. 2016; 74 с.
Plotnikov V.V., Sever'yanova L.A., Plotnikov D.V., et al. Temperament property accentuation test (TPAT): methodological guide. 3rd ed. St. Petersburg, IMATON, сор. 2016; 74p. [In Russian].
- Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2013; 23(5): 15-23.
Kajbysheva V.O., Kucheryavij Yu.A., Truhmanov A.S. et al. Results of a Multicenter Observational Study of the GerdQ International Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013; 23(5): 15-23 [In Russian].
- Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Леонтьева В.А. О соотношении между качеством жизни, комплаенсом пациентов и течением язвенной болезни. Клиническая медицина. 2005; 83(10): 33-36.
Kolesnikova I.Yu., Belyaeva G.S., Leont'eva V.A. The relationship between quality of life, patient compliance, and the course of peptic ulcer disease. Klinicheskaja Meditsina. 2005; 83(10): 33-36 [In Russian].
- Информатика и медицинская статистика, под ред. Г.Н. Царик. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2017; 304 с.
Computer science and medical statistics, ed. G.N. Carik. Moscow, GEOTAR-Media. 2017; 304 p. [In Russian].
- Obara I., Telezhkin V., Alrashdi I. et al. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. British Journal of Pharmacology. 2020; 177(3): 580-599. doi: 10.1111/bph.14696.
- Максимова М.Ю., Поддубная Т.В., Богомолов П.О. и др. Личностные характеристики и структура внутренней картины болезни как предикторы комплаенса пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом. Психиатрия. Психические расстройства в общей медицине. 2014; 03-04: 31-38.
Maximova M.Yu., Poddubnaya T.V., Bogomolov P.O., et al. Personality characteristics and the structure of the internal picture of the disease as predictors of compliance in patients with chronic viral hepatitis. Psihiatriya. Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine. 2014; 03-04: 31-38 [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-459-466
EDN: VLNBQV

УДК 159.943:616-001.3-053.9



**И.А. Самкова*¹, В.Н. Ларина¹, С.Е. Козырев¹,
Н.К. Рунихина²**

¹— Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²— Кафедра болезней старения факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ РИСКА ПАДЕНИЙ С ОСОБЕННОСТЯМИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА (СТРАХА ПАДЕНИЙ) У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

**I.A. Samkova*¹, V.N. Larina¹, S.E. Kozyrev¹,
N.K. Runihina²**

¹— Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine, Moscow, Russia

²— Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Diseases of Ageing, Faculty of Additional Professional Education, Moscow, Russia

The Relationship of the Risk of Falls with the Features of Cognitive Function and Emotional Status (Fear of Falls) in Older People

Резюме

Цель. Оценить частоту падений, связь страха падения и риска падений у лиц в возрасте 60 лет и старше. **Материал и методы.** В открытое одномоментное исследование включены 51 амбулаторный пациент (49 женщин, 2 мужчин) в возрасте от 61 до 90 [70 (67; 75)] лет. Проводился общепринятый физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, скрининг старческой астении (опросник «Возраст не помеха»), оценивался риск падений (анамнез, тест «Встань и иди»), страх падений («Краткая шкала оценки страха падений», «Шкала эффективности падений»), когнитивные функции (КФ) (монреальная шкала когнитивной оценки — МоСа-тест). **Результаты.** Высокий риск старческой астении выявлен у 38 %, преастении — у 31 % пациентов. Падения в анамнезе наблюдались у 75 %, страх падений — у 78 %, нарушение КФ — у 49 % (24,3±2,9 баллов) пациентов. Установлена взаимосвязь между страхом падений и фактом падений в анамнезе (отношение шансов [ОШ] 9,92, $p=0,003$, 95 % доверительный интервал [ДИ] 2,20-44,63); между страхом падений и наличием двух и более сопутствующих заболеваний (ОШ 10,86, $p=0,013$, 95 % ДИ 1,66-71,09); между тестом «Встань и иди» более 10 сек и МОСА менее 25 баллов (ОШ 8,57, $p=0,001$, ДИ 2,4-30,3); результатом по шкале эффективности падений и МОСА менее 25 баллов (ОШ 5,6, $p=0,018$, ДИ 1,34-23,36). Оптимальное значение теста «Встань и иди» для предсказания падений составило 10.5 сек и выше (площадь под кривой 0,753±0,083, $p=0,019$), теста МОСА — 24,5 баллов и менее (площадь под кривой 0,792±0,065, $p<0,001$); шкалы эффективности падений для предсказания страха падений — 72,5 баллов и более (площадь под кривой 0,743±0,092, $p=0,014$); теста «Встань и иди» — 9,5 секунд и более (площадь под кривой 0,708±0,098, $p=0,036$). **Заключение.** Страх падений ассоциировался с фактом падений в анамнезе, коморбидностью, низкой функциональной активностью и снижением КФ, что подтверждает многофакторность происхождения страха падений в пожилом и старческом возрасте и требует учёта при разработке комплексных лечебно-профилактических программ.

Ключевые слова: пожилые пациенты, падения, факторы риска, страх падений, когнитивные функции, коморбидность

*Контакты: Ирина Андреевна Самкова, e-mail: samkovairina@mail.ru

*Contacts: Irina A. Samkova, e-mail: samkovairina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5057-6890>

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 01.04.2022 г.

Принята к публикации 16.08.2022 г.

Для цитирования: Самкова И.А., Ларина В.Н., Козырев С.Е. и др. ВЗАИМОСВЯЗЬ РИСКА ПАДЕНИЙ С ОСОБЕННОСТЯМИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА (СТРАХА ПАДЕНИЙ) У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 459-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-459-466. EDN: VLNBQV

Abstract

Objective. To assess the frequency of falls, the relationship between fear of falling and the risk of falls in people aged 60 years and older. **Material and methods.** The open cross-sectional study included 51 outpatients (49 women, 2 men) aged 61 to 90 [70 (67; 75)] years. A conventional physical examination, clinical and biochemical blood tests, screening for fragility (the "Age is not a hindrance" questionnaire), the risk of falls (history, the "Get up and go" test), fear of falls ("Short scale for assessing the fear of falls", "Scale of effectiveness falls"), assessment of cognitive function (CF) — Montreal scale of cognitive assessment — MoCa-test). **Results.** A high risk of senile asthenia was found in 38 %, preasthenia — in 31 %, a history of falls — in 75 %, fear of falls — in 78 %, impaired CF — in 49 % (MOCA 24.3±2.9 points) of patients. An association was found between fear of falls and history of falls (odds ratio [OR] 9.92, p=0.003, 95 % confidence interval [CI] 2.20-44.63), 2 or more comorbidities (OR 10.86, p=0.013, 95 % CI 1.66-71.09); between the "Get up and go" test for more than 10 seconds and MOCA less than 25 points (OR 8.57, p=0.001, CI 2.4-30.3); scores less than 25 on the Fall Effectiveness Scale and MOCA (OR 5.6, p=0.018, CI 1.34-23.36). The optimal value of the "Get up and walk" test for predicting falls was 10.5 seconds or more (area under the curve 0.753±0.083, p=0.019), the MOCA test was 24.5 points or less (area under the curve 0.792±0.065, p<0.001); the fall effectiveness scale for predicting fear of falls — 72.5 points or more (area under the curve 0.743±0.092, p=0.014); test "Get up and go" — 9.5 seconds or more (area under the curve 0.708±0.098, p=0.036). **Conclusion.** Fear of falls was associated with a history of falls, comorbidity, low functional activity, and a decrease in CF, which confirms the multifactorial origin of the fear of falls in older age and requires consideration in the development of comprehensive treatment and prevention programs.

Key words: elderly patients, falls, risk factors, fear of falls, cognitive functions, comorbidity

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.04.2022

Accepted for publication on 16.08.2022

For citation: Samkova I.A., Larina V.N., Kozyrev S.E. et al. The Relationship of the Risk of Falls with the Features of Cognitive Function and Emotional Status (Fear of Falls) in Older People. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 459-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-459-466. EDN: VLNBQV

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КФ — когнитивная функция, МОСА — монреальская шкала когнитивной оценки, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ОШ — отношения шансов, ДИ- доверительный интервал. AUC- площадь под кривой

По прогнозам Организации объединенных наций ожидается рост популяции пожилых людей, численность которых к 2050 году предположительно составит более 2 млрд. человек [1].

В настоящее время в России проживает более 30 млн человек пожилого и старческого возраста и ежегодно их количество увеличивается примерно на 1 миллион [2]. В связи с этим очевидна актуальность прогнозирования осложнений и их медико-социальных последствий на фоне комплексной патологии и гериатрических синдромов.

Локомоторные падения представляют собой распространенную и серьезную проблему у лиц пожилого и старческого возраста, независимо от места и условий проживания. Ежегодно в мире происходит 646 000 смертельных падений [3]. Эксперты многих

стран едины во мнении, что люди в возрасте старше 65 лет подвержены высокому риску падений, а страх падений признан значимой проблемой состояния здоровья и фактором риска падений у людей старшей возрастной группы, что позволяет относить эту категорию пациентов к группе риска падений [4].

Старческая астения может способствовать падениям, а падения, в свою очередь, вызывать и ускорять прогрессирование старческой астении, что приводит к формированию «замкнутого порочного круга».

Из-за последствий травм, полученных при падении, хронического болевого синдрома, пациенты значительно снижают двигательную активность, что может привести к зависимости от посторонней помощи, дезадаптации в быту и формированию страха перед возможным падением [5].

Одним из важных факторов, определяющих качество жизни пожилых пациентов и их функциональные возможности, является страх падений. До 70 % лиц незадолго до падения, и до 40 % из тех, у кого не было падений, сообщали о боязни упасть. До 50 % людей, испытывающих страх падения, ограничивают или полностью прекращают социальную и физическую активность. Примерно две трети людей испытывали страх после падения, и около половины в дальнейшем старались избегать активной деятельности в связи с боязнью упасть [6].

В настоящее время недостаточно изучены взаимосвязь риска падений и частоты падений у лиц старшего возраста в зависимости от особенностей когнитивного, эмоционального статуса (страха падений). Тщательная оценка анамнеза и клинического функционирования пожилых людей, изучение особенностей взаимосвязи риска падений с психоэмоциональным статусом помогут стратифицировать пациентов по риску падений, улучшить клиническое состояние, качество жизни, разработать меры профилактики, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель

Оценить частоту падений, взаимосвязь страха падения и риска падений у лиц в возрасте 60 лет и старше, наблюдающихся амбулаторно.

Материал и методы

В открытое одномоментное исследование были включены 51 пациент (49 женщин, 2 мужчин) в возрасте от 61 до 90 лет, наблюдающийся в амбулаторных условиях.

Критерии включения: возраст 60 лет и старше; лица мужского и женского пола; способность понять процедуру исследования и подписать информационное согласие.

Критерии не включения: возраст до 60 лет; наличие хронических заболеваний, несовместимых с жизнью или ожидаемая продолжительность жизни менее года; выраженные когнитивные нарушения.

Клиническое состояние пациентов оценивали с учетом анамнестических и демографических данных, общепринятого физикального осмотра.

Коморбидность рассматривалась при наличии у пациента сочетания минимум двух любых хронических заболеваний, снижающие функциональные способности [7].

Ожирение определяли в соответствии с классификацией индекса массы тела (ИМТ) по ВОЗ: ИМТ 25–29,9 кг/м² характеризовал избыточную массу тела, 30 кг/м² и более — ожирение.

Критерием анемии считали снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л —

у женщин [8], артериальной гипертензии (АГ) — уровень артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. при осмотре пациента во время визита к врачу не менее чем при трехкратном измерении на двух руках согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АГ 2020 г [9].

Боль оценивалась по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [10]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (2011). Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно рекомендациям KDIGO 2012 [11]. 10-летний абсолютный риск перелома оценивался с помощью инструмента для оценки риска перелома FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).¹ Скрининг старческой астении проводился согласно опроснику «Возраст не помеха»: при 3-х и более положительных ответов пациент относился к группе высокого риска по наличию старческой астении [12].

Риск падений оценивался с помощью сбора анамнеза, включая уточнение о наличии падений, их количество, симптомы перед падением, наличие травм и других последствия падений. Пациентам задавали 3 вопроса: «Были ли у Вас в течение года травмы, связанные с падениями, или падения без травм. Чувствуете ли Вы неустойчивость, когда встаете и идете? Бойтесь ли вы падений?» Пациентам с положительным ответом хотя бы на 1 из трех вопросов, выполнялся тест «Встань и иди», результат которого более 14 сек свидетельствовал о наличии риска падений [13, 14].

Страх падений оценивался с помощью «Краткой шкалы оценки страха падений»: 7-8 баллов свидетельствовали о низком, 9-13 баллов — умеренном, 14-28 баллов — высоком страхе падения [15] и «Шкалы эффективности падений» (the Falls efficacy scale), оценивающей степень страха, который испытывает пациент при выполнении каждодневных бытовых действий; наличие страха падений определяется при количестве баллов ≥ 70 [16].

Состояние когнитивной функции (КФ) оценивалось с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCa-теста) [17]. КФ рассматривали нормальной при количестве 25 баллов и выше, умеренно сниженной — при 19-24, выраженной когнитивной дисфункции — менее 19 баллов.

Всем пациентам проводился клинический и биохимический анализы крови.

Каждый пациент ознакомился и подписал информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом при Российском Национальном Исследовательском Медицинском Университете им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) 17.05.2021 протокол заседания № 208.

Включение пациентов в исследование проводилось в период с марта 2021 года по сентябрь 2021 года на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 134 ДЗМ».

¹ URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0.

Описательная статистика непрерывных количественных данных при нормальном распределении представлена в виде среднего и его стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального — в виде медианы и межквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа пациентов в группе. Для их сравнения применялся анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера, когда количество наблюдений в одной из ячеек таблицы не превышало 5. Взаимосвязь между непрерывными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Ассоциация между страхом падения и изучаемыми факторами оценивалась с использованием отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ) при множественном логистическом регрессионном анализе. Различие считали статистически значимым при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Возраст включённых в исследование пациентов составил 70 (67;75) лет, уровень систолического АД 130 (130; 140) мм рт. ст., диастолического АД — 80 (80; 90) мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 66 (60; 70) уд/ мин, ИМТ — 27, 2 (22,7; 31,6) кг/м².

Сопутствующие заболевания имелись у 49 (96 %) пациентов: АГ — у 38 (76 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 14 (29 %), ожирение — у 16 (31 %), остеопороз — у 15 (30 %), остеоартрит– у 43 (88 %), сахарный диабет — у 8 (16 %), ХБП — у 22 (41 %); у всех пациентов отсутствовали признаки анемии. Постоянно антигипертензивную терапию принимали 35 (92 %) пациентов с АГ: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента принимали 30 (85,7 %), антагонисты рецепторов ангиотензина II — 5 (14,2 %), блокаторы медленных кальциевых каналов — 15 (42,8 %), тиазидные и тиазидоподобные диуретики — 16 (45,7 %), бета-адреноблокаторы — 10 (28,6 %), фиксированные комбинации двух или трех лекарственных препаратов — 24 (68,6 %) пациента.

Высокий риск старческой астении в соответствии со шкалой «Возраст не помеха» имелся у 19 (38 %), преастении — у 16 (31 %) пациентов.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Падения в анамнезе имелись у 38 (75 %) пациентов, среднее количество падений составило 2,0 (0,0-3,0) на одного человека за последний год (таблица 2).

Травмы, связанные с падениями, или падения без травм в течение последнего года, имелись у 30 (59 %), чувство неустойчивости при подъёме или ходьбе — у 35 (69 %), страх падений — у 40 (78 %) пациентов при опросе.

Таблица 1. Общая характеристика включенных пациентов
Table 1. General characteristics of the included patients

Показатель/ Indicator	Количество пациентов/ Number of patients, n
Пожилой возраст/ Elderly	35 (69 %)
Старческий возраст/ Senile age	15 (29 %)
Долгожители/ Centenarians	1 (2 %)
Мужчины/ Men	2 (4 %)
Женщины/ Women	49 (96 %)
Высшее образование/ Higher education	26 (51 %)
Наличие группы инвалидности/ Disability group	19 (37 %)
Работающие пациенты/ Working patients	6 (12 %)
Семейное положение замужем / женат/ Marital status married / married	37 (73 %)
Вредные привычки/ Bad habits	2 (4 %)
Наличие социального работника/ Availability of a social worker	3 (6 %)
Проживает дома с семьей/ Lives at home with family	45 (87 %)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям/ Family history of cardiovascular disease	30 (58 %)
Переломы костей скелета в анамнезе/ History of skeletal fractures	21 (41 %)

Результат «Теста встань и иди» составил 10,7±2,7 секунд: 26 (51 %) человек выполнили тест за 10 и менее секунд, 15 (29 %) — за 11-13 секунд, 10 (20 %) — за 14 и более секунд. Функциональная мобильность была снижена на 0,8 сек в возрасте 70-79 лет, на 1,8 сек — в возрасте 80-99 лет, что свидетельствует о риске падений.

Согласно шкале эффективности падений, страх падений выявлен у 40 (78 %) человек, результат соответствовал 72,5±10,0 баллам.

Согласно краткой шкале оценки страха падений, низкий страх падений выявлен у 13 (25 %), умеренный — у 17 (33 %), высокий — у 21 (41 %) пациентов.

Нарушение КФ имелось у 25 (49 %) пациентов, результат по шкале МОСА соответствовал 24,3±2,9 баллам. Корреляционный анализ страха падений с рядом показателей, представлен в таблице 3.

У лиц с множественными падениями (3 и более) в анамнезе была установлена взаимосвязь со снижением результата по опроснику МОСА ($p=0,023$, $r=0,37$).

Таблица 2. Характеристика падений
Table 2. Fall characteristics Indicator Number of patients, n

Показатель/ Indicator	Количество пациентов/ Number of patients, n
Падения в анамнезе/ History of falls	38 (75 %)
Симптомы перед падением: головокружение/ Pre-fall symptoms: dizziness	18 (47 %)
Симптомы перед падением: сердцебиение/ Pre-fall symptoms: palpitations	2 (4 %)
Симптомы перед падением: боль в грудной клетке/ Pre-Fall Symptoms: Chest Pain	2 (5 %)
Обстоятельства падений: скользко/ Circumstances of falls: slippery	24 (63 %)
Обстоятельства падений: темно/ Circumstances of falls: dark	14 (37 %)
Место падений: дома/ Place of fall: at home	12 (32 %)
Место падений: на улице/ Place of fall: outdoors	26 (68 %)

Обнаружена взаимосвязь между снижением КФ по МОСА и страхом падений (по результатам теста «Встань и иди») ($p<0,001$, $r=0,49$), по результатам «Краткой шкалы оценки страха падений» ($p=0,028$, $r=0,46$) и по шкале эффективности падений ($p=0,012$, $r=0,35$) и снижением уровня гемоглобина ($p=0,014$, $r=0,40$). Показатели, ассоциированные со страхом падений у пациентов пожилого и старческого возраста, представлены в таблице 4.

Выявлена ассоциация между тестом «Встань и иди» более 10 сек и МОСА менее 25 баллов (ОШ 8,6, $p=0,001$, 95 % ДИ 2,4-30,3); результатом по шкале эффективности падений и МОСА менее 25 баллов (ОШ 5,6, $p=0,018$, 95 % ДИ 1,3-23,4).

Оптимальное значение теста «Встань и иди» для предсказания падений у пациентов 60 лет и старше составило 10,5 сек и выше по данным анализа ROC кривой (AUC $0,75\pm0,08$, $p=0,019$, 95 %, ДИ 0,59-0,92), чувствительность 77 %, специфичность 63 %.

Оптимальное значение теста МОСА для предсказания падений у пациентов 60 лет и старше составило 24,5 баллов и менее (AUC $0,792\pm0,065$, $p<0,001$, ДИ 0,66-0,92) при чувствительности 72 % и специфичности 77 %.

Оптимальное значение шкалы эффективности падений для предсказания наличия страха падений составило 72,5 баллов и более (AUC $0,743\pm0,092$, $p=0,014$, 95 %, ДИ 0,56-0,92) при чувствительности 72,5 % и специфичности 72,7 %, а теста «Встань и иди» — 9,5 секунд и более (AUC $0,708\pm0,098$, $p=0,036$, 95 % ДИ 0,52-0,89) при чувствительности 70 % и специфичности 73 %.

Таблица 3. Страх падений: корреляционный анализ по Спирмену
Table 3. Fear of falling: correlation analysis Spirmen

Показатель/ Indicator	r	
Падения в анамнезе/ History of falls	0,46	0,001
Количество падений в анамнезе/ Number of falls in history	0,47	0,001
Два и более сопутствующих заболевания/ Two or more comorbidities	0,40	0,004
Головокружение перед падением/ Dizzy before falling	0,32	0,050
Время прохождения теста «Встань и иди»/ Time to pass the «Get up and go» test	0,28	0,048
Высокий риск старческой астении/ High risk of frailty	0,45	0,001

Таблица 4. Показатели, ассоциированные со страхом падений у пациентов пожилого и старческого возраста
Table 4. Indicators associated with fear of falls in elderly and senile patients

Показатель/ Indicator	Отноше- ние шансов/ Odds ratio	Доверитель- ный интервал/ Confidence interval	p
Факт падения в анамнезе/ History of a fall	9,92	2,20-44,63	0,003
Два и более сопутствующих заболеваний/ Two or more comorbidities	10,86	1,66-71,09	0,013
Результат теста «Встань и иди» более 10 сек./ Get up and walk test over 10 sec.	6,02	1,16-31,88	0,032

Обсуждение

В исследовании была поставлена цель оценки частоты падений, страха падений и анализа взаимосвязи страха падения и риска падений у амбулаторных пациентов в возрасте 70 (67;75) лет. Большинство пациентов были пожилого возраста (69 %), женского пола (96 %), имели высшее образование (51 %), были женаты/замужем (78 %), имели сопутствующую патологию (96 %), среди которой преобладал остеоартрит (88 %) и АГ (76 %). Высокий риск старческой астении выявлен у 38 %, падения — у 38 (75 %), переломы в анамнезе — у 41 % пациентов.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Согласно работе с участием 628 пациентов в возрасте $76,9\pm15,5$ года, падения на протяжении года отмечались у 56,5 % лиц. Статистически значимо чаще падали женщины (в 58,62 % случаев,

95 % ДИ 80,2–88,6) по сравнению с мужчинами. Наибольшая частота падений (61,36 %, 95 % ДИ 10,5–21,8, $p < 0,001$) приходилась на возрастной интервал 85 лет и старше [18, 19].

В настоящее время падение рассматривается как сложное многофакторное явление. Для понимания механизма падений, следует помнить о ведущих механизмах, ответственных за нормальную походку. Мозжечок и базальные ганглии являются основными подкорковыми ядрами, которые во взаимодействии с корой головного мозга осуществляют моторные и когнитивные функции мозга. Нормальное функционирование и эффективная координация скелетно-мышечной системы, надлежащая обработка воспринимаемой сенсорной информации (при сохранении зрения, слуха, проприоцепции и др.) наряду с адекватным познанием и концентрацией внимания, также необходимы для предотвращения падений и сохранения правильной походки [20]. Неудивительно, что многие из этих функций, по крайней мере, несколько снижаются с возрастом, что увеличивает риск падений. Например, нарушение равновесия является одной из наиболее частой причины падений, а соответствующая жалоба у пациентов с падениями — это головокружение.

Согласно шкале эффективности падений страх падений выявлен у 78 % пациентов, которые принимали участие в нашем исследовании. При этом, согласно краткой шкале оценки страха падений, низкий страх падений выявлен у 25 %, умеренный — у 33 %, высокий — у 41 % пациентов. В исследовании с участием 5560 пациентов в возрасте старше 65 лет, страх падения выявлен у лиц, имеющих факт падения в предшествующем году (48,8 % против 24,8 %, $p < 0,001$) и у лиц с недавними падениями (предшествующий месяц: 46,8 % против 31,0 %, $p < 0,001$). Независимо от давности падения, страх упасть остаётся практически одинаковым [21].

В работе с участием 125 пациентов гериатрического отделения (110 женщин, 88 %) в возрасте $75,66 \pm 7,98$ лет, перенесших за последний год хотя бы одно падение, риск падений оценивали с использованием шкалы Морсе и шкалы самооценки риска падений. Число падений в течение года составило $2,42 \pm 1,90$ на одного человека, более 2 падений случилось у 71 (56,8 %) человека. Часть падений произошла дома (44,8 %), примерно такое же количество — на улице (42,4 %), в 12,8 % случаев пациенты падали как на улице, так и дома. По шкале самооценки риска падений высокий риск выявлен в 104 (83,2 %), невысокий — в 21 (16,8 %) случаев [5]. Более того, с возрастом увеличивается распространенность коморбидности и полипрагмазии, увеличивающих риск падения, а при логистическом регрессионном анализе мы наблюдали ассоциацию между страхом падений и коморбидностью (ОШ 10,86, $p = 0,013$).

С возрастом в походке происходит множество изменений, таких как уменьшение её скорости и длины шага, снижение силы нижних конечностей. Эти изменения наиболее выражены, когда пожилые люди ходят

по неровной поверхности. Падение обычно является результатом взаимодействия между долгосрочными или краткосрочными предрасполагающими факторами и краткосрочными провоцирующими факторами (такими как поездка, острое заболевание или неблагоприятная реакция на лекарства) в окружающей среде человека. Согласно проведённому нами исследованию, скользкая дорога (63 %) и плохое освещение (37 %) оказались частыми обстоятельствами падений, в большинстве случаев падения происходили на улице (68 %), но не дома (32 %).

При анализе места падений у 355 пациентов в возрасте старше 65 лет было отмечено, что в возрастном интервале 65–74 лет падения чаще (в 66,25 % случаев) происходили на улице; 75–84 лет — в доме и на улице происходили с частотой 34,88 и 48,84 %, соответственно; старше 85 лет — чаще в домашних условиях [22].

В исследовании с участием 655 пациентов (81 % женщины) в возрасте $75,1 \pm 8,2$ лет было показано, что 33,1 % пациентов падали дома, 44,6 % — на улице, остальные — и дома, и на улице. Непосредственной причиной падения пациенты считали нарушение равновесия (2 %), головокружение (4,2 %), неустойчивость при ходьбе (поскользнулись — 8,1 %, споткнулись — 7,7 %), потерю сознания (2,4 %), боль в суставах (3 %), опасную окружающую среду (гололед) (1,8 %); 69 % пациентов не смогли определить причину падения [23].

Согласно нашим данным, большинство падений происходило на улице, возможно, это связано с более молодым возрастом пациентов, включенных в исследование (69 % пациентов в возрасте 60–75 лет), что свидетельствует об их достаточном уровне активности.

В нашем исследовании подтвержден вклад снижения КФ и изменённого эмоционального статуса (страха падений) в возникновение падений. Ассоциация страха падений и самого факта падений в анамнезе (ОШ 9,92, $p = 0,003$), подтверждает вклад страха падений в развитие последних. Наиболее уязвимой группой пациентов старшего возраста в отношении развития страха падений оказались также лица с низкой функциональной мобильностью по результатам теста «Встань и иди» (ОШ 6,02, $p = 0,032$).

Ассоциация между временем выполнения теста «Встань и иди» и результатом шкалы МОСА менее 25 баллов (ОШ 8,6, $p = 0,001$), а также результатами по шкале эффективности падений и по шкале МОСА менее 25 баллов (ОШ 5,6, $p = 0,018$) позволяет рассматривать сниженную КФ как важнейший фактор риска страха падений.

Оптимальное значение теста «Встань и иди» для предсказания падений составило 10,5 сек и выше, теста МОСА — 24,5 баллов и менее; а отрезное значение шкалы эффективности падений 72,5 баллов и более с чувствительностью 72,5 % и специфичностью 72,7 %, может свидетельствовать о наличии страха падений у амбулаторных пациентов 60 лет и старше.

В исследовании Levedan A. et al. (2002), сообщалось, что пациенты старше 75 лет с анамнезом падений

в 2,5 раза чаще имели страх падений, чем те, кто не падал ни разу в предыдущем году. Было выявлено, что пациенты со страхом падений — это преимущественно женщины, с коморбидностью, функциональными ограничениями, симптомами депрессии, однако, в отличие от полученных нами результатов, не наблюдалась ассоциация с худшим когнитивным статусом [24]. Вместе с тем о связи страха падений и когнитивных нарушений сообщалось ранее в исследовании с участием сопоставимых по возрасту людей [25].

Страх падений не следует рассматривать только как последствие самих падений. Страх падений является предиктором будущих падений [26], в значительной степени неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов, снижает активность, физическое и когнитивное функционирование, повышает риск инвалидизации и должен рассматриваться как самостоятельный аспект для вмешательств.

Заключение

Падения в анамнезе имелись у 75 % амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше, среди которых преобладали женщины (96 %) и лица, проживающие дома с семьей (87 %). В основном это были коморбидные пациенты (96 %), у каждого третьего имелся высокий риск старческой астении (38 %), у 49 % — снижение КФ, у 59 % — травмы, связанные с падениями, или падения без травм в течение последнего года. Скользкая дорога (63 %) и плохое освещение (37 %) оказались частыми обстоятельствами падений, улица (68 %) — место падения. У 78 % пациентов имелся страх падений: низкий — у 25 %, умеренный — у 33 %, высокий — у 41 % пациентов.

Страх падений ассоциировался с фактом падений в анамнезе, коморбидностью, низкой функциональной активностью и снижением КФ.

Значение теста «Встань и иди» 10,5 сек и выше, теста МОСА — 24,5 баллов и менее возможно принимать во внимание для стратификации риска падений; значение 72,5 баллов и более шкалы эффективности падений — страха падений у амбулаторных пациентов 60 лет и старше.

Страх падений — психологическая проблема, однако происхождение страха падений у пациентов старших возрастных групп многофакторное. Выявленные в нашем исследовании ассоциации с коморбидностью, старческой астенией, снижением мобильности и КФ следует учитывать при разработке комплексных лечебно-профилактических программ для пожилых пациентов с падениями.

Вклад авторов:

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

Самкова И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Ларина В.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы

Рунихина Н.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>): разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

Козырев С.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-3594>): анализ и интерпретации данных, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution

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

Samkova I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work.

Larina V.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work.

Runikhina N.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>): concept and design development, data analysis and interpretation, review of critical intellectual content.

Kozyrev S.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1221-3594>): analysis and interpretation of data, responsible for all aspects of the work.

Список литературы / References:

1. Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. Роль страха падений в увеличении их риска. Архивъ внутренней медицины. 2021;11(6):433-441. DOI 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441
V.N. Larina, I.A. Samkova, E.V. Kudina Falls As a Problem of an Aging Population, a Modern Look at Risk Factors and Assessment Methods. Role of Fear of Falls in Increasing their Risk. The Russian Archives of Internal Medicine 2021;11(6):433-441. DOI 10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441 [In Russian]
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Гериатрия: задачи и перспективы. Клиническая геронтология. 2020; 26 (1-2): 5-8. DOI 10.26347/1607-2499202001-02005-008.
Lazebnik LB, Konev YuV. Geriatric care: tasks and prospects. Clin. Gerontol. 2020; 26 (1-2): 5-8. DOI 10.26347/1607-2499202001-02005-008. [In Russian]
3. Mikos, M., Winnicki, K., Henry, B. M., et al. Link between cardiovascular disease and the risk of falling: A comprehensive review of the evidence. Pol Arch Intern Med. 2021; 131(4): 369-376. DOI: 10.20452/pamw.15849
4. Surveillance of falls in older people: assessing risk and prevention (NICE guideline CG161) Surveillance report Published: 23 May 2019 www.nice.org.uk. [Электронный ресурс]. URL: 2019 surveillance of falls in older people: assessing risk and prevention (NICE guideline CG161) (дата обращения 26.07.2022).
5. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Деменок Д.В. и др. Возрастзависимые костно-мышечные заболевания как

- ведущий фактор риска падений. Лечебное дело. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-veduschiy-faktor-riska-padeniy> (дата обращения: 17.07.2022).
- Naumov A.V., Khovasova N.O., Demenok D.V., et al. Age-Related Musculoskeletal Diseases as the Leading Risk Factor for Falls. *Lechebnoe delo*. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastzavisimye-kostno-myshechnye-zabolevaniya-kak-veduschiy-faktor-riska-padeniy> (date of the application: 17.07.2022). [In Russian]
6. Mortazavi H, Tabatabaieichehr M, Taherpour M, et al. Relationship Between Home Safety and Prevalence of Falls and Fear of Falling Among Elderly People: a Cross-sectional Study. *Mater Sociomed*. 2018 Jun; 30(2): 103-107. doi: 10.5455/msm.2018.30.103-107.
 7. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(658): 235-236. doi:10.3399/bjgp17X690857
 8. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 [Электронный ресурс]. URL: www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1 (дата обращения: 17.07.2022).
 9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786; Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786]. [In Russian]
 10. Huskisson E.C. Measurement of pain. *The lancet*. 1974; 2: 1127. DOI:10.1016/S0140-6736(74)90884-8
 11. Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements*. 2013; 3(1): 1-150. doi:10.1038/kisup.2012.48
 12. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017; 30 (2): 236-242. Tkacheva O.N., Runikhina N. K., Ostapenko V.S. et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in gerontology* 2017; 30(2):236-242 [In Russian]
 13. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986; 67(6): 387-9. PMID: 3487300
 14. Ткачева О.Н., Котовская, Ю. В., Мильто, и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; (2): 153-185. doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174 Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Mil'to A.S. et al. Falls in older and senile patients. *Clinical giudelines. Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):153-185. doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174 [In Russian]
 15. Профилактика падений и переломов. Клинические рекомендации. 2019; 123. [Электронный ресурс]. URL: 116012-profilaktika_padenij_i_perelomov.pdf (volgmed.ru) (дата обращения 17.07.2022). Prevention of falls and fractures. *Clinical guidelines*. 2019; 123. [Electronic resource]. URL: 116012-profilaktika_padenij_i_perelomov.pdf (volgmed.ru) (Date of the application: 06.06.2019) [In Russian].
 16. Halvarsson A., Franzén E., Ståhle A. Assessing the relative and absolute reliability of the Falls Efficacy Scale-International questionnaire in elderly individuals with increased fall risk and the questionnaire's convergent validity in elderly women with osteoporosis. *Osteoporos. Int*. 2013; 24:1853-1858. doi: 10.1007/s00198-012-2197-1.
 17. McLennan SN, Mathias JL, Brennan LC, et al. Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Screening Test for Mild Cognitive Impairment (MCI) in a Cardiovascular Population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2011;24(1):33-8. doi: 10.1177/0891988710390813.
 18. Moraes, S. A. D., Soares, W. J. S., Lustosa, L. P., et al. Characteristics of falls in elderly persons residing in the community: a population-based study. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2017; 20: 691-701 doi. org/10.1590/1981-22562017020.170080.
 19. Gale C.R., Cooper C., Aihie Sayer A. Prevalence and risk factors for falls in older men and women: The English Longitudinal Study of Ageing. *Age and ageing*. 2016: 45(6): 789-794. doi: 10.1093/ageing/afw129.
 20. Бадаквa А.М., Миллер Н.В., Зобова Л.Н. Новые представления об осуществлении моторных и когнитивных функций головным мозгом: факты и гипотезы. *Физиология человека*. 2020; 46(3):123-131. doi 10.31857/S0131164620030029 Badakva A.M., Miller N.V., Zobova L.N. New concepts on the implementation of motor and cognitive functions in the brain: facts and hypotheses. *Human Physiology*. 2020; 46(3): 123. doi 10.31857/S0131164620030029 [In Russian]
 21. Chen, W. C., Li, Y. T., Tung, T. H., et al. The relationship between falling and fear of falling among community-dwelling elderly. *Medicine*. 2021; 100: 26. doi: 10.1097/MD.00000000000026492
 22. Сафонова Ю.А., Цурко В.В. Факторы риска падений в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2017; 23(5-6): 8-14. Safonova Y.A., Tsurko V.V. Factors of the risk of falls in the elderly. *Clin Gerontol*. 2017; 23(5-6): 8-14. [In Russian]
 23. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., и др. Гериатрический портрет пациента с синдромом падений. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 3(7): 336-342. doi: 10.37586/2686-8636-3-2021-336-342. Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., et al. Geriatric portrait of patient with falls. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 3(7): 336-342. doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-336-342 [In Russian]
 24. Lavedán A, Viladrosa M, Jürschik P, et al. Fear of falling in community-dwelling older adults: A cause of falls, a consequence, or both? [published correction appears in *PLoS One*. 2018; 17;13(5): e0197792]. *PLoS One*. 2018;13(3): e0194967. doi:10.1371/journal.pone. 0194967.
 25. Yardley L, Smith H. A prospective study of the relationship between feared consequences of falling and avoidance of activity in community-living older people. *Gerontologist*. 2002; 42(1):17-23. doi: 10.1093/geront/42.1.17.
 26. Schoene D, Heller C, Aung YN, et al. A systematic review on the influence of fear of falling on quality of life in older people: is there a role for falls? *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 701-719. doi:10.2147/CIA.S197857



**А.К. Овсянникова*¹, М.В. Дудина^{1,2},
Ю.А. Долинская³, О.Д. Рымар¹**

¹— Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», лаборатория клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия

²— ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия

³— Клиника Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», отделение эндокринологии, Новосибирск, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С GCK-MODY

**A.K. Ovsyannikova*¹, M.V. Dudina^{1,2},
Yu.A. Dolinskaya³, O.D. Ryamar¹**

¹— Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, laboratory of clinical, population and preventive investigations of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia

²— State Autonomous Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Polyclinic № 1», Novosibirsk, Russia

³— Clinic of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, department of endocrinology, Novosibirsk, Russia

Characteristics of Glycemic Variability in Patients with GCK-MODY

Резюме

GCK-MODY — один из самых распространённых вариантов сахарного диабета (СД) типа MODY (40–60 %) в европейской популяции. При диагностировании GCK-MODY возможно использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), что позволяет проводить углубленный анализ вариабельности глюкозы (ВГ) с использованием математических индексов и детально оценивать гликемический профиль. Цель исследования — изучить особенности вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с GCK-MODY диабетом. У 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста при диагностировании СД была 28,0 [18,0; 36,0] лет) с подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием мутацией в гене глюкокиназы проведено суточное исследование уровня глюкозы с использованием портативных систем НМГ и анализ индексов вариабельности глюкозы с помощью специализированной компьютерной программы GLINVA.

При определении рутинных показателей углеводного обмена (глюкозы плазмы натощак (ГПН) и гликированного гемоглобина) у большинства пациентов с GCK-MODY наблюдаются целевые значения, что определяет тактику ведения пациентов из данной группы пациентов (рациональное питание или минимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов). Однако после проведения НМГ и изучения индексов ВГ, определено, что у некоторых пациентов индексы были выше референсных значений при нормальных показателях гликированного гемоглобина и ГПН, что требует коррекции терапии. Полученные результаты при изучении ВГ у лиц с GCK-MODY показывают низкую ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений и определяет тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: GCK-MODY диабет, вариабельность глюкозы, непрерывный мониторинг глюкозы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № 122031700094-5

*Контакты: Алла Константиновна Овсянникова, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

*Contacts: Alla K. Ovsyannikova, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Дудина М.В., Долинская Ю.А. и др. ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С GCK-MODY. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 467–472. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-467-472. EDN: WDSHLK

Abstract

GCK-MODY is one of the most common MODY variants (40–60 %) in the European population. It is possible to use continuous glucose monitoring systems (CGMS) when diagnosing GCK-MODY which allows for an analysis of glucose variability (GV) using mathematical indices and a detailed assessment of the glycemic profile. The purpose of this abstract is to investigate the features of GV in young people with GCK-MODY. A daily study of glucose levels was performed using portable systems for CGMS in 20 patients (7 men and 13 women, median age at diagnosis of DM was 28.0 [18.0; 36.0] years) with a mutation in the glucokinase gene confirmed by molecular genetic testing. There was also performed an analysis of glycemic variability indices with the specialized GLINVA program.

Most patients with GCK-MODY have target values when determining routine indicators of carbohydrate metabolism (fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin), they determines the tactics of managing patients from this group of patients (rational nutrition or minimal doses of oral hypoglycemic drugs). However, after conducting CGMS and studying the GV indices it was determined that in some patients the indices were higher than the reference values with normal levels of glycated hemoglobin and FPG, and it is this group of patients that needs therapy correction. The results demonstrate a flat glycemic profile during the day which probably causes a lower incidence of diabetic complications and determines the tactics of GCK-MODY patient management.

Key words: GCK-MODY, glycemic variability, continuous glucose monitoring

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. Research work was done of the budget theme No. 122031700094-5.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2022

Accepted for publication on 15.09.2022

For citation: Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Dolinskaya Yu.A. et al. Characteristics of Glycemic Variability in Patients with GCK-MODY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 467–472. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-467-472. EDN: WDSHLK

ВГ — вариабельность глюкозы, ГПН — глюкоза плазмы натощак, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы, НУО — нарушение углеводного обмена, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, BG, Blood glucose — среднесуточный уровень глюкозы, GAD — антитела к глютаматдекарбоксилазе, GCK, glucokinase — глюкокиназа, HbA1c — гликированный гемоглобин, HBGI, Hight Blood Glucose Index — индекс риска гипергликемии, IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе, ICA — антитела к островковым клеткам поджелудочной железы, LBGI, Low Blood Glucose Index — индекс риска гипогликемии (LBGI, Low Blood Glucose Index), MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excurtion — средняя амплитуда колебаний глюкозы, MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young — сахарный диабет взрослого типа у молодых, NGS, next generation sequencing — секвенирование следующего поколения, SD, Standart Deviation — стандартное отклонение

Введение

GCK-MODY (Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young) — один из самых распространённых вариантов сахарного диабета (СД) типа MODY (40–60 %) в европейской популяции [1]. В большинстве случаев при диагностировании GCK-MODY отсутствуют клинические проявления сахарного диабета (СД), а нарушение углеводного обмена (НУО) диагностируются при рутинных обследованиях [2]. Гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная, может быть как непостоянной, так и стабильной в течение нескольких месяцев или даже лет. Выраженность гипергликемии натощак у пациентов с GCK-MODY прогрессирует очень медленно, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьирует от 5,9 % до 7,6 % [3, 4].

При диагностировании GCK-MODY возможно использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), что позволяет проводить углубленный

анализ вариабельности глюкозы (ВГ) с использованием математических индексов и детально оценивать гликемический профиль [5]. Такой подход позволяет определить наиболее оптимальную и эффективную тактику ведения пациентов, поскольку данной категории не всегда требуется назначение инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а в большинстве случаев — достаточно рекомендаций по режиму питания. Кроме того, использование метода НМГ у родственников пробанда позволяет диагностировать у них нарушение углеводного обмена на доклинических стадиях, прогнозировать течение заболевания и назначить патогенетическую терапию. Таким образом, используя современные методы диагностики, возможно снизить количество врачебных ошибок при диагностировании и лечении пациентов с таким редким типом СД, как GCK-MODY, что позволяет повысить качество их жизни и является актуальным аспектом в эндокринологии.

Целью исследования было изучить особенности вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа GCK-MODY.

Материалы и методы

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) — филиале Института цитологии и генетики СО РАН (ИЦИГ СО РАН). Пациентам (66 человек), которые ранее наблюдались с диагнозом «тип сахарного диабета требует уточнения, возможно MODY», на первом этапе исследования проведен полный клинический осмотр, определены показатели углеводного обмена: глюкоза плазмы натощак (ГПН), С-пептид, уровень HbA1c и антитела (к β-клеткам поджелудочной железы, к глутаматдекарбоксилазе, к тирозинфосфатазе). Критерии включения в группу пациентов с фенотипическими признаками GCK-MODY: возраст диагностирования гипергликемии от 18 до 45 лет; подписание информированного согласия на участие в исследовании; нарушение углеводного обмена, подтверждённое двукратно в лаборатории (диагноз СД был верифицирован на основании двукратного определения в лаборатории уровня глюкозы крови натощак ≥6,1 ммоль/л для цельной капиллярной крови (7,0 ммоль/л — для венозной плазмы) и/или через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, или случайного определения глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови ≥11,1 ммоль/л и/или HbA1c ≥6,5 %); отсутствие антител к β-клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе

(GAD), к тирозинфосфатазе (IA-2A); нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида; отсутствие абсолютной потребности в инсулинотерапии; отсутствие кетоацидоза в дебюте заболевания. Критерии исключения: наличие в анамнезе туберкулёза лёгких и других органов; инфицирование вирусом иммунодефицита человека в анамнезе; наличие инфекционного заболевания, вызванного вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, требующего противовирусного лечения; приём лекарственных препаратов, в том числе, глюкокортикоидов, вызывающих гипергликемию; наличие подтверждённого неонатального сахарного диабета у пробанда; наличие у пробанда фенотипических признаков других генетических синдромов, в симптомокомплекс которых включается гипергликемия.

На следующем этапе всем пациентам был проведён молекулярно-генетический анализ с использованием технологии таргетного высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS). Выявленные мутации верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. По результатам исследования GCK-MODY был подтвержден у 43 (65,1 %) пациентов из 66 обследуемых. Для исследования вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа GCK-MODY была случайным образом сформирована выборка из 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста при диагностировании СД была 28,0 [18,0; 36,0] лет). Медиана продолжительности СД составила 2,0 [1,0; 4,0] года. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с GCK-MODY (n=20)
Table 1. Characteristics of patients with GCK-MODY (n=20)

Показатели (референсные значения), единицы измерения/ Indicators (reference values), units of measurement	Показатель (медиана)/ Index (median)
Пол/Gender	65, 0 % пациенты женского пола; 35,0 % пациенты мужского пола (p = 0,08)/ 65.0 % female patients; 35.0 % male patients (p = 0.08)
Медиана возраста верификации диагноза, лет/ The average age of diagnosis verification, years	28,0 [18,0; 36,0]
Медиана продолжительности СД, лет/ The median duration of diabetes, years	2,0 [1,0;4,0]
ГПН (3,3–6,0), ммоль/л / FPG (3,3–6,0), mmol/l	6,1 [5,8; 7,0]
HbA1c (менее 6,5) / HbA1c (less than 6.5), %	6,0 [4,5;6,6]
С-пептид (0,7–1,9), нг/м/ C-peptide (0.7–1.9), ng/m	0, 8 [0,4;1,7]
Индекс массы тела (вес, кг/рост, м²)/ Body mass index (weight, kg/height, m²)	28,3 [21,7; 29,4]
ХС-ЛПНП, ммоль/л/ LDL-C, mmol/l	2 [1,7;2,9]
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol / l	1,3 [1,0;1,4]
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/l	4,5 [4,3;5,1]
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/l	1,2 [1,0;1,5]
Отягощенный анамнез по ССЗ/ Burdened history of CVD, n (%)	4 (20,0)
Отягощенный анамнез по СД/ Burdened history of diabetes, n (%)	2 (10,0)
Курение/ Smoking, n (%)	7 (35,0)

Примечание: данные приведены как Ме (25-й процентиль — 75-й процентиль), n (%); ГПН — глюкоза плазмы натощак; СД-сахарный диабет; ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП-липопротеиды низкой плотности
Note: data are given as Me (25th — 75th percentile); FPG — fasting plasma glucose; CVD — cardiovascular disease; LDL -C — low density lipoproteins; HDL -C — high density lipoproteins

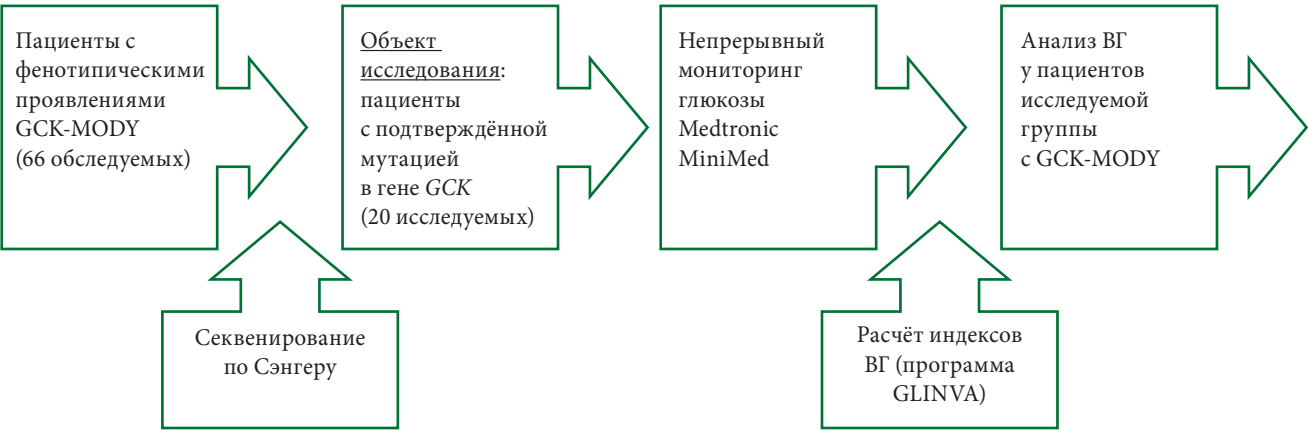
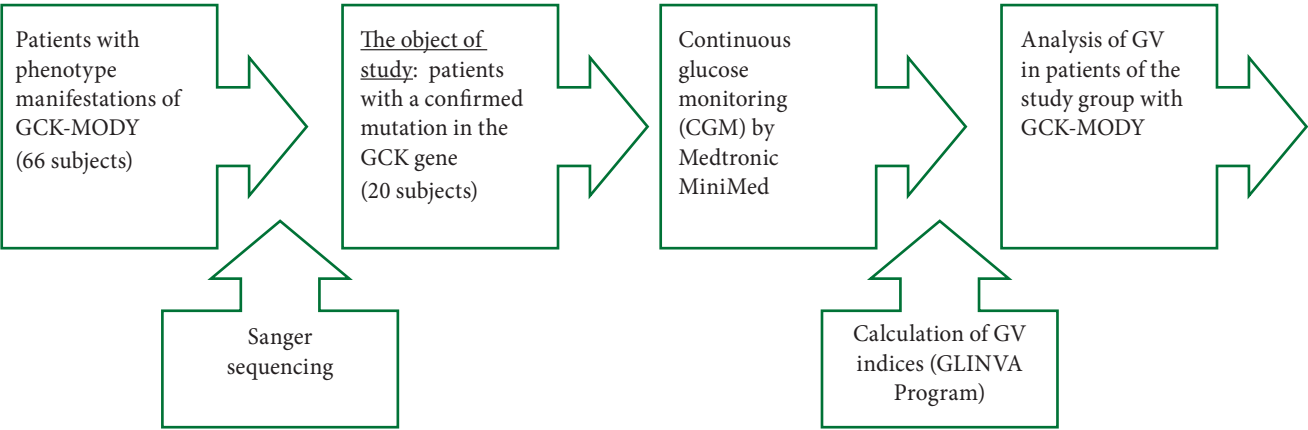


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: GCK gene — ген глюкокиназы, CGM — непрерывный мониторинг глюкозы, GV — вариабельность глюкозы, GCK -MODY — сахарный диабет взрослого типа у молодых, ассоциированный с мутацией в гене глюкокиназы



Picture 1. Research design
Note: GCK gene — Glucokinase gene, CGM — Continuous glucose monitoring, GV — Glycemic Variability, GCK -MODY — Glucokinase maturity onset diabetes of the young

У пациентов на момент включения в исследование отсутствовали избыточная масса тела и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая ретинопатия и нефропатия.

На третьем этапе исследуемой группе пациентов установили систему НМГ с использованием портативных Medtronic MiniMed (производство США). Для проведения исследования портативная система была запрограммирована на измерение уровня глюкозы каждые 5 минут не менее 5 суток у каждого пациента. Медиана проведения НМГ была 6,0 [5,0; 13,0] дней. Результаты проведенного мониторинга были интегрированы в программное обеспечение Medtronic CareLink[®]Pro. Для анализа показателей ВГ проводилось изучение индексов: среднего суточного уровня глюкозы (BG, Blood glucose), стандартного отклонения (SD), средней амплитуды колебаний глюкозы (MAGE), индекса риска развития гипергликемии (HBGI), индекса риска развития гипогликемии (LBGI). С целью последующей математической обработки полученных данных, подсчёта индексов ВГ, выбранных для интерпретации результатов данного исследования

использовался специализированный калькулятор «GLINVA» (производство Россия). Программа-калькулятор «GLINVA» разработана в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019660636 от 09 августа 2019 года; патент на изобретение № 2746830 от 21 апреля 2021 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «IBM SPSS Statistic 23» (производство США). Так как количественные признаки отличались по распределению от нормального, использованы непараметрические методы анализа: определялась медиана (Me), с указанием 25-го перцентиля и 75-го перцентиля в формате Me [Q25; Q75].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования определено, что у большинства пациентов (19; 97,0%) с GCK-MODY достигнуты целевые уровни ГПН и HbA1c (табл. 2). Медиана уровня С-пептида была в пределах референсных значений

Таблица 2. Показатели вариабельности глюкозы у пациентов с GCK-MODY (n=20)
Table 2. Indicators of glycemic variability in patients with GCK-MODY (n=20)

Индексы вариабельности глюкозы/ Different Indexes of Glycemic Variability (M)	Референсные значения показателей ВГ у лиц без СД/ Reference values of GV parameters in individuals without DM	Показатели ВГ у лиц с GCK-MODY/ GV scores in individuals with GCK-MODY
BG (среднесуточный уровень глюкозы/blood glucose), ммоль/л (mmol/l)	<5,6	7,5
MAGE (средняя амплитуда колебаний глюкозы/ mean amplitude of glycemic excursions), ммоль/л (mmol/l)	0 — 2,8	2,5
HBGI (индекс риска гипергликемии/high blood glucose index)	0 — 7,7	1,6
LBGI (индекс риска гипогликемии/low blood glucose index)	0 — 6,9	9,0
SD (степень разброса значений гликемии/standard deviation)	0 — 2,8	1,5

Примечание: ВГ — вариабельность глюкозы, СД — сахарный диабет
Note: GV — glucose variability, DM — diabetes mellitus

в 100,0 % случаев, что отражает сохраненную секрецию инсулина панкреатическими β -клетками. У всех пациентов исследуемой группы была проведена оценка индексов ВГ, результаты представлены в таблице 2, с помощью которой можно сопоставить значения у лиц без СД и полученные значения у пациентов из группы с GCK-MODY.

Параметр SD используется во многих научно-исследовательских работах и характеризует степень разброса значений гликемии. Среднесуточный уровень глюкозы (BG) рассчитывается автоматически системой НМГ, и при выполнении данного исследования имел значение 7,5 ммоль/л, что подтверждает невысокую гипергликемию у пациентов с GCK-MODY. Показатель MAGE разработан для оценки уровня постпрандиальной гипергликемии. У лиц с нормогликемией данный показатель составляет от 0 до 2,8 ммоль/л. Схожие значения этого показателя наблюдаются у пациентов с GCK-MODY, что указывает на низкую ВГ и, вероятно, ассоциировано с низким риском развития микро- и макро сосудистых осложнений. Возможность оценить риски гипо/гипергликемии представляется с помощью расчётов показателей HBGI (риск гипергликемии) и LBGI (риск гипогликемии). У пациентов с GCK-MODY риск гипергликемии находится в диапазоне референсных значений, как у лиц с нормогликемией. Повышение индекса LBGI показывает возможность возникновения гипогликемии у исследуемой группы. При проведении анализа графиков НМГ всех 20 пациентов определено, что для них не характерны ночные эпизоды (00:00–06:00) гипогликемии. На основании полученных данных выявлено, что даже у лиц с GCK-MODY, у которых достигнуты целевые показатели ГПН и HbA1c, необходимо проводить НМГ для определения показаний к коррекции терапии.

В публикациях представлены немногочисленные данные об использовании НМГ у лиц с MODY. В 2017 году учеными из Москвы было проведено подобное исследование среди трехсот двенадцати пациентов (162 пациента мужского пола, 150 — женского пола)

в возрасте от трех месяцев до двадцати пяти лет с подозрением на MODY [6]. Было выяснено, что наиболее частым подтипом MODY в российской популяции является GCK-MODY. По результатам нашей работы, GCK-MODY был подтвержден у 65,1 % обследуемых. Медиана гликированного гемоглобина в приведенной выше работе была 6,4 [4,5; 7,7] %, и не отличалась от медианы уровня HbA1c при диагностировании заболевания, что показывает не прогрессирующее течение нарушений углеводного обмена при GCK-MODY. Одним из характерных признаков изучаемого типа диабета является умеренная гипергликемия натощак. На момент выявления НУО все пациенты имели гипергликемию натощак, что сопоставимо с результатами нашего исследования.

По данным научных исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов (в среднем 48,6 лет) с мутациями в гене GCK, распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета у них такая же, как и в общей популяции [7; 8]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) у лиц с GCK-MODY идентичен популяционному [9]. В нескольких других научных работах представлены аналогичные данные, что несмотря на то, что при GCK-MODY изменена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Тем не менее, НУО у носителей мутаций присутствуют с рождения [10] и могут быть выявлены уже в первые годы жизни и, практически у всех — к завершению полового развития [11]. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно: уровень HbA1c у пациентов с GCK-MODY варьирует от 5,9 % до 7,3 % в возрастной группе до 40 лет и 5,9–7,6 % — после 40 лет. Более агрессивное течение данного типа СД наблюдается в тех случаях, когда кроме мутации в GCK диагностируется инсулинорезистентность и ожирение [7].

Учеными из Турции мониторинг глюкозы был выполнен восьми пациентам с мутациями в гене GCK с уровнем гликированного гемоглобина до 7 %. Определено, что у половины пациентов значения глюкозы

в течение суток были выше нормальных диапазонов. Таким образом, у лиц с GCK-MODY выявляется невысокий уровень глюкозы, но его необходимо корректировать рекомендациями по диете и образу жизни [12]. Результаты данного исследования совпадают с данными, полученными при выполнении научно-исследовательской работы в нашей клинике, и показывают целесообразность коррекции лицам с GCK-MODY питания и сахароснижающей терапии, так как у некоторых из пациентов не достигнуты целевые значения. Таким образом, анализ вариабельности глюкозы с использованием современных портативных систем успешно был использован для изучения характера течения моногенной формы сахарного диабета.

Выводы

1) При определении рутинных показателей углеводного обмена (ГПН и HbA1c) у большинства пациентов с GCK-MODY наблюдаются целевые значения, однако после проведения НМГ выявляется, что у некоторых пациентов индексы выше референсных значений, что требует коррекцию проводимой терапии.

2) У лиц с GCK-MODY определяется низкая вариабельность глюкозы в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД.

Вклад авторов:

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

Овсянникова А.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>): формирование дизайна исследования, осмотр пациентов, написание текста статьи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Дудина М.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>): обзор литературы, проведение суточного мониторинга глюкозы, статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации

Долинская Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>): осмотр пациентов, проведение суточного мониторинга глюкозы

Рымар О.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-016>): формирование дизайна исследования, интерпретация результатов суточного мониторинга глюкозы, утверждение рукописи для 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

Ovsyannikova A.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>): formation of the design of the study, examination of patients, writing the text of the article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Dudina M.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>): literature review, daily glucose monitoring, statistical processing of the obtained data, writing the text of the article, approval of the manuscript for publication

Dolinskaya Yu.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>): examination of patients, daily monitoring of glucose

Rymar O.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-016>): formation of the study design, interpretation of the results of daily glucose monitoring, approval of the manuscript for publication

Список литературы / References

1. Wędrychowicz A., Tobór E., Wilk M. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(3): 246–252. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4461>
2. Chakera A.J., Steele A.M., Gloyd A.L. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of heterozygous glucokinase mutations. *Diabetes Care.* 2015; 38(7): 1383–1392. <https://doi.org/10.2337/dc14-2769>
3. Fendler W., Małachowska B., Baranowska-Jazwiecka A. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014; 31(7): 881–883. <https://doi.org/10.1111/dme.12449>
4. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014; 311(3): 279–286. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283981>
5. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск, ИПЦ НГУ. 2018; 38 с. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycemic variability in diabetes mellitus. Novosibirsk, CPI NSU. 2018; 38 p. [In Russian].
6. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. Москва, Проблемы Эндокринологии. 2017; 63(6): 369–378. doi:10.14341/probl2017636369-378. Zubkova N.A., Goeva O.A., Tikhonovich Yu.V. et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY 1-3 cases in the Russian Federation identified by NGS results. Moscow, Problems of Endocrinology. 2017; 63(6): 369–378. [In Russian]. doi:10.14341/probl2017636369-378.
7. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4(4): 200–213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
8. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014; 311(3): 279–286. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
9. Pruhova S., Dusatkova P., Kraml P.J. et al. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 1–5. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
10. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S. et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control study. *PLoS ONE.* 2013; 8(6): e65326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>.
11. Bonnefond A., Yengo L., Philippe J. et al. Reassessment of the putative role of BLK-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56: 492–496.
12. Tatlı Z.U., Direk G., Hepokur M. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts.* 2018; 89: 3-124.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-473-480
EDN: WUBXGZ

УДК 616.832-002.182-085.276



А.Ю. Черников*, С.А. Кабанова, А.В. Дьяков

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
Курск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО САРКОИДОЗА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

A.Y. Chernikov*, S.A. Kabanova, A.V. Dyakov

Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology,
Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Kursk, Russia

A Clinical Case of Generalized Sarcoidosis with a Predominant Lesion of the Spinal Cord

Резюме

Саркоидоз, как системный эпителиоидно-клеточный гранулематоз, может сопровождаться поражением не только внутригрудных лимфатических узлов и лёгких, но и других органов, в частности, центральной нервной системы и периферических лимфатических узлов. В спектре экстраторакальных поражений саркоидоз спинного мозга встречается лишь в 6-8 % случаев всех поражений мозга. Представленный клинический пример иллюстрирует поражение спинного мозга на уровне грудного отдела, хотя в литературе чаще описывается поражение шейного отдела. Заболевание сопровождалось саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов с быстрой спонтанной регрессией и саркоидозом надключичного лимфатического узла. Диагноз был подтвержден после биопсии периферического лимфоузла. Саркоидоз спинного мозга у данного пациента характеризовался быстрой регрессией на фоне парентерального введения дексаметазона в течение 14 дней с последующим переводом на таблетированные формы преднизолона. Положительная динамика саркоидоза спинного мозга опровергла предположение о наличии саркоидной реакции в лимфатических узлах на фоне опухоли спинного мозга. Использование курса реабилитационных методик способствовало восстановлению работоспособности.

Ключевые слова: генерализованный саркоидоз, саркоидоз спинного мозга, саркоидоз центральной нервной системы, реабилитация.

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 11.05.2022 г.

Принята к публикации 15.08.2022 г.

Для цитирования: Черников А.Ю., Кабанова С.А., Дьяков А.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО САРКОИДОЗА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 473-480. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-473-480. EDN: WUBXGZ

Abstract

Sarcoidosis, as systemic epithelioid cell granulomatosis, can be accompanied by damage not only to the intrathoracic lymph nodes and lungs, but also to other organs, in particular, the central nervous system and peripheral lymph nodes. In the spectrum of extrathoracic lesions, spinal cord sarcoidosis occurs only in 6-8 % of cases of all brain lesions. The presented clinical example illustrates the lesion of the spinal cord at the level of the thoracic region, although the literature more often describes the lesion of the cervical region. The disease was accompanied by sarcoidosis of

*Контакты: Александр Юрьевич Черников, e-mail: ale-cherny@yandex.ru

*Contacts: Alexander Y. Chernikov, e-mail: ale-cherny@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2045-9607>

the intrathoracic lymph nodes with rapid spontaneous regression and sarcoidosis of the supraclavicular lymph node. The diagnosis was confirmed after a peripheral lymph node biopsy. Spinal cord sarcoidosis in this patient was characterized by rapid regression against the background of parenteral administration of dexamethasone for 14 days, followed by transfer to tablet forms of prednisone. The positive dynamics of spinal cord sarcoidosis refuted the assumption of the presence of a sarcoid reaction in the lymph nodes against the background of a spinal cord tumor. The use of a course of rehabilitation techniques contributed to the recovery of working capacity.

Keywords: *generalized sarcoidosis, spinal cord sarcoidosis, central nervous system sarcoidosis, rehabilitation.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.05.2022

Accepted for publication on 15.08.2022

For citation: Chernikov A.Y., Kabanova S.A., Dyakov A.V. A Clinical Case of Generalized Sarcoidosis with a Predominant Lesion of the Spinal Cord. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 473–480. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-473-480. EDN: WUBXGZ

АД — артериальное давление, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДН — дыхательная недостаточность, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МНО — международное нормализованное отношение, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РЗ — референсные значения, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТТГ — тиреотропный гормон, ЧД — число дыхательных движений, ЧСС — число сердечных сокращений, ЭНМГ — электронейромиография, АСЕ — ангиотензинпревращающий фермент, CD — кластер дифференцировки лейкоцитов, СЕА — раково-эмбриональный антиген, FDG — фтордезоксиглюкоза, L — поясничный, Max — максимальный, PSA — простатический специфический антиген, S — крестцовый, SUV — стандартизированный уровень накопления, T3 — трийодтиронин, T4 — тироксин, Th — грудной

Введение

Саркоидоз, как системный эпителиоидноклеточный гранулематоз, может не ограничиваться поражением только дыхательной системы, а локализоваться в других органах, таких как кожа, подкожная клетчатка, периферические лимфатические узлы, кости, суставы, почки, миокард, глаз, нервная система. Экстраторакальные признаки саркоидоза чаще представлены кожными проявлениями, однако поражения центральной нервной системы и периферических нервов выявляются в 5–10 % случаев [1]. Среди пациентов с генерализованным процессом с вовлечением нервной системы преобладают как женщины среднего возраста 35–60 лет с саркоидозом лёгких 2 или 3 стадии, нередко с рецидивом болезни, так и мужчины молодого возраста до 35 лет, с саркоидозом лёгких 1 или 2 стадии при первичном выявлении. При этом иные локализации болезни в этом случае часто обнаруживаются только в периферических лимфатических узлах шейной или подчелюстной групп [1]. Большинство клинических описаний саркоидоза центральной нервной системы свидетельствует о преимущественном поражении головного мозга, но у 6–8 % пациентов выявляют изменения в спинном мозге [2]. При этом описаний тотального саркоидозного поражения центральной нервной системы не отмечено. Есть литературные данные, что у 15–25 % пациентов с генерализованным саркоидозом клинически интактные поражения нервной системы были выявлены при аутопсии. У 10–20 % пациентов возможен изолированный нейросаркоидоз, но в 84 % случаев нейросаркоидоз был первым признаком заболевания при последующем развитии симптомов генерализованного процесса [3]. Саркоидоз спинного мозга считается редкой патологией. N. Soni (2019) на примере

18 человек делает вывод, что при выявлении данной патологии чаще определяют изменения в шейном отделе (до 76 %), лепто- и пахименингеальные поражения находят у 61 % пациентов, интрамедуллярные — у 46 % [4]. Клинические симптомы саркоидоза спинного мозга зависят от локализации процесса, могут развиваться постепенно, например, при радикуломиелопатии. При поражении оболочек спинного мозга на первый план выходят гиперальгезия, корешковый синдром, а затем анестезия, парезы. При ограниченном или диффузном интрамедуллярном процессе выявляют в начале признаки моторной и сенсорной дисфункции, а также симптомы сдавления, что требует дифференциальной диагностики с опухолями. В подавляющем большинстве случаев при саркоидозе спинного мозга поражений позвоночника не обнаруживается. Некоторые исследователи отмечают повышение соотношения CD4/CD8 и интерлейкина-6 в спинномозговой жидкости при нейросаркоидозе по сравнению с другими воспалительными заболеваниями центральной нервной системы. Исследование уровня ангиотензинпревращающего фермента в спинномозговой жидкости при нейросаркоидозе не позволило трактовать повышение этого показателя в качестве надёжного диагностического критерия из-за низкой чувствительности и специфичности [5]. Для диагностики генерализованного саркоидоза имеет веское значение повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента в периферической крови, соотношение CD4/CD8 в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови [1].

Изолированный саркоидоз спинного мозга требует гистологической верификации диагноза, хотя непосредственные прижизненные биопсии спинного мозга описаны в литературе в единичных случаях [5].

Согласно критериям J.P. Zajicek (1999), при исключении всех других причин поражения центральной нервной системы нейросаркоидоз при соответствующих ему клинических проявлениях и результатах обследования можно разделить на возможный (нет гистологического подтверждения), вероятный (имеется гистологическое подтверждение системного саркоидоза) и определенный (имеется гистологическое подтверждение поражения нервной системы саркоидозом). Описания определённого саркоидоза спинного мозга в литературе единичны. В большинстве исследований рассматривается вероятное саркоидозное поражение спинного мозга. Так из 18 пациентов в исследовании N. Soni (2019) только 5 имели определённый диагноз, а 8 пациентов — вероятный. Следует отметить, что случаи расхождения диагноза или медицинской ошибки при вероятном саркоидозе спинного мозга не описаны [4].

Лечение саркоидоза спинного мозга предусматривает назначение метилпреднизолона в первые 3-5 суток в дозе 1 грамм (предпочтительно парентерально), затем переводят пациента на пероральный приём препарата в первоначальной дозе 1 мг/кг веса с постепенным снижением дозы на фоне клинического улучшения в течение 12 месяцев. У большинства пациентов глюкокортикостероидная терапия является эффективным методом лечения, однако при её непереносимости и отсутствии результативности возможно назначение метотрексата или азатиоприна, а также ингибиторов фактора некроза опухоли- α [3]. На фоне исчезновения клинической симптоматики болезни полный регресс томографических изменений в спинном мозге возникает редко. В большинстве случаев сохраняются те или иные остаточные очаговые изменения с чёткими контурами. Вероятность рецидива саркоидоза спинного мозга значительно уменьшается при наличии малого объёма остаточных изменений и большой длительности основного курса лечения [5].

Учитывая, что саркоидоз является системным granulематозом, первые симптомы болезни в каком-либо органе могут привести пациента к практикующему врачу соответствующей специальности, но назначение полного обследования и обоснования диагноза с выбором верной тактики лечения требует кооперации усилий всех заинтересованных специалистов [1]. Концентрация внимания на узкой клинической проблеме может привести к хроническому течению болезни или необратимым последствиям иных первоначально малосимптомных проявлений. Приводим следующий клинический случай.

Клинический случай

Пациент С., 31 год, обратился с жалобами на общую слабость, отсутствие чувствительности в нижних конечностях, отсутствие движений в нижних конечностях, отсутствие позывов к мочеиспусканию и дефекации.

Пациент работает тренером детской футбольной команды. После травмы спины в феврале 2021 года

в начале стал отмечать прогрессирующую мышечную слабость, затем снижение чувствительности в нижних конечностях, начиная со стопы. В апреле появились невозможность передвижения при полной потере чувствительности в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов. Туберкулёз, ВИЧ, гепатиты, сифилис, онкологические заболевания у себя отрицает. Оперативных вмешательств не было. Не употребляет алкоголь, отрицает табакокурение и употребление наркотических веществ. Мать пациента около 20 лет назад болела саркоидозом лёгких 2 стадии, принимала кортикостероиды, в лёгких у неё сохраняются остаточные изменения в виде участков лёгочного фиброза с обеих сторон.

При объективном обследовании общее состояние пациента средней тяжести. Ориентирован во времени и пространстве. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожная клетчатка развита нормально. ИМТ 18,2 кг/м². Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. При пальпации, перкуссии и аускультации патологических изменений не выявлено. ЧД 16 в минуту. АД 120/75 мм рт.ст. ЧСС 76 ударов в минуту. Мочеиспускание свободное, безболезненное, неконтролируемое. Стул регулярный, оформленный, неконтролируемый.

Неврологический статус: Сознание ясное, контактен, ориентирован во времени и пространстве. Менингеальных знаков нет. Глазные щели и зрачки симметричны, прямая и содружественная реакции на свет живые. Движения глазных яблок в полном объёме, безболезненны. Нистагма и диплопии не выявлено. Чувствительность на лице сохранена. Болезненность остистых отростков позвонков грудного отдела позвоночника при перкуссии. Сухожильные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон нижних конечностей. Нижний парапарез до 3 баллов. Пяточно-коленная проба выполняется с грубой дисметрией. Сенситивная атаксия. Передвигается на коляске.

Общий анализ крови: эритроциты $4,47 \times 10^{12}/л$ (РЗ $4,28-5,78 \times 10^{12}/л$), гемоглобин 136 г/л (РЗ 130-170 г/л), лейкоциты $12,2 \times 10^9/л$ (РЗ $3,9-10,9 \times 10^9/л$), палочкоядерные нейтрофилы 1% (РЗ 1-5%), сегментоядерные нейтрофилы 80% (РЗ 40-70%), лимфоциты 16% (РЗ 20-45%), моноциты 3% (РЗ 3-8%), СОЭ 3 мм/ч (РЗ 2-16 мм/ч).

Общий анализ мочи: удельный вес 1015 г/л (РЗ 1015-1025 г/л), pH 6,5 (РЗ 5-9), белок 0 (РЗ 0-0.033 г/л), глюкоза 0 (РЗ 0-0.8 ммоль/л), лейкоциты 2-3 клетки в поле зрения (РЗ 0-6 клеток в поле зрения), эритроциты не обнаружены (РЗ 0-2 клетки в поле зрения), оксалаты (РЗ отсутствие).

Биохимический анализ крови: АСТ 23,5 ЕД/л (РЗ 0-37 ЕД/л), АЛТ 11,5 ЕД/л (РЗ 0-45 ЕД/л), креатинин 79,3 мкмоль/л (РЗ 62-115 мкмоль/л), билирубин 16,2-13,3-2,9 мкмоль/л (РЗ 3,4-20,1 мкмоль/л, 2,4-12,2 мкмоль/л, 1-7,9 мкмоль/л), мочевины 3,86 мкмоль/л (РЗ 210-420 мкмоль/л), серомукоид 0,255 ЕД (РЗ 0,13-0,2 ЕД), С-реактивный белок (CRP)

10,21 мг/л (P3 0-5 мг/л), глюкоза 4,49 ммоль/л (P3 3,3-5,5 ммоль/л), калий 3,61 ммоль/л (P3 3,5-5,5 ммоль/л), натрий 140,8 ммоль/л (P3 136-145 ммоль/л), хлор 100,8 ммоль/л (P3 98-107 ммоль/л), кальций 2,45 ммоль/л (P3 2,25-3,0 ммоль/л), ACE 14,6 ACE unit (P3 20-70 ACE unit).

ТТГ 0,548 мкМЕ/л (P3 0,4-4 мкМЕ/л), Т3 4,82 пмоль/л (P3 3,1-6,8 пмоль/л), Т4 0,54 нг/дл (P3 0,89-1,76 нг/дл).

АЧТВ 34,5 с (P3 24,6-31,2 с), Антитромбин III 100 % (P3 75-125 %), D-димер 315,0 нг/мл (P3 <440 нг/мл), МНО 1,41 с (P3 0,85-1,15 с), Протромбин по Квику 49,2 % (P3 70-130 %), Тромбиновое время 17,2 с (P3 15,8-24,9 с), Фибриноген 4,0 г/л (P3 1,7-4,2 г/л).

Иммуногематология. Антиген системы Kell (K) не обнаружено (P3 отрицательно), Антигены системы Rh (C, c, E, e) C-E+c+e+ (P3 отрицательно), Антитела к антигенам эритроцитов не обнаружены.

Уровень онкомаркёров. PSA: общий 1.41 нг/мл (P3 <4 нг/мл), свободный (Free PSA) 0.141 нг/мл (P3 10 % от общего); СЕА 0,5 нг/мл (P3 <5 нг/мл).

Внутрикожная проба с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным отрицательная.

Ультразвуковое исследование: признаки реактивной лимфаденопатии шеи справа. Органы брюшной полости без патологии. Мелкие диффузные изменения паренхимы щитовидной железы. Тромбозов вен нижних конечностей не выявлено.

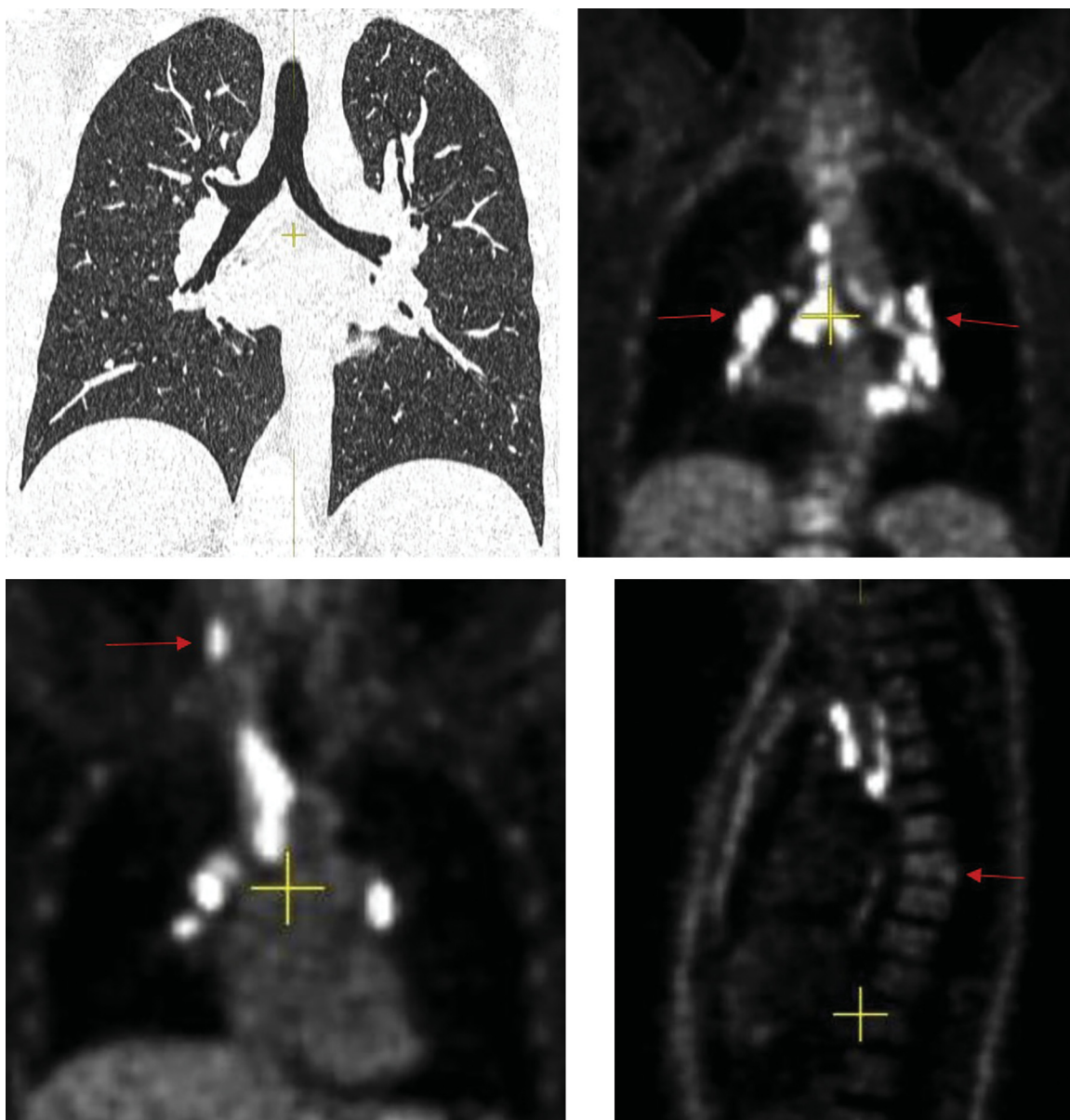


Рисунок 1. ПЭТ/КТ с 18-FDG грудной клетки пациента С. Патологическая метаболическая активность SUV в увеличенных внутригрудных лимфатических узлах, в увеличенном правом надключичном лимфатическом узле и в спинном мозге

Figure 1. PET/CT scan with 18-FDG of the chest of patient C. Pathological metabolic activity of SUV in enlarged intra-thoracic lymph nodes, in enlarged right supraclavicular lymph node and in the spinal cord

ПЭТ/КТ с 18-FDG всего тела (рис. 1): в правой нёбной миндалине отмечается патологическая метаболическая активность SUV max 5,3 без достоверно определяемых изменений при контрастном усилении; в единичном гипervasкулярном надключичном лимфатическом узле справа определяется патологическая метаболическая активность SUV max 6,2, размером; отмечается патологическая метаболическая активность SUV max 24,0 в увеличенных от 15 до 22 мм лимфатических узлах паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональной, трахеобронхиальной групп; в спинном мозге на уровне замыкательной пластинки Th8 определяется зона повышенной метаболической активности SUV max 3,1 размерами 13 на 8 мм. Заключение: получены данные за наличие метаболически активной неопластической ткани в патологически увеличенных внутригрудных лимфатических узлах и надключичном лимфатическом узле справа; зона повышенной метаболической активности в спинном мозге на уровне замыкательной пластинки Th8 требует дополнительного обследования.

МРТ грудного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием (рис. 2), выполненная в режимах T1, T2, DWI, STIR, FAT SAT: дегенеративные изменения и снижение высоты межпозвонковых дисков. Высота тел позвонков не изменена. Костные замыкательные пластинки склерозированы, прослеживаются неравномерно. Множественные грыжи Шморля Th7-Th12. Грудной кифоз сохранен. Листезов тел позвонков не определяется. Визуализируются спондилезные

изменения на уровнях Th7-Th12 позвонков. Позвоночный канал не сужен. Выявляется интрамедуллярная зона изменённого МР-сигнала 18*5 мм (в сагиттальной проекции). Спинальные субарахноидальное пространство не деформированы, не сужены. После введения контрастного вещества отмечается слабое его накопление патологическим очагом. В режиме DWI очаг имеет гиперинтенсивный сигнал. Корешки конского хвоста не деформированы, не смещены. Заключение: МРТ признаки интрамедуллярного очагового образования на уровне позвонков Th8-9.

ЭНМГ нижних конечностей: нарушение функции проведения импульса по малоберцовому нерву слева, по икроножному нерву слева. Тип поражения аксонально-демиелинизирующий. Определяются признаки реиннервации по седалищному нерву на проксимальном уровне.

С учётом полученных результатов было высказано мнение о необходимости проведения биопсии лимфатического узла. Однако за время проведения обследования пациента отмечается значительная регрессия внутригрудной лимфаденопатии. Проведена эксцизионная биопсия надключичного югулярного лимфатического узла справа. Микроскопическое описание биоптата: в срезах фрагменты лимфатического узла со стёртым рисунком строения за счёт гранулематозного воспалительного процесса. Клеточный состав гранулёмы представлен эпителиоидными клетками и единичными гигантскими многоядерными клетками. Контуры гранулёмы достаточно чёткие,



Рисунок 2. МРТ грудного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием, выполненная в разных режимах. Признаки интрамедуллярного очагового образования в спинном мозге на уровне позвонков Th8-9

Figure 2. MRT of the thoracic spine with intravenous contrast, performed in different modes. Signs of intramedullary focal formation in the spinal cord at the level of the Th8-9 vertebrae



Рисунок 3. Контрольная МРТ грудного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием через 2 месяца и через 10 месяцев кортикостероидной терапии. Отмечается уменьшение размера интрамедуллярного очага в спинном мозге уровне позвонков Th8-9

Figure 3. Control MRT of the thoracic spine with intravenous contrast after 2 months and after 10 months of corticosteroid therapy. There is a decrease in the size of the intramedullary focus in the spinal cord at the level of the Th8-9 vertebrae

по периферии — лимфоцитарная инфильтрация. Выявлена развивающаяся ретикулярная строма гранулёмы и её чёткие контуры, что (наряду с отсутствием казеоза) позволяет высказаться в пользу саркоидной гранулёмы. Заключение: саркоидоз лимфатического узла.

После проведения консилиума специалистов поставлен следующий диагноз:

Генерализованный саркоидоз: Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и лёгких, 1 стадия, активная фаза. Саркоидоз спинного мозга, активная фаза. Саркоидоз периферических лимфатических узлов, активная фаза. ДН0. Центральный нижний парализ. Нарушение функции тазовых органов. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Грыжи межпозвонковых дисков L4-S1.

Пациенту с учётом рекомендаций всех заинтересованных специалистов было назначено: дексаметазон 4 мг внутримышечно 2 раза в день; тиоктадид 600 мг внутрь 1 раз в сутки; актовегин 800 мг внутрь; омепразол 20 мг внутрь; ипидакрин гидрохлорид 20 мг 2 раза в день.

Через 14 дней после приёма дексаметазона наблюдалась клиническая положительная динамика: постепенное восстановление чувствительности и движений на нижних конечностях. Было рекомендовано перейти на пероральный прием преднизолона в ежедневной дозе 40 мг (30 мг утром и 10 мг в обед). После 60 дней кортикостероидной терапии достигнуто полное восстановление чувствительности нижних конечностей, восстановление функции тазовых органов, появилась возможность самостоятельного передвижения

в начале с помощью дополнительных средств, затем — без их использования. При проведении контрольного МРТ грудного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием через 2 месяца и через 10 месяцев кортикостероидной терапии в динамике зафиксировано уменьшение размера интрамедуллярного очага в спинном мозге на уровне позвонков Th8-9 и исчезновение перифокального отёка (рис. 3).

Из нежелательных эффектов кортикостероидной терапии отмечались лунообразное лицо, прибавка в весе на 5 кг, акне.

В дальнейшем проводилось постепенное снижение дозы преднизолона (на 5 мг в месяц) и проведение двух реабилитационных курсов (лечебная гимнастика по индивидуальной методике для нижнего парализа № 10; лечебное плавание с использованием подъёмника № 10; курс механотерапии орторент, корвит, детензор № 10; ножная вихревая хвойная ванна № 10; многоканальная программируемая электростимуляция мышц нижних конечностей № 5). Пациент полностью восстановился и приступил к работе. Рецидива саркоидоза не отмечено.

Обсуждение

Данный клинический случай подтверждает, что саркоидоз с преимущественным поражением внутригрудных лимфатических узлов может протекать бессимптомно, особенно у молодых мужчин, и имеет тенденцию к спонтанной регрессии. Но экстраторакальные проявления процесса без своевременной диагностики и адекватной терапии часто имеют

тенденцию к прогрессированию. Например, поражение центральной нервной системы. Некоторые исследователи, отмечая случаи изолированного саркоидоза спинного мозга, могли столкнуться с ранней быстрой регрессией изменений во внутригрудных лимфоузлах на момент манифестации церебральной симптоматики. В таких ситуациях актуальным остаётся поиск изменений в периферических лимфоузлах, процесс в которых имеет тенденцию регрессировать медленнее, а также исследование АСЕ, хотя в нашем случае этот показатель не отклонялся от нормальных значений, и CRP крови.

Клиническая гипотеза о возможности наличия саркоидной реакции на фоне опухоли подтверждалась многими сообщениями о том, что возможно сочетание саркоидозных изменений в лимфоузлах с локальным неопластическим процессом или предшествование их развитию опухоли. Но саркоидная реакция в тканях и лимфатических узлах всегда имеет локальный характер, поражает только одну анатомическую группу лимфоузлов, расположенную на пути оттока лимфы из данного органа. Как правило, саркоидная реакция не склонна к спонтанной регрессии. Наш пациент имел распространенное поражение внутригрудных лимфоузлов в сочетании с увеличением надключичного узла с тенденцией к обратному развитию.

Для подтверждения саркоидоза в подобных случаях целесообразно проведение биопсии ткани, хотя практические трудности при распространённом процессе может представлять выбор органа для проведения биопсии. В нашем случае это был периферический лимфоузел. Во многих клинических описаниях саркоидоза спинного мозга исследователи принимали во внимание результаты биопсии периферического лимфоузла, что делало диагноз вероятным, при этом не описано случаев возникновения диагностических ошибок. Непосредственная биопсия спинного мозга встречается редко и только при отсутствии типичных саркоидозных поражений в иных органах. Гистологическое исследование в клиническом примере подтверждало наличие чётких неказеифицирующихся эпителиоидноклеточных гранулём с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией. Хотя в ряде случаев заключение гистолога не всегда бывает столь однозначным, возможны случаи получения результата о наличии лимфоцитарной инфильтрации без характерных гранулём на ранних стадиях развития процесса. В подобных ситуациях требуется повторная биопсия.

Но возможно ли сочетание саркоидоза внутригрудных и периферических лимфатических узлов с неопластическим образованием в спинном мозге? Мы не встретили такие описания в литературе, обычно саркоидоз сочетается с опухолью молочной железы, щитовидной железы, матки и яичника, лёгкого. У пациента диагностирован системный воспалительный ответ при нормальном уровне онкомаркёров по данным лабораторного исследования крови, а также максимальная патологическая метаболическая активность SUV 24,0 во внутригрудных и периферических

увеличенных лимфатических узлах и патологическая метаболическая активность SUV 3,1 в спинном мозге на уровне замыкательной пластинки Th8. С учётом данных гистологического исследования периферического лимфоузла диагноз генерализованного саркоидоза с преимущественным поражением спинного мозга становился вероятным и представлялась перспективной тактика назначения курса интенсивной кортикостероидной терапии с последующей оценкой динамики развития процесса.

Во всех описанных в литературе случаях саркоидоза спинного мозга говорится об эффективности назначения метилпреднизолона или преднизолона в парентеральных формах на первом этапе в течение месяца, а затем с использованием пероральных форм сроком не менее 12 месяцев. Наш случай интересен тем, что были использованы инъекции дексаметазона в течение 14 дней, а затем таблетированный преднизолон в первоначальной дозе 40 мг, что нашло благоприятное отражение в быстрой регрессии клинической и рентгенологической симптоматики без выраженных нежелательных эффектов.

Современные лечебные программы саркоидоза всех локализаций предусматривают использование реабилитационных мероприятий. В приведенном клиническом случае проведение курсов медицинской реабилитации с использованием механотерапии, бальнеотерапии, электростимуляции, лечебной физкультуры привело к быстрому восстановлению трудоспособности пациента.

История нашего пациента интересна также тем, что в анамнезе есть указание о наличии перенесенного саркоидоза у матери. В литературе есть публикации о случаях семейного саркоидоза. Мы в своей практике также сталкивались с наличием саркоидоза у брата и сестры, матери и сына, матери и дочери. Процесс у родственников возникал в разное время и характеризовался отсутствием однообразия клинических проявлений и течения. В описанной ситуации мать больного в возрасте 38 лет болела саркоидозом лёгких с формированием выраженных фиброзных изменений. Сын заболел в возрасте до 35 лет, процесс характеризовался преимущественно экстраторакальными проявлениями.

Заключение

Генерализованный саркоидоз первоначально может быть представлен саркоидозом лёгких 1 или 2 стадии, но в дальнейшем часто сопровождается манифестацией клинических проявлений экстраторакальных локализаций болезни. Среди локализаций системного гранулематозного поражения может быть спинной мозг. Алгоритм подтверждения диагноза саркоидоза спинного мозга представлен на рисунке 4.

Вне зависимости от ведущей симптоматики для корректной диагностики и адекватного лечения требуется проведение всестороннего обследования с учётом рекомендаций заинтересованных специалистов и биопсии. В терапии саркоидоза спинного мозга

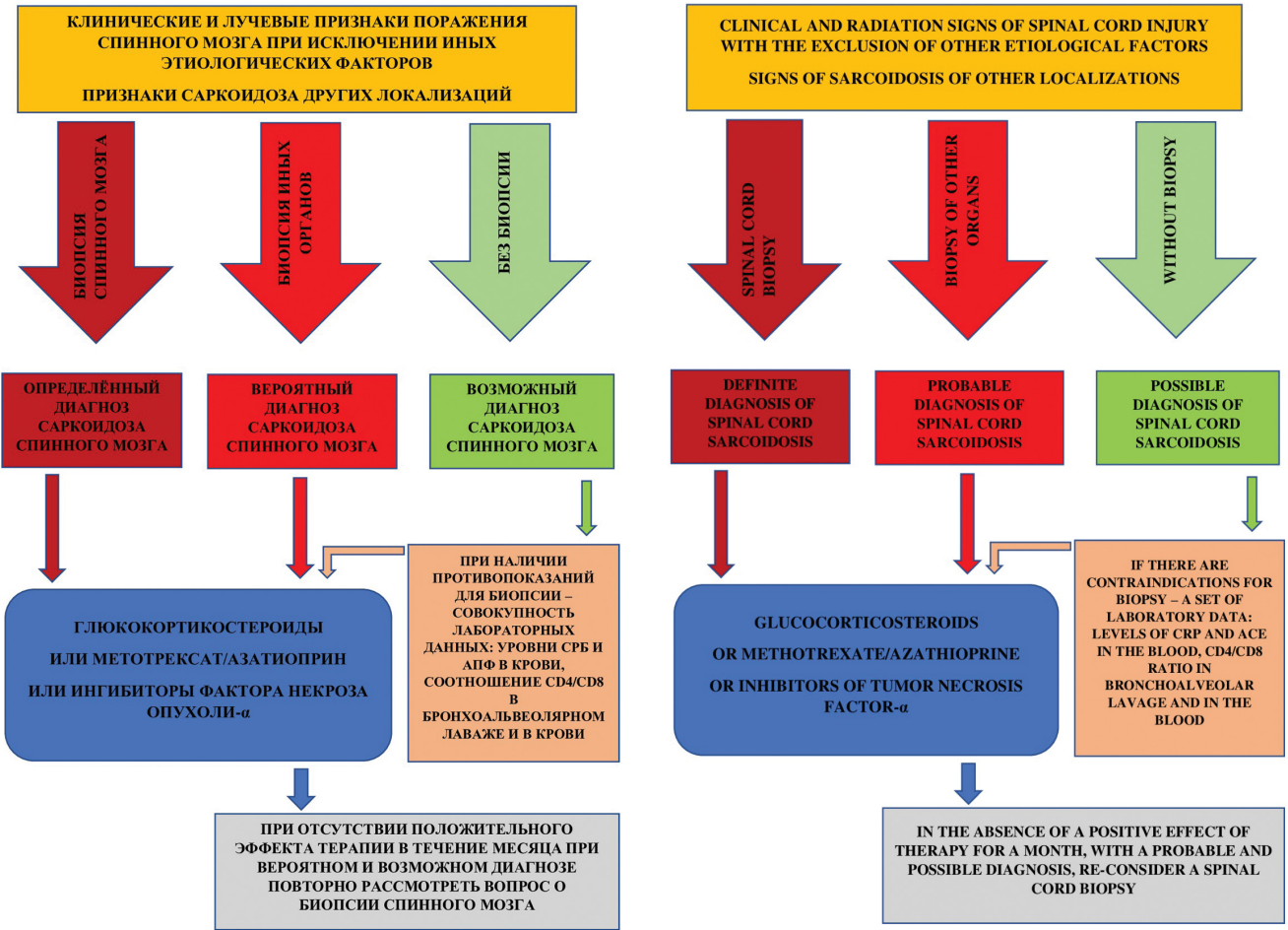


Рисунок 4. Алгоритм подтверждения диагноза саркоидоза спинного мозга

Figure 4. Algorithm for confirming the diagnosis of spinal cord sarcoidosis

хороший результат демонстрируют кортикостероиды при длительном многомесячном лечении с первоначальным использованием парентеральных форм препаратов.

Вклад авторов:

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

Черников А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2045-9607>): разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи

Кабанова С.А.: сбор, анализ и интерпретация данных

Дьяков А.В.: проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации 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

Chernikov A.Y. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2045-9607>): contribution to the development of the concept and design, justification and writing of the manuscript

Kabanova S.A.: contribution to the collection, analysis and interpretation of data

Dyakov A.V.: contribution to the verification of critical intellectual content and final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации Саркоидоз. Российское респираторное общество, Общероссийское Педиатрическое респираторное общество, Российское научное общество терапевтов. М.: 2019. 47 с.
The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations of Sarcoidosis. Russian Respiratory Society, All-Russian Pediatric Respiratory Society, Russian Scientific Society of Therapists. Moscow: 2019. 47 p. [In Russian].
- Shields R., Sagan O., Roebke L. et al. Rare case of multifocal extradural and intramedullary neurosarcoidosis without pulmonary involvement: a case report and literature review. Spinal Cord Ser Cases. 2021; 7(1): 89. doi: 10.1038/s41394-021-00450-1.
- Bradshaw M.J., Pawate S., Koth L.L Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(6): e1084. doi:10.1212/NXI.0000000000001084.
- Soni N., Girish Bathla G., Maheshwarappa P. Imaging findings in spinal sarcoidosis: a report of 18 cases and review of the current literature. Neuroradiology Journal. 2019; 32(1): 17–28. doi: 10.1177/1971400918806634.
- Stern B.J., Royal III W., Gelfand J.M. et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. JAMA Neurol. 2018; 75(12): 1546–1553. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2295.



Студенческое научное общество
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...»



XII Международная (XVII Всероссийская) практическая
медицинская конференция студентов и молодых учёных



Разбор клинических случаев по секциям:

«Терапия», «Хирургия»,
«Педиатрия», «Детская хирургия»

24 → 25 декабря

online

Кафедра
пропедевтики
внутренних
болезней ПФ

Ассоциация
молодых
медицинских
специалистов

Ф.П. Гааз



