

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

2025 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 15

№ 3

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, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.и.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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., доцент, 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, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (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, НМИЦ 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., профессор 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 12.05.2025 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: 10.20514/2226-6704-2025-3



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE
 www.medarhive.ru
 ИЮНЬ 2025 (№ 3(83))

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, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research 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)
Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
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)
Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, 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

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)
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)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (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.), 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 12.05.2025
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: 10.20514/2226-6704-2025-3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Халед А. Абдель-Сатер

Болезнь Альцгеймера: влияние микрофлоры кишечника и половых различий на патогенез и стратегии лечения 165

*М.Е. Стаценко, Р.Г. Мязин, М.Н. Устинова,
А.В. Тумаренко*

Особенности ведения больных с НАЖБП и саркопенией 178

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Караченова, Е.Н. Романова

Содержание молекул межклеточной адгезии у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких 187

Р.Н. Мустафин

Клиническая характеристика нейрофиброматоза 1-го типа в республике Башкортостан 199

*Инасс Шалтоут, Мэри Уади, Мазен Аттия,
Ая Кхафаги, Сара А. Хассан*

Корреляция между поражением мелких и крупных сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 206

А. В. Ягода, П. В. Корой, Т. Р. Дудов

Неинвазивные предикторы выраженной гистологической активности при хронических заболеваниях печени: роль матриксных металлопротеиназ 216

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

О.В. Солдатова, И.Я. Горянская

Летальный клинический случай амилоидной кардиомиопатии у пожилой пациентки 226

О.В. Пономарева, Е.А. Смирнова, К.А. Шукис

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у коморбидного пациента: вопросы верификации «сложного» диагноза 233

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (с 01 марта 2025 года):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

Khaled A. Abdel-Sater

Alzheimer's Disease: The Impact of Gut Microbiota and Sex Differences
on Pathogenesis and Treatment Strategies 165

*M.E. Statsenko, R.G. Myazin, M.N. Ustinova,
A.V. Tumarenko*

Features of Management of Patients with NAFLD and Sarcopenia 178

ORIGINAL ARTICLE

A.M. Karachenova, E.N. Romanova

The Content of Intercellular Adhesion Molecules in Patients
With COVID-19-Associated Lung Disease 187

R.N. Mustafin

Clinical Characteristics of Neurofibromatosis Type 1 in the Republic of Bashkortostan 199

*Inass Shaltout, Mary Wadie, Mazen Attia,
Aya Khafagy, Sarah A. Hassan*

Correlation Between Microvascular and Macrovascular Affection in Type 2 Diabetes Mellitus 206

A.V. Yagoda, P.V. Koroy, T.R. Dudov

A Noninvasive Predictors of Significant Histological Activity in Chronic Liver Diseases:
The Role of Matrix Metalloproteinases 216

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

O.V. Soldatova, I. Y. Goryanskaya

Amyloid Cardiomyopathy: Review of A Fatal Case Report 226

O.V. Ponomareva, E.A. Smirnova, K.A. Shukis

Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in A Comorbid Patient:
Issues in Verification of A «Difficult» Diagnosis 233

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 (from March 01, 2025):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177

УДК 616.126.32-008.9-073.43-085

EDN: ACHXWS

**Халед А. Абдель-Сатер**

Стоматологический факультет, Университет Мута, Карак, Иордания

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Khaled A. Abdel-Sater

Faculty of Dentistry, Mutah University, Karak, Jordan

Alzheimer's Disease: The Impact of Gut Microbiota and Sex Differences on Pathogenesis and Treatment Strategies

Резюме

Болезнь Альцгеймера (БА) — глобальное заболевание. Наиболее важным в патогенезе БА является увеличение отложений амилоидного белка бета (Аβ) и патологическое скопление тау-белка. В развитии болезни принимает участие ряд этиологических факторов, таких как возраст, генетика, образ жизни, факторы окружающей среды и микрофлора кишечника (МК). Нарушение регуляции МК — один из факторов патогенеза БА, который способствует нарушению когнитивной функции, включая скопление Аβ и тау-белка, выработку нейромедиаторов и метаболитов, нарушение иммунной регуляции, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалитического барьера, оксидативный стресс и синдром раздраженного кишечника.

Половые различия могут быть важным фактором патогенеза БА. Около 75% пациентов с БА являются женщинами. Преобладание БА у женщин связано с генетикой, структурой и функцией головного мозга, эстрогеном, образом жизни (например, образование, род деятельности, уровень физической активности и продолжительность сна) и случаями инфекционно-воспалительных заболеваний. Поскольку продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин, женщины более склонны к БА.

В настоящей статье рассматривается роль МК и половые различия при БА. В начале статьи приводится краткое описание характеристик микрофлоры кишечника и половых различий при БА. В работе рассматриваются перспективные терапевтические стратегии при БА, направленные на МК.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, микрофлора кишечника, половые различия, амилоидный белок бета, тау-белок

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 10.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 11.12.2024 г.

Принята к публикации 10.02.2025 г.

Для цитирования: Абдель-Сатер Х.А. БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 165-177. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177. EDN: ACHXWS Abstract

Alzheimer's is a global disease (AD). The most important pathogenesis of AD is the increase in the amyloid-β protein (Aβ) deposition, and abnormal phosphorylation aggregation of the microtubule-associated protein tau. Many etiological factors are implicated in the production of AD such as age, genetics, lifestyle, environmental factors, and gut microbiota (GM). Dysregulation of GM contributes to AD pathogenesis and cognitive impairment via several mechanisms, including Aβ and Tau protein aggregation, production of neurotransmitters and metabolites, immune dysregulation, neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, oxidative stress, and leaky gut.

Sex differences might be an important factor for AD pathogenesis. About 75% of AD patients are females. The higher prevalence of AD in females is due to their genetics, brain structure, and function, estrogen, lifestyle factors (e.g., education, occupation, exercise, and sleep), and incidences of infection and inflammations. Because women live longer than men do, they are more likely to get AD.

This article discusses the role of the GM and sex differences in AD. It begins with an overview of the gut-microbiota axis and sex differences in AD. It discusses promising therapeutic strategies for AD targeting GM.

Key words: Alzheimer's disease, gut microbiota, sex differences, amyloid-β protein, tau protein

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.08.2024

Reviewer approved 11.12.2024

Accepted for publication on 10.02.2025

For citation: Abdel-Sater Kh.A. Alzheimer's Disease: The Impact of Gut Microbiota and Sex Differences on Pathogenesis and Treatment Strategies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 165-177. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-165-177. EDN: ACHXWS

БА — болезнь Альцгеймера, Аβ — амилоидный белок бета, АПОЕ — аполиipoprotein E, МК — микрофлора кишечника, НРА — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, ГАВА — гамма-аминомасляная кислота, 5-НТ — серотонин, LPS — липополисахарид, ТМАО — триметиламин N-оксидаза, SCFA — короткоцепочечные жирные кислоты, NMDA — ионотропный рецептор глутамата, ГЭБ — гематоэнцефалитический барьер, TUDCA — тауроурсодезоксихолевая кислота, ИЛ — интерлейкин, APP — белок-предшественник амилоида, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТГМ — травма головного мозга, BADL — основные виды повседневной деятельности, IADL — инструментальные действия по самообслуживанию, МРТ — магнитно-резонансная томография, DASH — диета для снижения артериального давления, GSK-3β — гликогенсинтаза-киназа-3-бета, ЖК — желчные кислоты

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется ухудшением памяти, поведения, мыслительной функции, способности выполнять повседневные действия, суждения и речи. Болезнь стала сегодня существенным бременем для глобального здравоохранения. По оценкам, общее количество пациентов достигнет 82 миллиона к 2030 году и 210 миллионов к 2050 году [1]. Годовая смертность от БА составляет около 6%. Выживаемость с момента появления симптомов БА составляет примерно четыре года у мужчин и шесть лет у женщин [2].

Существует ряд гипотез для описания патогенеза БА, включая отложение амилоидного белка бета (Аβ), патологическое скопление тау-белка в результате фосфорилирования, скопление аполиipoproteина E (АПОЕ), нарушение функции микроглии, окислительный стресс, нейровоспаление и активация астроцитов в кишечнике [3]. Любые инфекции или травмы головного мозга могут нарушать центральный иммунный гомеостаз и ускорять прогрессирование болезни [4].

Сочетание таких факторов, как старение, генетика, образ жизни и факторы окружающей среды, могут приводить к развитию БА. Самым значительным фактором риска БА является пожилой возраст [5]. Болезнь поражает 50% лиц в возрасте старше 85 лет. Наблюдается сильная статистическая положительная генетическая корреляция между БА и отягощенной наследственностью [6]. Что касается факторов окружающей среды, принимающих участие в патогенезе БА, постоянно растущий объем данных по животным и человеку позволяет предположить важную роль микрофлоры кишечника (МК) в развитии и прогрессировании БА [7]. Кроме того, по сообщениям Tan et al., [8], рост числа случаев БА в последние годы в значительной степени коррелировал с нездоровым питанием и воздействием факторов окружающей среды, которые влияют на состав МК [9].

Кишечник человека заселен примерно 100 триллионами комменсальных микроорганизмов; такие колонии включают бактерии, грибы, археи, вирусы и простейших, которые находятся в симбиотических отношениях с человеком [10]. Кишечник содержит около 1000 видов

и 7000 штаммов бактерий, которые образуют флору кишечника [11].

Флора желудочно-кишечного тракта не является патогенной и обладает рядом преимуществ для физиологической функции организма и усвоения питательных веществ. Например, она участвует в метаболизме энергии, уменьшает воспалительную реакцию, стимулирует системный иммунитет, а также способствует перистальтике кишечника и всасыванию питательных веществ [12].

Исследования на животных показали, что микрофлора кишечника регулирует память и способность к обучению [13]. Нарушение регуляции МК связывают с патологическим накоплением белка в головном мозге, воспалением, нарушением регуляции иммунитета, а также нарушением нейронной и синаптической деятельности в исследованиях на животных и с участием человека с БА [14].

На БА у человека влияет ряд факторов, включая генетику, расу, способ родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), кормление в раннем возрасте (грудное или искусственное вскармливание), возраст, индекс массы тела, заболевания, психологические факторы, кислотное значение pH кишечника, питание, физическая активность, стресс, недостаток сна и факторы окружающей среды [15].

Половые различия также могут быть значимым фактором в дополнение к известным отягощающим факторам. Состав микрофлоры до и после периода полового созревания у самцов мышей отличался, что позволяет предположить, что мужские половые гормоны могут играть важную роль в половых различиях при БА [16]. После удаления источника андрогена (кастрации) МК кастрированных мышей была такой же, как у самок мышей. Также двусторонняя овариэктомия приводит к микробному дисбактериозу у мышей [17] и человека [18]. МК женщин в период менопаузы более похожа на микрофлору мужчин, чем женщин в период до менопаузы [19].

Поскольку лечение БА отсутствует, и используются только симптоматические меры, все исследования направлены на то, чтобы уточнить патогенез заболевания для профилактики вызванной БА прогрессирующей нейродегенерации в будущем [3].

Несмотря на проведение масштабных исследований МК, исследования именно половых различий и МК при БА довольно ограничены, а результаты неоднозначны. Таким образом, в настоящем обзоре обобщена имеющаяся на данный момент информация о механистической роли половых различий, МК в развитии БА и потенциальных видов терапии, направленных на микрофлору кишечника, в контроле заболевания.

Понимание оси микрофлоры кишечника и головного мозга

Ось микрофлоры кишечника и головного мозга обеспечивает двунаправленную коммуникацию между кишечником и головным мозгом [20]. Она включает несколько путей, действующих, в том числе нервную систему (центральную, вегетативную и энтеральную), эндокринную систему — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (НРА) и иммунную систему, которые в совокупности регулируют различные физиологические механизмы, такие как пищеварение, иммунная функция, настроение, понимание и тревожность [21]. Активация НРА приводит к высвобождению кортизола, который может вызывать изменения состава МК и когнитивных функций [22].

ЦНС воздействует на подвижность кишечника, сенсорное восприятие, проницаемость и секрецию. МК регулирует нейроны, астроциты, микроглию ЦНС, а также гематоэнцефалитический барьер через выработку различных нейромедиаторов и метаболитов, а также регуляцию воспаления и иммунной системы [23]. Микрофлора кишечника продуцирует такие нейромедиаторы, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота (GABA), серотонин (5-НТ), ацетилхолин и дофамин [24]. При дисбиозе кишечника вырабатываются такие метаболиты, как липополисахарид (LPS), триметиламин N-оксидаза (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) (например, бутират и ацетат), аминокислоты и желчные кислоты. Кроме того, вырабатываются воспалительные цитокины, напрямую воздействующие на нейровоспаление или активирующие периферические иммунциты [25].

Механизм действия МК и прогрессирование БА

Дисбиоз кишечника — один из факторов патогенеза БА, который способствует нарушению когнитивной функции, включая скопление Аβ и тау-белка, выработку нейромедиаторов и метаболитов, нарушение иммунной регуляции, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалитического барьера, оксидативный стресс и синдром раздраженного кишечника.

Скопление Аβ и тау-белка

Считается, что увеличение количества бляшек Аβ и тау-белка является важнейшим фактором патогенеза БА. Нарушение баланса между выработкой и клиренсом Аβ приводит к его накоплению. Аβ продуцируется нейронами и секретируется в межклеточной жидкости головного мозга. Клиренс Аβ и тау-белка осуществляет-

ся в основном через лимфатическую систему [26]. Тау-белок является белком микроканальцев, который играет важную роль в обеспечении стабильности нейронов. Между тау-белком и Аβ существует взаимосвязь. Тау-белок необходим для действия Аβ, а Аβ необходим для гиперфосфорилирования тау-белка [27].

Большинство микроорганизмов в организме человека, включая бактерии и грибы, секретируют функциональный амилоид [28]. Бактериальный амилоидный белок может пересекать гематоэнцефалитический барьер, проникать через кровоток в ЦНС, откладываться в головном мозге и способствовать образованию бляшек Аβ и накоплению тау-белка [29]. Более того, дисбиоз МК уменьшает клиренс Аβ в результате воздействия на слизистый барьер кишечника и энергетический гомеостаз [30]. Скопление тау-белка происходит при участии МК через образование ТМАО и активацию пути гликоген-синтаза-киназы-3 бета [31].

Выработка нейромедиаторов

1. Глутамат

Возбуждающий нейромедиатор глутамат отвечает за память и способность к обучению. Он имеет два рецептора: метаботропный и ионотропный. Ионотропный рецептор глутамата (NMDA) играет роль в развитии БА [32]. Отмечено, что после лечения антибиотиками значительно снижался уровень NMDA в гиппокампе, что говорит об участии флоры кишечника в метаболической активности NMDA [33].

2. GABA

Lactobacillus и *Bifidobacterium* являются компонентами нормальной микрофлоры кишечника, которая может преобразовывать натрия глутамат в GABA [34]. При нарушении деятельности системы GABA наблюдается нарушение памяти и когнитивной функции. Кроме того, GABA принимает участие в пролиферации предшественников нейронов, формировании синапса и ингибировании воспаления *in vivo* [35].

3. 5-НТ

Это нейромедиатор, вырабатываемый клетками хромаффина желудочно-кишечного тракта [36]. *Candida*, *Streptococcus*, *E. coli* и *Enterococcus* косвенно стимулируют клетки кишечника хранить и выделять 5-НТ [35], который влияет на настроение, память и общее функционирование организма. Таким образом, нарушения метаболизма 5-НТ, вызванные нестабильными характеристиками микрофлоры ЖКТ, могут способствовать прогрессированию нейродегенерации [37].

4. Ацетилхолин

Экспрессия и функционирование ацетилхолина тесно связаны с БА [38]. Ацетилхолин — это часто встречающийся метаболит бактерий, особенно *Lactobacillus plantarum*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [39]. Хотя ацетилхолин не пересекает гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ), его прекурсор холин может переноситься в головной мозг через носитель, присутствующий на эндотелиоцитах капилляров. Попад-

в головной мозг, холин может способствовать биосинтезу ацетилхолина [40].

5. Дофамин

Нарушение регуляции дофаминовой системы в значительной степени способствует патологическому прогрессированию БА [41]. Стафилококки в кишечнике человека вырабатывают значительное количество дофамина в результате ферментативной активности ароматической аминокислоты декарбоксилазы [42]. Нарушение деятельности дофаминовой системы, вызванное изменениями МК, может ускорить патологический процесс в ЦНС, включая БА [37].

Выработка метаболитов

Как упоминалось ранее, МК может продуцировать биоактивные метаболиты, которые способны пересекать ГЭБ и напрямую или косвенно влиять на когнитивную функцию через иммунную систему, нейроэндокринную систему или вагусные механизмы [25].

1. LPS

Это гликолипид, образующийся в результате сочетания жиров и полисахаридов. В соответствующей возрастной контрольной группе стандартные уровни LPS в неокортексе пожилых пациентов были повышены в несколько раз. Нейровоспаление у пациентов с БА может зависеть от уровней LPS [43].

Помимо нейровоспаления LPS вызывает активацию микроглии, повышение проницаемости кишечника и изменения ГЭБ [44]. Эксперименты на животных также подтвердили, что внутрибрюшинная инъекция LPS может увеличивать уровни белка Аβ в гиппокампе мышей, что вызывает трудности в обучении [45].

2. TMAO

Способствует нейровоспалению и скоплению Аβ и тау-белка в результате нарушения баланса кишечных микроорганизмов. Кроме того, индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов [46].

TMAO вызывает нейродегенерацию, воздействуя на уязвимые нейроны, головной мозг и старение нейронов, усиливая нарушения митохондриальной функции от оксидативного стресса [47], и может приводить к ухудшению когнитивной функции. Таким образом, препараты, направленные на действие TMAO, могут ингибировать течение БА [48].

3. SCFA

SCFA участвуют в нервной проводимости и регулируют познавательную функцию и поведение. Масляная кислота и пропионовая кислота могут способствовать экспрессии тирозина и триптофан-гидроксилазы, которые задействованы в синтезе дофамина, норэпинефрина и 5-НТ [49].

4. Аминокислота

Функция нейронов в головном мозге пациента с БА находится под значительным воздействием метаболизма глутамата [50]. Уменьшение уровней триптофана

снижает уровни 5-НТ и ведет к нарушению когнитивной функции [51].

Аналогичным образом, кишечные бактерии влияют на метаболизм тирозина и валина. Тирозин — предшественник нейромедиаторов дофамина, норэпинефрина и эpineфрина. Эти тирозин-зависимые нейромедиаторы воздействуют на различные центральные и периферические функции, которые задействованы в реакции на стресс и кратковременной памяти [52]. Снижение концентрации валина в плазме крови связано с более быстрой утратой когнитивной функции, и у пациентов с БА отмечаются значительно более низкие уровни валина. С другой стороны, поскольку головной мозг абсорбирует валин быстрее других аминокислот с разветвленными цепями, более высокие концентрации валина могут снизить риск БА [53].

5. Желчные кислоты (ЖК)

Могут продуцироваться в головном мозге или передаваться из периферического кровотока в головной мозг через транспортеры ЖК через ГЭБ. ЖК влияют на когнитивную функцию, память и моторные навыки [54]. Kiriya and Nochi [55] исследовали взаимосвязь между микрофлорой кишечника, распределением ЖК и генетической вариативностью в этиологии БА. Конъюгированная ЖК тауроурсодеоксихолевая кислота (TUDCA) обнаружена в испытаниях уменьшения образования пептидов Аβ в гиппокампе и лобной коре и способствует лучшей памяти. ЖК, таким образом, имеют потенциал для защиты от заболеваний нервной системы [55].

Нарушение регуляции иммунной функции

Активированные астроциты играют поддерживающую роль, воздействуют на нейровоспаление при БА и оказывают нутритивную и метаболическую поддержку нейронам [56]. Для удаления накопившегося Аβ астроциты также выделяют хемокины и провоспалительные цитокины. Положительная обратная связь формируется за счет избыточного отложения Аβ, в результате чего происходит активация астроцитов и увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов. Массивная выработка провоспалительных цитокинов может повредить микроглии, нарушить их способность удалять токсичный Аβ и восстанавливать связи между нейронами, а также может вызывать необратимое повреждение головного мозга [57].

Образование лимфоидной ткани, связанной с кишечником, играет роль в активации врожденного иммунитета. Также микрофлора кишечника регулирует адаптивные местные и системные иммунные реакции. Изменения микрофлоры кишечника связаны с повышенной проницаемостью периферических иммунных клеток в ГЭБ, увеличением активации микроглии, скоплением Аβ и нарушением когнитивной функции в мышинной модели БА [58].

Кишечник и нейровоспаление

БА характеризуется системным и кишечным воспалением, которое связано с увеличением воспалитель-

ных маркеров, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ18, интерферон и фактор некроза опухоли, что приводит к гибели нейронов и отложению Аβ и тау-белка [59].

С другой стороны, кишечная флора тесно связана с кишечником и нейровоспалением [60]. Иммуное взаимодействие микрофлоры и организма-хозяина в кишечнике приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, например цитокинов ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, и воспалительных медиаторов, а также специфических антител, участвующих в регуляции иммунитета головного мозга [61]. Увеличение уровней провоспалительных маркеров в кишечнике сопровождается усилением системного воспаления и процессов нейровоспаления [48].

Кроме того, микробные нарушения на уровне кишечника могут влиять на проницаемость кишечника и вызывать активацию системного иммунитета [46]. Пациенты с БА имеют заметно более высокие уровни кальпротектина в головном мозге и спинномозговой жидкости, что является маркером кишечного воспаления. Это говорит о том, что проницаемость кишечника может быть связана с патогенезом БА [62]. Кишечное воспаление (особенно что касается МК) также может зависеть от пола. В мышинной модели колита введение 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты вызвало более тяжелое воспаление в толстой кишке самцов мышей [63].

Нарушение гематоэнцефалического барьера

Даже на ранних стадиях БА наблюдается нарушение ГЭБ. Такое нарушение связано с более тяжелой амилоидной патологией, поскольку нарушается клиренс Аβ и отмечается утрата плотного контакта перicyтов и клеток эндотелия [64]. Исследования на животных показали, что скопление Аβ и тау-белка или смерть нейронов могут предшествовать изменениям ГЭБ [65].

С другой стороны, в исследованиях на животных дисбиоз кишечника был связан с повышенной проницаемостью ГЭБ, которая улучшается после восстановления баланса кишечной микрофлоры [66].

Окислительный стресс

В стрессовых условиях увеличивается образование активных форм кислорода в митохондриях и повышается риск развития БА. Окислительный стресс увеличивает гиперфосфорилирование тау-белка и скопление Аβ при БА, что в конечном счете приводит к утрате связей между нейронами и гибели нейронов [67].

Поскольку дисбиоз кишечника влияет на степень окислительного стресса ЦНС, он может играть роль в развитии БА. Например, преобразование NO из нитрата и нитрита под действием *Lactobacillus*, *E. coli* и *Bifidobacterium* увеличивает проницаемость ГЭБ и способствует нейротоксичности при БА [68]. Патогенные энтеробактерии, такие как *Salmonella* и *E. coli*, могут вызывать выработку сульфида водорода в желудке, который уменьшает потребление кислорода

митохондриями и повышает экспрессию провоспалительных цитокинов [69]. Основным источником водорода (в значительной степени способного к диффузии биоактивного газа) являются анаэробные кокки из семейства энтеробактерий. Снижение синтеза водорода и ограниченное количество газа, доступного нейронам ЦНС, может приводить к дисбиозу кишечника [70].

Синдром раздраженного кишечника

Воспаление связано с разрушением эпителиального барьера кишечника, состоянием, при котором эндотоксины, воспалительные клетки и патогенные микроорганизмы легче проникают в кишечник [71]. В то время как определенные кишечные микроорганизмы, такие как *Lactobacillus plantarum*, *Escherichia coli* Nissle и *Bifidobacterium infantis*, усиливают экспрессию белков плотного соединения, другие, например *Bacteroides fragilis*, разрушают кишечный барьер [72]. Образцы сыворотки крови пациентов с деменцией показали повышенное содержание маркеров проницаемости кишечника, таких как диаминооксидаза, и повышенные уровни воспалительных медиаторов, включая уровни растворимого кластера дифференцировки 14, по сравнению с контрольной группой [73].

Взаимосвязь БА и половых различий ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ БА

Две трети пациентов с БА — женщины; женщины имеют больший пожизненный риск развития БА (каждая пятая) по сравнению с мужчинами (каждый десятый) [74]. Половые различия по генетике, расе, структуре и функции головного мозга, половым гормонам, случаям инфекции и воспаления, а также образу жизни (например образованию, род деятельности, уровень физической активности и продолжительность сна) могут способствовать развитию БА. Женщины чаще сталкиваются с БА в силу большей продолжительности жизни по сравнению с мужчинами [75].

Генетический фактор (ген APOE)

Ген APOE находится на хромосоме 19 с тремя аллелями (ε2=8%, ε3=77% и ε4=15%). Аллель APOE ε4 связан с БА [76]. Влияние генотипа APOE ε4 более заметно у женщин, чем у мужчин [77]. Риск БА возрастает примерно в 4 и 10 раз у женщин с одним и двумя аллелями APOE ε4, в то время как у мужчин риск практически не повышается при наличии одного аллеля APOE и повышается в четыре раза при наличии двух аллелей APOE ε4 [78].

Раса

Пожилые представители испаноговорящего и afroамериканского населения больше подвержены риску БА по сравнению с европеоидной расой [79]. Считается, что различия в состоянии здоровья, образе жизни

и социально-экономическом положении способствуют более высокому риску БА. Сюда относится большая распространенность ССЗ, СД 2-го типа, гипертензии и воздействие неблагоприятных факторов в раннем детстве, а также низкий уровень образования и физической активности [80].

Структура и функции головного мозга

У мужчин размер головы и головного мозга на 10% больше, чем у женщин [81]. Кроме того, у женщин больше серого вещества мозга и больший размер гиппокампа, в то время как у мужчин больше белого вещества, больший размер миндалевидного тела и таламуса. Эти половые различия влияют на деятельность мозга. В частности, мужчины демонстрируют лучший результат при выполнении визуальных заданий, а женщины — вербальных [82].

Гормональный фактор

Эстроген защищает от БА. Он снижает уровни Аβ, стимулируя образование везикул, содержащих белок-предшественник амилоида (APP), из аппарата Гольджи, способствуя тем самым доставке APP на поверхность клеток [83].

Было показано, что гормон участвует в эмоциях, памяти и когнитивной функции. Ряд исследований продемонстрировали большую распространенность БА у женщин в период постменопаузы [84]. Количество женщин, начавших принимать препараты гормон-заместительной терапии в первые пять лет после менопаузы и заболевших БА, было на 30% меньше по сравнению с количеством женщин, которые не проходили гормон-заместительную терапию [85].

Было установлено, что кроме эстрогена и тестостерона в развитии БА играют роль и другие гормоны, включая окситоцин, пролактин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Окситоцин и пролактин могут принимать участие в нейропротективном действии и регуляции воспаления [86]. Повышенные уровни ФСГ связывают с метаболизмом липидов, ожирением и нарушением когнитивной функции у женщин в период постменопаузы. Блокада ФСГ улучшала когнитивную функцию у мышей с БА [87].

Травма головного мозга

Существует связь между травмой головного мозга (ТГМ) и повышенным риском БА [88]. По сравнению с мужчинами, женщины чаще сталкиваются с неблагоприятными исходами, более тяжелыми симптомами и более медленным восстановлением после умеренной травмы и сотрясений головного мозга [89]. Назначение эстрогена до и после ТГМ повышает выживаемость нейронов, существенно уменьшает апоптоз и улучшает функциональные исходы [90].

Инфекция и воспаление

Продемонстрированы половые различия в реакции на инфекции и воспаление. В частности, при снижении уровня эстрадиола женщины сталкиваются с более тяжелой болезнью и худшим прогнозом по сравнению

с мужчинами [91]. Например, особенно после менопаузы, женщины подвержены большему риску хронических воспалений, например рассеянного склероза, волчанки и ревматоидного артрита [92].

Факторы образа жизни

Сидячий образ жизни связан с более высоким риском деменции и более заметным ухудшением когнитивной функции среди пожилого населения [93]. Чаще всего женщины менее физически активны, чем мужчины. Было показано, что увеличение физической активности повышает синтез нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который играет важнейшую роль в развитии, росте и пластичности нейронов, а также в формировании, выживаемости и синаптической пластичности новых нейронов гиппокампа [94].

Большой риск БА связан с низкими показателями профессиональной и академической деятельности. Профессии, требующие более высокого уровня образования и умственной деятельности, увеличивают когнитивный запас человека. Женщины в странах с низким уровнем дохода реже имеют возможность учиться, что отрицательно влияет на накопление ими когнитивного резерва [95]. Женщины чаще испытывают недостаток сна и сталкиваются с бессонницей, особенно в период менопаузы, по сравнению с мужчинами. Недостаток сна приводит к накоплению бляшек Аβ [96].

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СИМПТОМАХ

Пациентки чаще имели ухудшение когнитивных и функциональных способностей, депрессию, бредовое представление и нарушение памяти, включая вербальное научение, отсроченное воспроизведение и зрительную память [97]. Мужчины чаще демонстрировали равнодушие, беспокойство и враждебность [98].

Метаанализ 15 исследований пациентов с БА показал стабильно лучшие показатели у мужчин по сравнению с женщинами, что касается вербальной, зрительно-пространственной, эпизодической и семантической памяти, независимо от возраста, уровня образования и тяжести заболевания [99]. Тем не менее, сообщалось, что преклинические симптомы депрессии существенно повышали риск деменции, особенно БА, у мужчин, а не у женщин [100]. Женщины более подвержены патологическим нарушениям, в то время как у мужчин больший когнитивный резерв [101].

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ДИАГНОЗ

Проводилось исследование для изучения уровней Аβ и тау-белка в головном мозге методом позитронно-эмиссионной томографии с участием 298 мужчин и женщин с нормальной когнитивной функцией. Было обнаружено, что недиагностированная ранее БА чаще встречалась у женщин, несмотря на отсутствие симптомов. Результаты показывают, что несмотря на то, что женщины могут быть более подвержены развитию БА и появлению симптомов, у них могут наблюдаться половые особенности, которые сглаживаются на ранних стадиях заболевания [102]. Например, нарушение когнитивной функции

у женщин связывают с более заметным уменьшением беглости действий, в то время как у мужчин оно проявляется заметным ухудшением зрительно-пространственной ориентации. У женщин тяжесть бредового состояния связывали с деменцией [103].

В отличие от женщин, тяжесть бредового состояния у мужчин была выше у лиц с низким уровнем образования. Наблюдаемые различия зависели от пола и расы. Афроамериканки заявляли о больших трудностях в основных видах повседневной деятельности (BADL) и инструментальных действиях по самообслуживанию (IADL) за исключением одевания и пользования телефоном. По сравнению с мужчинами, неиспаноговорящие женщины европеоидной расы сообщали о существенно больших затруднениях с перемещением, включая половые различия в связанной с перемещением повседневной деятельности. Афроамериканцы и неиспаноговорящие мужчины европеоидной расы имели схожие трудности при выполнении действий BADL. Тем не менее, по всем параметрам IADL афроамериканцы имели больше затруднений по сравнению с неиспаноговорящими мужчинами европеоидной расы [104].

Исследования с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали более значительную утрату серого вещества в отделах головного мозга, включая предклинья полушарий головного мозга с обеих сторон, хвостатое ядро, энторинальную извилину, таламус, среднюю височную извилину, островок и миндалевидное тело у женщин с БА по сравнению с мужчинами [105]. Кроме того, нейровизуализационные исследования показали, что степень атрофии гиппокампа влияет на прогрессирование БА у женщин больше, чем у мужчин. Нейровизуализационное исследование

продемонстрировало, что женщины в период после менопаузы имеют большие отложения тау-белка и А β по сравнению с мужчинами в нижней теменной, ростральной средней лобной и латеральной затылочной зонах по сравнению с мужчинами того же возраста [106].

Потенциальные терапевтические стратегии при БА, направленные на ось кишечной микрофлоры и головного мозга (табл. 1)

Изменения питания

Средиземноморская диета подразумевает потребление большого количества фруктов, овощей, злаков и бобовых и малое потребление мяса, жирных молочных продуктов и сладостей [107]. Такое питание связывают с лучшей когнитивной функцией, уменьшением атрофии головного мозга в зонах, подверженных указанной патологии, большим содержанием каротиноидов и большей экскреции параоксоназы, лучшей ситуацией с SCFA, повышением разнообразия микрофлоры кишечника и меньшим значениям маркеров воспаления (например С-реактивного белка) [108].

Уменьшение воспаления и оксидативного стресса в головном мозге и высокое содержание волокон, витамина С, бета каротина и фолата оказывают защитное действие. В результате этого улучшается функция головного мозга и повышается физический объем [109]. Также сообщалось о том, что дефицит обогащенных транс-жирных кислот может уменьшать дисфункцию ГЭБ и накопление амилоида [110].

Таблица 1. Потенциальные терапевтические стратегии при БА, направленные на ось кишечной микрофлоры и головного мозга

Терапевтические стратегии	Механизм	Ссылка
1. Изменение рациона питания		
Средиземноморская диета	Улучшает когнитивную функцию и повышает разнообразие кишечной микрофлоры. Уменьшает атрофию головного мозга, дисфункцию ГЭБ, оксидативный стресс в результате накопления амилоида и нейровоспаление.	108, 109, 110
Кетоновая диета	Уменьшает нейровоспаление, накопление А β и оксидативный стресс. Способствует клеточному захвату А β и улучшает синаптическую гибкость.	116, 117
Промежуточное голодание	Способствует образованию нейронов в гиппокампе путем активации GSK-3 β и увеличения уровней BDNF, повышает восприимчивость к инсулину, уменьшает воспаление и содействует аутофагии	120
2. Антибиотики		
	Уменьшают количество кишечной микрофлоры, нагрузку на микроглию и уровни провоспалительных цитокинов.	122, 123
3. Пребиотики		
	Улучшают когнитивную функцию и память, уровни бутирата, выработку SCFA, восстанавливают баланс про- и провоспалительных бактерий в кишечнике, повышают восприимчивость к инсулину и выработку фактора роста нейронов и BDNF. Также уменьшают скопление А β , восстанавливают окислительно-восстановительный баланс и снижают нейровоспаление.	127, 128, 42, 130
4. Пробиотики		
	Улучшает когнитивную функцию и память, иммуномодуляцию, длительную потенциацию, а также эпителиальный барьер кишечника и функцию ГЭБ. Также уменьшает нейровоспаление, накопление А β и оксидативный стресс.	134, 136
5. Трансплантация фекальной микробиоты		
	Улучшает когнитивную функцию и память, синаптическую пластичность и способствует увеличению количества кишечных микробов, вырабатывающих SCFA. Уменьшает нейрогенез, нарушение памяти, уровни воспалительных цитокинов и образование бляшек А β .	123, 108

Table 1. Potential therapeutic strategies for ad targeting the microbiota-gut-brain axis

Therapeutic strategies	Mechanism	Refs
1. Dietary Modification:		
Mediterranean diet	It enhances cognition and gut microbial diversity. It also reduces brain atrophy, BBB dysfunction, amyloid aggregation oxidative stress and neuroinflammation.	108, 109, 110
Ketogenic diet	It reduces neuroinflammation, A β accumulation and oxidative stress. It helps intracellular uptake of A β , and ameliorate synaptic malleability	116, 117
Intermittent fasting	It promotes hippocampal neurogenesis through activation of GSK-3 β and increased BDNF, increase insulin perceptivity, reduce inflammation, and promote autophagy	120
2. Antibiotics		
3. Prebiotics		
4. Probiotics		
5. Fecal microbiota transplantation		
	It reduces the intestinal microflora, microglial exertion and pro-inflammatory cytokines.	122, 123
	It enhances cognitive and memory functions, butyrate levels, production of SCFAs, restoring the balance between anti - and pro-inflammatory bacteria in the GM, insulin sensitivity and production of nerve growth factor and BDNF. It also reduces A β accumulation, restoration of redox homeostasis and neuroinflammation.	127, 128, 42, 130
	It enhances cognitive and memory functions , immunomodulation, long-term potentiation, and intestinal epithelial barrier and BBB functions. It also reduces neuroinflammation, A β accumulation and oxidative stress.	134, 136
	It enhances cognitive and memory functions, synaptic plasticity and boosted SCFA-producing gut microbes. It reduces neurogenesis, memory impairment, inflammatory cytokines, and A β plaque formation.	123, 108

Кроме того, в другом исследовании потребление большого количества волокон, витаминов (например B1, B9 и B6) и минералов (меди, марганца, магния, железа и калия) связывали с лучшей когнитивной функцией и меньшей немощностью [111]. Продукты питания, богатые витамином D3 (например, молочные продукты и рыба), способствуют росту нейронов [112], а продукты питания, богатые флавоноидами (например виноград, цитрусовые и зеленый чай) либо полиненасыщенной докозагексаеновой жирной кислотой (например рыба), могут уменьшать отложения A β и тау-белка и нейровоспаление [113].

Диеты, схожие с диетами, направленными на антигипертензивный эффект (DASH), также оказывают благоприятное действие на головной мозг, если сочетаются с физической активностью [114]. Диеты, сочетающие в себе элементы средиземноморской диеты и диеты DASH, богатые фруктами, овощами, цельными зёрнами, молочными продуктами с низким содержанием жира и белками, могут эффективно отсрочить ухудшение когнитивной функции [115].

Кетодиета также благоприятно влияет на здоровье головного мозга. В исследованиях на мышах кетоны снижали оксидативный стресс, способствовали клеточному захвату A β и улучшали синаптическую гибкость [116]. В мышинных моделях было продемонстрировано, что кетоновые тела влияют на передачу нервных импульсов, уменьшают нейровоспаление и оксидативный стресс, а также снижают накопление A β и способствуют лучшей грамотности и памяти [117]. Также было показано, что кетоновая диета меняет микрофлору кишечника, уменьшает патологию и улучшает когнитивную функцию [118].

Сочетание средиземноморской и кетоновой диет связано с повышением выделения SCFA МК, лучшими параметрами СМЖ, что касается содержания A β и тау-белка, и лучшей когнитивной функцией [119].

В исследованиях на животных было обнаружено, что интервальное голодание содействует образованию

нервной ткани в гиппокампе путем активации гликоген-синтаза-киназы-3-бета (GSK-3 β) и повышения уровня BDNF, увеличению восприимчивости к инсулину, уменьшению воспаления и способствует аутофагии и образованию белка [120]. Снижение количества калорий, поступающих от углеводов, предотвращало накопление A β у самок мышей с БА, но не у самцов мышей [121], что было связано с половыми различиями в ферментах-предшественниках амилоида.

В заключение следует отметить, что изменения образа жизни, как правило, безопаснее медикаментозного вмешательства, поскольку они более доступны, просты в выполнении и снижают нагрузку на лиц, осуществляющих уход.

Антибиотики

Антибиотики могут влиять на течение БА за счет изменения микрофлоры кишечника. Анализ ДНК слепой кишки и экскрементов мышей, получавших антибиотики, показал, что отложение A β в значительной степени уменьшилось, и было возможно восстановить микрофлору кишечника до уровня контрольной группы. Аналогичным образом восстановилась проницаемость кишечника, а реактивность глиальных клеток в исходной области уменьшилась [122]. Нагрузка на микроглию также уменьшилась, снизились уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17А у самцов, но не у самок [123].

Применение цефтриаксона может снизить концентрацию глутамата через преобразование транспорта глутамата, который часто обнаруживается в зоне отложения A β , тем самым повышается активность нейронов у мышей [124].

Тем не менее, некоторые антибиотики (такие как стрептозоцин и ампициллин) могут нарушить баланс кишечных бактерий [125]. Применение антибиотиков способствует развитию болезни или ухудшает ее течение. При введении ампициллина крысам наблюдалось увеличение концентрации глюкокортикоидов, тревожности и ухудшение пространственной памяти. Увели-

чение концентрации глюкокортикоидов связывают с ухудшением памяти и падением уровней BDNF в гиппокампе, которые являются распространенными признаками БА. Лечение ампициллином в значительной степени подавляет действие рецепторов NMDA в гиппокампе крыс [126].

Пребиотики

Пребиотики представляют собой короткоцепочечные углеводные вещества, которые способны активно стимулировать рост и (или) активность одного или нескольких типов полезных кишечных бактерий [127]. Они также уменьшают отложение А β , восстанавливают окислительно-восстановительный баланс и увеличивают уровни бутирата [42].

Дрожжевой бета глюкан увеличивал выработку SCFA, восстанавливал баланс противо- и провоспалительных бактерий в МК и уменьшал нейровоспаление [128].

Маннанолигосахариды улучшали когнитивную функцию и память, увеличивали синтез SCFA, уменьшали накопление А β в коре головного мозга, гиппокампе и миндалевидном теле, а также уменьшали нейровоспаление [42].

Обнаружено, что лактулоза уменьшает нейровоспаление, способствует восприимчивости к инсулину и улучшает краткосрочную память и способность к обучению [129].

Феруловая кислота обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием и увеличивает выработку фактора роста нейронов и BDNF [130].

Эффект пребиотиков у мужчин и женщин различается. Прием олигофруктозы увеличивал количество Bacteroidetes у самок, но не у самцов крыс, несмотря на повышение концентрации бутирата [131].

Другие авторы придерживаются мнения, что требуется дальнейшее обоснование клинического использования пребиотиков, чтобы сделать вывод по нормализации ряда факторов с учетом возраста, пола, расы и рациона питания [132].

Пробиотики

Это живые микроорганизмы, которые меняют микрофлору кишечника, делая ее благоприятной [133]. Добавление в рацион питания пробиотиков улучшает иммуномодуляцию, длительную потенциацию, а также эпителиальный барьер кишечника и функцию ГЭБ [134]. Мыши, получавшие пробиотики, имели лучшую память, существенно меньшее количество бляшек и менее тяжелое нейровоспаление [135].

Пробиотики защищают от воспаления, стресса и окислительных эффектов у человека [136].

Действие пробиотиков у самцов и самок также неодинаковое: пробиотики снижали количество тучных клеток слизистой толстого кишечника и уровни провоспалительных цитокинов только у самок, но не у самцов [137].

Синбиотическая смесь пробиотика и пребиотика улучшала память, зрительно-пространственные, исполнительные и речевые способности и снижала образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО- α) [138].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — это методика трансплантации предварительно исследованных эксскрементов в ЖКТ пациента с целью восстановления функции и повышения разнообразия кишечных микроорганизмов [139]. Фекальный материал получают из банка эксскрементов и вводят в рамках колоноскопии, в форме клизмы или капсулы [140].

Dodiya et al. [123] обнаружили, что ТФМ улучшала когнитивную функцию, снижала накопление А β и экспрессию тау-белка, повышала синаптическую пластичность и способствовала увеличению количества кишечных микробов, вырабатывающих SCFA. Фекальная трансплантация от мыши-донора с БА здоровой мыши приводила к снижению нейрогенеза, ухудшению памяти, росту количества воспалительных цитокинов и образованию бляшек А β [108].

Заключение

БА — глобальная проблема здравоохранения. Ось кишечника и головного мозга управляет функцией головного мозга и кишечника. Используя ряд путей, дисбиоз кишечника способствует патофизиологии БА и нарушению когнитивной функции. Это приводит к накоплению тау-белка и А β , нарушению иммунной регуляции, нейровоспалению, нарушению гематоэнцефалитического барьера, оксидативному стрессу и синдрому раздраженного кишечника. Половые различия могут иметь значительный эффект на МК. Женщины составляют две трети пациентов с БА, и риск развития БА в течение жизни у них выше. Стратегии лечения БА, направленные на ось кишечника и головного мозга, включают изменения рациона питания. Их эффективность можно повысить при соблюдении диеты, богатой волокнами, витаминами и минералами. Промежуточное голодание в сочетании с кетоновой диетой активирует GSK-3 β и повышает уровни BDNF, что способствует нейрогенезу в гиппокампе. Пробиотики, пребиотики и трансплантация фекальной микробиоты могут иметь важное значение.

Список литературы / References:

1. Meng X, Su J, Li H, et al. Effectiveness of caregiver non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: An updated meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021 Nov; 71: 101448. doi: 10.1016/j.arr.2021.101448. Epub 2021 Aug 17.
2. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 6;140(7):501-9. doi: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00008.
3. Schwab ED, Queiroz R, Fiebrantz AK, et al. Hypothesis on ontogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease. *einstein (São Paulo).* 2022 Nov 25;20:eRW0170. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RW0170. eCollection 2022.
4. Ashraf G.M., Tarasov V.V., Makhmutova A. et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56: 4479-4491. DOI: 10.1007/s12035-018-1388-y.
5. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 May;2(5):a006148. doi: 10.1101/cshperspect.a006148.

6. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):862-4. doi: 10.1056/NEJMp058027.
7. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. "The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems." *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
8. Tan SH, Karri V, Tay NWR, et al. Emerging pathways to neurodegeneration: dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:765-777. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.101. Epub 2019 Jan 3.
9. Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*. 2020 Feb;69(2):283-294. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317431. Epub 2019 Aug 30.
10. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:477-502. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628. Epub 2019 Sep 10.
11. Askarova S, Umbayev B, Masoud AR, et al. The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00104>
12. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
13. Chu C, Murdock MH, Jing D, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*. 2019 Oct; 574(7779):543-548. doi: 10.1038/s41586-019-1644-y. Epub 2019 Oct 23.
14. Gubert C, Kong G, Renoir T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020 Feb;134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621. Epub 2019 Oct 16.
15. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9; 486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
16. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*. 2013 Aug 22; 39(2):400-12. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.013.
17. Org E, Mehrabian M, Parks BW, et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes*. 2016 Jul 3; 7(4):313-322. doi: 10.1080/19490976.2016.1203502. Epub 2016 Jun 29.
18. Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes*. 2019;10(3):358-366. doi: 10.1080/19490976.2018.1528822. Epub 2018 Oct 29.
19. Mayneris-Perxachs J, Arnoriaga-Rodríguez M, Luque-Córdoba D, et al. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status. *Microbiome*. 2020 Sep 20;8(1):136. doi: 10.1186/s40168-020-00913-x.
20. Westfall S, Iqbal U, Sebastian M, Pasinetti GM. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019; 168:147-181. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.013. Epub 2019 Jul 4.
21. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*. 2015 Oct 20;43(4):817-29. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.007.
22. Alkasir R, Li J, Li X, et al. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell*. 2017 Feb;8(2):90-102. doi: 10.1007/s13238-016-0338-6. Epub 2016 Nov 19.
23. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018 Feb; 57(1):1-24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8. Epub 2017 Apr 9.
24. Chen, Y.; Xu, J.; Chen, Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021 Jun 19;13(6):2099. doi: 10.3390/nu13062099.
25. Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *Journal of Neuroscience* 13 July 2016, 36 (28) 7428-7440; <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016>
26. Hendriksen JV, Nottet HS, Smits HA. Secretases as targets for drug design in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jan;32(1):60-8. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.00937.x.
27. Naseri NN, Wang H, Guo J, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019 Jul 13;705:183-194. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.022. Epub 2019 Apr 25.
28. Qian XH, Song XX, Liu XL, et al. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Res Rev*. 2021 Jul; 68: 101317. doi: 10.1016/j.arr.2021.101317. Epub 2021 Mar 9.
29. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108. Epub 2011 Jan 31.
30. Hrnrcir T, Hrnrcirova L, Kverka M, Tlaskalova-Hogenova H. The role of gut microbiota in intestinal and liver diseases. *Lab Anim*. 2019 Jun;53(3):271-280. doi: 10.1177/0023677218818605. Epub 2018 Dec 22.
31. Wei S., Peng W., Mai Y. et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment. *J Cell Physiol*. 2020 May;235(5):4843-4855. doi: 10.1002/jcp.29362. Epub 2019 Oct 29.
32. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, tau protein and other risk factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017 Feb 28;15(1):1-8. doi: 10.9758/cpn.2017.15.1.1.
33. Bailey MT, Cryan JF. The microbiome as a key regulator of brain, behavior and immunity: Commentary on the 2017 named series. *Brain Behav Immun*. 2017 Nov;66:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.017. Epub 2017 Aug 23.
34. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014. Epub 2015 Jun 30.
35. Schlegel P, Novotny M, Klimova B, Valis M. "Muscle-Gut-Brain Axis": Can Physical Activity Help Patients with Alzheimer's Disease Due to Microbiome Modulation? *J Alzheimers Dis*. 2019;71(3):861-878. doi: 10.3233/JAD-190460.
36. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Nov;10(11):735-42. doi: 10.1038/nrmicro2876. Epub 2012 Sep 24.
37. Qu L., Li Y., Liu F., et al. Microbiota-Gut-Brain Axis Dysregulation in Alzheimer's Disease: Multi-Pathway Effects and Therapeutic Potential. *Aging Dis*. 2024 May 7;15(3):1108-1131. doi: 10.14336/AD.2023.0823-2.
38. Roy J, Tsui KC, Ng J, et al. Regulation of Melatonin and Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 25;22(13):6841. doi: 10.3390/ijms22136841.
39. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014 Aug; 28(8): 1221-38. doi: 10.1210/me.2014-1108. Epub 2014 Jun 3.
40. Inazu M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*. 2019 Sep 20;11(10):2265. doi: 10.3390/nu1102265.
41. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*. 2014 Oct 8; 16(4):495-503. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.001. Epub 2014 Sep 25.

42. Liu C, Goel P, Kaeser PS. Spatial and temporal scales of dopamine transmission. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Jun;22(6):345-358. doi: 10.1038/s41583-021-00455-7. Epub 2021 Apr 9.
43. Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:318. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318>
44. Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP, Melton P, Liesz A, Wilmes P. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol*. 2020 Apr;61:1-9. doi: 10.1016/j.conb.2019.11.009. Epub 2019 Dec 6.
45. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013 Dec 19;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024. Epub 2013 Dec 5.
46. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome Influence in the Pathogenesis of Prion and Alzheimer's Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19):4704. doi: 10.3390/ijms20194704.
47. Li D, Ke Y, Zhan R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell*. 2018 Aug;17(4):e12768. doi: 10.1111/acer.12768. Epub 2018 May 10.
48. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018 Sep;24(9):1407-1417. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1. Epub 2018 Aug 6.
49. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 17;2019:4730539. doi: 10.1155/2019/4730539. eCollection 2019.
50. Griffin JW, Bradshaw PC. Amino Acid Catabolism in Alzheimer's Disease Brain: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5472792. doi: 10.1155/2017/5472792. Epub 2017 Feb 5.
51. Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019 Nov;83(11):2144-2152. doi: 10.1080/09168451.2019.1644149. Epub 2019 Jul 22.
52. van de Rest O, van der Zwaluw NL, de Groot LC. Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids*. 2013 Nov;45(5):1035-45. doi: 10.1007/s00726-013-1583-0. Epub 2013 Aug 29.
53. Polis B, Samson AO. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders. *Neural Regen Res*. 2020 Aug;15(8):1460-1470. doi: 10.4103/1673-5374.274328.
54. Han GH, Kim SJ, Ko WK, et al. Transplantation of tauroursodeoxycholic acid-inducing M2-phenotype macrophages promotes an anti-neuroinflammatory effect and functional recovery after spinal cord injury in rats. *Cell Prolif*. 2021 Jun;54(6):e13050. doi: 10.1111/cpr.13050. Epub 2021 May 7.
55. Kiriya Y, Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules*. 2019; 9(6): 232. DOI: 10.3390/biom9060232
56. Ery D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015 Jul;18(7):965-77. doi: 10.1038/nn.4030. Epub 2015 Jun 1.
57. Fox M, Knorr DA, Haptonstall KM. Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Aug;1449(1):3-24. doi: 10.1111/nyas.14129. Epub 2019 Jun 10.
58. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014 Dec;17(12):1261-72. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
59. Miranda M, Morici JF, Zanon MB, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
60. Sochocka M., Donskow-Lysoniewska K., Diniz B.S. et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol*. 2019 Mar; 56(3):1841-1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4. Epub 2018 Jun 23.
61. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017 Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476. Epub 2017 Jan 16.
62. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019 Jan 31;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087.
63. Kozik AJ, Nakatsu CH, Chun H, et al. Age, sex, and TNF associated differences in the gut microbiota of mice and their impact on acute TNBS colitis. *Exp Mol Pathol*. 2017 Dec;103(3):311-319. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.11.014. Epub 2017 Nov 22.
64. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar;14(3):133-150. doi: 10.1038/nrneuro.2017.188. Epub 2018 Jan 29.
65. Szu JI, Obenaus A. Cerebrovascular phenotypes in mouse models of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Aug; 41(8):1821-1841. doi: 10.1177/0271678X21992462. Epub 2021 Feb 8.
66. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014 Nov 19;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759.
67. Forman, H.J.; Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Sep;20(9):689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1. Epub 2021 Jun 30.
68. Parker, A.; Fonseca, S.; Carding, S.R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2020;11(2):135-157. doi: 10.1080/19490976.2019.1638722. Epub 2019 Aug 1.
69. Beaumont M, Andriamihaja M, Lan A, et al. Detrimental effects for colonocytes of an increased exposure to luminal hydrogen sulfide: The adaptive response. *Free Radic Biol Med*. 2016 Apr;93:155-64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2.
70. Ohta, S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: Initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther*. 2014 Oct;144(1):1-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006. Epub 2014 Apr 24.
71. Marzocchi M, Provasi S, Cattaneo A, et al. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2017 Dec;30(6):630-638. doi: 10.1097/WCO.0000000000000496.
72. Choi VM, Herrou J, Hecht AL, et al. Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice. *Nat Med*. 2016 May;22(5):563-7. doi: 10.1038/nm.4077. Epub 2016 Apr 18.
73. Stadlbauer V, Engertsberger L, Komarova I, et al. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. *BMC Geriatr*. 2020 Jul 20;20(1):248. doi: 10.1186/s12877-020-01644-2.
74. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement*. 2021 Dec; 17(12):1966-1975. doi: 10.1002/alz.12362. Epub 2021 May 27.
75. Barford A, Dorling D, Davey Smith G, Shaw M. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ*. 2006 Apr 8;332(7545):808. doi: 10.1136/bmj.332.7545.808.
76. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Oct;9(10):768-78. doi: 10.1038/nrn2494.
77. Corbi G, Conti V, Davinelli S, et al. Dietary phytochemicals in neuroimmunology: a new therapeutic possibility for humans? *Front Pharmacol*. 2016 Oct 13;7:364. doi: 10.3389/fphar.2016.00364. eCollection 2016.

78. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009 Aug 13;63(3):287-303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026.
79. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2017; 13:325–373. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.02.001
80. Glymour MM, Manly JJ. Lifecourse social conditions and racial and ethnic patterns of cognitive aging. *Neuropsychol Rev*. 2008 Sep; 18(3):223-54. doi: 10.1007/s11065-008-9064-z. Epub 2008 Sep 25.
81. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biol Sex Differ*. 2012 Aug 21;3(1):19. doi: 10.1186/2042-6410-3-19.
82. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15; 62(8): 847-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.001. Epub 2007 Jun 4.
83. Greenfield JP, Leung LW, Cai D, et al. Estrogen lowers Alzheimer beta-amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *J Biol Chem*. 2002 Apr 5;277(14):12128-36. doi: 10.1074/jbc.M110009200. Epub 2002 Jan 31.
84. Matyi JM, Rattinger GB, Schwartz S, Buhusi M, Tschanz JT. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause*. 2019 Dec;26(12):1366-1374. doi: 10.1097/GME.0000000000001405.
85. Ambrosino I, Vacante M, Politi C, et al. Sexual differences regarding Alzheimer's disease: a narrative review. *Journal of Gerontology and Geriatrics* 2020; 68:168-73. DOI: 10.36150/2499-6564-376
86. El-Ganainy SO, Soliman OA, Ghazy AA, et al. Intranasal Oxytocin Attenuates Cognitive Impairment, β -Amyloid Burden and Tau Deposition in Female Rats with Alzheimer's Disease: Interplay of ERK1/2/ GSK3 β /Caspase-3. *Neurochem Res*. 2022 Aug;47(8):2345-2356. doi: 10.1007/s11064-022-03624-x. Epub 2022 May 20.
87. Mao L, Wang L, Bennett S, Xu J, Zou J. Effects of follicle-stimulating hormone on fat metabolism and cognitive impairment in women during menopause. *Front Physiol*. 2022 Dec 5; 13: 1043237. doi: 10.3389/fphys.2022.1043237. eCollection 2022.
88. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul; 74(7): 857-62. doi: 10.1136/jnnp.74.7.857.
89. Bazarian JJ, Blyth B, Mookerjee S, He H, McDermott MP. Sex differences in outcome after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010 Mar; 27(3): 527-39. doi: 10.1089/neu.2009.1068.
90. Naderi V, Khaksari M, Abbasi R, Maghool F. Estrogen provides neuroprotection against brain edema and blood brain barrier disruption through both estrogen receptors α and β following traumatic brain injury. *Iran J Basic Med Sci*. 2015 Feb; 18(2): 138-44.
91. Klein S., Passaretti C., Anker M. et al. The impact of sex, gender and pregnancy on 2009 H1N1 disease. *Biol Sex Differ*. 2010 Nov 4;1(1):5. doi: 10.1186/2042-6410-1-5.
92. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016 Jan 27;2016(1):37-51. doi: 10.1093/emph/eow001.
93. Willey JZ, Gardener H, Caunca MR, et al. Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2016 May 17;86(20):1897-903. doi: 10.1212/WNL.0000000000002582. Epub 2016 Mar 23.
94. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA*. 2000 Feb 23; 283(8): 1007-15. doi: 10.1001/jama.283.8.1007.
95. Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15; 159(2): 175-83. doi: 10.1093/aje/kwh018.
96. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 24;115(17):4483-4488. doi: 10.1073/pnas.1721694115. Epub 2018 Apr 9.
97. Gale SD, Baxter L, Thompson J. Greater memory impairment in dementing females than males relative to sex-matched healthy controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(5):527-33. doi: 10.1080/13803395.2015.1132298. Epub 2016 Jan 6.
98. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun; 18(6):527-32. doi: 10.1002/gps.864.
99. Irvine K, Laws KR, Gale TM, Kondel TK. Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(9):989-98. doi: 10.1080/13803395.2012.712676. Epub 2012 Aug 23.
100. Li R, and van Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):385-403. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.01.002. Epub 2014 Jan 13.
101. Schmidt R, Kienbacher E, Benke T, et al. Sex differences in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr*. 2008; 22: 1-15.
102. Buckley RF, Mormino EC, Chhatwal J, et al. Associations between baseline amyloid, sex, and APOE on subsequent tau accumulation in cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging*. 2019 Jun;78:178-185. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.019. Epub 2019 Mar 7.
103. Bianchetti A, Ferrara N, Padovani A, et al. Timely. Detection of mild cognitive impairment in Italy: an expert opinion. *J Alzheimers Dis*. 2019; 68(4): 1401-1414. doi: 10.3233/JAD-181253.
104. Garrett SL, Sawyer P, Kennedy RE, et al. Racial and sex differences in associations between activities of daily living and cognition in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Dec; 61(12): 2174-2180. doi: 10.1111/jgs.12543.
105. Skup M, Zhu H, Wang Y, et al. Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and mCI patients: results from ADNI. *Neuroimage*. 2011 Jun 1; 56(3): 890-906. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.060. Epub 2011 Feb 26.
106. Williamson J, Yabluchanskiy A, Mukli P, et al. Sex differences in brain functional connectivity of hippocampus in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 959394. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.959394>
107. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health. *Biofactors*. 2013; 39: 335–342. doi: 10.1002/biof.1096
108. Wang M.; Cao, J.; Gong C.; Amakye W.K.; Yao, M.; Ren, J. Exploring the microbiota-Alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation. *Brain Behav Immun*. 2021 Aug; 96: 227-238. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.003. Epub 2021 Jun 7.
109. Prinelli F, Fratiglioni L, Kalpouzos G, et al. Specific nutrient patterns are associated with higher structural brain integrity in dementia-free older adults. *Neuroimage*. 2019 Oct 1; 199: 281-288. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.066. Epub 2019 May 30.
110. Kao YC, Ho PC, Tu YK, Jou IM, Tsai KJ. Lipids and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 22; 21(4): 1505. doi: 10.3390/ijms21041505.
111. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5; 343(2): 139-43. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00303-3.
112. Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5; 343(2): 139-43. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00303-3.

113. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia — Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Sep; 184: 172743. doi: 10.1016/j.pbb.2019.172743. Epub 2019 Jul 26.
114. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology.* 2019 Jan 15;92(3):e212-e223. doi: 10.1212/WNL.0000000000006784. Epub 2018 Dec 19.
115. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.
116. Yin JX, Maalouf M, Han P, et al. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar; 39: 25-37. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.018. Epub 2015 Dec 7.
117. Jang J, Kim SR, Lee JE, et al. Molecular Mechanisms of Neuroprotection by Ketone Bodies and Ketogenic Diet in Cerebral Ischemia and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):124. Published 2023 Dec 21. doi: 10.3390/ijms25010124.
118. Carranza-Naval MJ, Vargas-Soria M, Hierro-Bujalance C, et al. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules.* 2021 Feb 10;11(2):262. doi: 10.3390/biom11020262.
119. Kawas MI, Lockhart SN, Kim J, et al. Modified Mediterranean ketogenic diet resolves default mode network connectivity differences between adults with normal and impaired cognition. *Alzheimer's Dement.* 2021;17: e056711. <https://doi.org/10.1002/alz.056711>
120. Park S, Zhang T, Wu X, Yi Qiu J. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Sep;67(2):188-198. doi: 10.3164/jcbn.19-87. Epub 2020 Mar 20.
121. Schafer MJ, Alldred MJ, Lee SH, et al. Reduction of β -amyloid and γ -secretase by calorie restriction in female Tg2576 mice. *Neurobiol Aging.* 2015 Mar; 36(3): 1293-302. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.043. Epub 2014 Dec 4.
122. Sasmita AO. Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration. *Rev Neurosci.* 2019 Nov 26; 30(8): 795-805. doi: 10.1515/revneuro-2019-0005.
123. Dodiya HB, Kuntz T, Shaik SM, et al. Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral $A\beta$ amyloidosis and microglia phenotypes. *J Exp Med.* 2019 Jul 1; 216(7): 1542-1560. doi: 10.1084/jem.20182386. Epub 2019 May 16.
124. Hefendehl JK, LeDue J, Ko RW, Mahler J, Murphy TH, MacVicar BA. Mapping synaptic glutamate transporter dysfunction in vivo to regions surrounding $A\beta$ plaques by iGluSnFR two-photon imaging. *Nat Commun.* 2016 Nov 11;7:13441. doi: 10.1038/ncomms13441.
125. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun.* 2018 Jul 20;9(1):2872. doi: 10.1038/s41467-018-05336-9.
126. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019 May 22; 16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4.
127. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019 Mar 9;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092.
128. Xu M, Mo X, Huang H, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in $A\beta_{1-42}$ -induced AD-like mice. *Int J Biol Macromol.* 2020 Oct 15;161:258-270. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.180. Epub 2020 Jun 6.
129. Lee YS, Lai DM, Huang HJ, et al. Prebiotic Lactulose Ameliorates the Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Mouse Model through Macroautophagy and Chaperone-Mediated Autophagy Pathways. *J Agric Food Chem.* 2021 Mar 3;69(8):2422-2437. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07327. Epub 2021 Feb 22.
130. Meng G, Meng X, Ma X, et al. Application of Ferulic Acid for Alzheimer's Disease: Combination of Text Mining and Experimental Validation. *Front Neuroinform.* 2018 May 29;12:31. doi: 10.3389/fninf.2018.00031. eCollection 2018.
131. Shastri P, McCarville J, Kalmokoff M, Brooks SP, Green-Johnson JM. Sex differences in gut fermentation and immune parameters in rats fed an oligofructose-supplemented diet. *Biol Sex Differ.* 2015 Aug 6; 6:13. doi: 10.1186/s13293-015-0031-0. eCollection 2015.
132. Barbosa, R.S.D.; Vieira-Coelho, M.A. Probiotics and prebiotics: Focus on psychiatric disorders—A systematic review. *Nutr Rev.* 2020 Jun 1; 78(6):437-450. doi: 10.1093/nutrit/nuz080.
133. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14.
134. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019 May; 25(5): 716-729. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x. Epub 2019 May 6.
135. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of microbiome. *Exp Gerontol.* 2019 Jan; 115: 122-131. doi: 10.1016/j.exger.2018.12.005. Epub 2018 Dec 6.
136. Arora K, Green M, Prakash S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 537847. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847>
137. Lee JY, Kim N, Nam RH, et al. Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0188992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188992>
138. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 13: 2020: 2638703. doi: 10.1155/2020/2638703. eCollection 2020.
139. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet.* 2019 Aug 3; 394(10196): 420-431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.
140. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut.* 2018 Nov; 67(11): 1920-1941. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316818. Epub 2018 Aug 28.

Информация об авторе

Халед А. Абдель-Сатер  — д.м.н., профессор кафедры медицинской физиологии стоматологических и медицинских наук, стоматологический факультет, Университет Мута, Карак, Иордания, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9357-4983>

Information about the author

Khaled A. Abdel-Sater  — MD, prof. of medical physiology, Department of Dental and Medical Sciences, Faculty of Dentistry, Mutah University, Karak, Jordan, e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9357-4983>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-178-186
УДК [616.36-003.826-06:616.74-009.54]-07-085
EDN: CGWSYT



М.Е. Стаценко, Р.Г. Мязин, М.Н. Устинова, А.В. Тумаренко

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград, Россия

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАЖБП И САРКОПЕНИЕЙ

M.E. Statsenko, R.G. Myazin, M.N. Ustinova, A.V. Tumarenko

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation, Volgograd, Russia

Features of Management of Patients with NAFLD and Sarcopenia

Резюме

С учетом роста заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и демографического старения населения саркопения стала рассматриваться как одно из патологических состояний, участвующих в развитии и прогрессировании НАЖБП. Установлено, что НАЖБП и саркопения связаны с резистентностью к инсулину и атрофией скелетных мышц как органа-мишени инсулина. В патогенезе НАЖБП участвуют воспалительные цитокины с последующим распадом белков скелетных мышц, адипонектин, низкий уровень которого приводит к снижению чувствительности к инсулину, оксидативный стресс с активацией катаболических процессов и развитием атрофии мышц. Прогрессирование саркопении при НАЖБП является прогностическим фактором и увеличивает риск смертности. Саркопения, преимущественно возникающая за счет снижения мышечной массы, в сочетании с увеличением висцерального жира, достаточно часто приводит к саркопеническому ожирению и при НАЖБП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Гипераммониемия, аномальная микробиота кишечника, липидные факторы также способствуют развитию саркопении у пациентов с НАЖБП. Учитывая общие патогенетические механизмы, указывающие на двунаправленную связь между саркопенией и НАЖБП, мультидисциплинарный подход к ведению больных с НАЖБП и саркопенией в настоящее время представляется наиболее оптимальным. Современные концептуальные стратегии направлены на раннюю диагностику НАЖБП и саркопении, оздоровление образа жизни таких больных, поиск эффективных лекарств, комплексное персонализированное лечение, профилактику прогрессирования данных заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, саркопения, ожирение, мышечная масса, мышечная сила, мышечная функция

Конфликт интересов

Соавтор статьи Стаценко М.Е. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Стаценко М.Е. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 31.12.2024 г.

Принята к публикации 05.02.2025 г.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Мязин Р.Г., Устинова М.Н. и др. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАЖБП И САРКОПЕНИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 178-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-178-186. EDN: CGWSYT

Abstract

Nowadays non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and sarcopenia are actually considered as one of the pathological condition with involvement into development of pathology of liver and skeletal muscles. Scientists of different countries found that sarcopenia is associated with insulin resistance and skeletal muscle atrophy as an insulin target organ. Specially known many cytokines of inflammation with variable affection of skeletal muscle proteins, low level of adiponectin, decreased insulin sensitivity, oxidative stress with activation of catabolism leading to muscle atrophy are involved into complicated pathogenesis of NAFLD. Progressive sarcopenia associated with NAFLD is prognostic factor and can increase the risk of mortality. Sarcopenia, which due to decreased skeletal muscle mass and increased visceral fat, very often provokes development of sarcopenic obesity and NAFLD. Hyperammonemia, abnormal intestinal microbiota, lipid factors also contribute to the development of sarcopenia in patients with NAFLD. Given the common pathogenetic mechanisms indicating a bidirectional relationship between sarcopenia and NAFLD, a multidisciplinary approach to the management of patients with NAFLD and sarcopenia could be the most optimal. Modern strategies are aimed at early diagnosis of NAFLD with sarcopenia, optimizing the lifestyle of these patients, searching for effective drugs, personalizing treatment and prevention of the progression of these diseases and their complications.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, sarcopenia, obesity, skeletal muscle mass, muscle strength, muscle function

Conflict of interests

Co-author of the article Statsenko M.E. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Statsenko M.E. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.10.2024

Reviewer approved 31.12.2024

Accepted for publication on 05.02.2025

For citation: Statsenko M.E., Myazin R.G., Ustinova M.N. et al. Features of Management of Patients with NAFLD and Sarcopenia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 178-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-178-186. EDN: CGWSYT

АОЗ — антиоксидантная защита, АФК — активные формы кислорода, ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ДГЭА — дегидроэпиандростерон, ИР — инсулинорезистентность, КТ — компьютерная томография, КФК — креатинфосфокиназа, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ПОЛ — перекисное окисление липидов, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЦП — цирроз печени, ANGPTL4 — ангиопоэтинподобный белок 4, ASM — аппендикулярная мышечная масса, ASMM — измерение массы скелетных аппендикулярных мышц, ВИА — биоэлектрический импедансный анализ, CRP — С-реактивный белок, СХЗСЛ1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ЕМА — европейское агентство по лекарственным средствам, EWG-SOP — Европейская рабочая группа по саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People), FDA — управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США, IGF1 — инсулиноподобный фактор роста 1, IL-6 — интерлейкин-6, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), SARM — синтетические модуляторы андрогенов, SMM — (skeletal muscle mass) — масса скелетных мышц, SPPB (Short Physical Performance Battery) — серия тестов для оценки физического функционирования и мобильности, TNF- α — фактор некроза опухоли α , TUG — тест ходьбы на время, TWEAK — TNF-подобный слабый индуктор апоптоза, VEGF — фактора роста эндотелия сосудов

Данная работа включает анализ литературы реферативных баз Elibrary, PubMed по публикациям в период с 2007 г. по 2023 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется в настоящее время как наиболее широко распространенное хроническое заболевание печени, включающее стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с фиброзом, цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Проведенными исследованиями установлено, что НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, рака, сахарного диабета 2 типа (СД2) [1-3]. Саркопении признана прогрессирующим заболеванием, связанным с СД2, метаболическим синдромом (МС), заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы [6-8]. Частое сочетание НАЖБП и саркопении позволяет рассматривать их как два взаимозависимых состояния, ассоциированных со старением, системным воспалением и резистентностью к инсулину (ИР) [8].

Впервые термин «саркопении», как возрастная потеря мышечной массы, был введен в практику I. Rosenberg в 1989 г. В 2000 г. R.N. Baumgartner предложил термин «саркопеническое ожирение», а именно состояние, которое характеризуется сочетанием избытка жировой ткани в организме с уменьшением количества мышц, снижением мышечной силы и нарушением мышечной функции. [5].

В 2010 г. и 2019 г. Европейская рабочая группа по саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWG-SOP) разработала и опубликовала диагностические критерии, что сделало саркопению широко признанным заболеванием [6, 7].

Предупреждение саркопении и выявление её на стадии пресаркопении у больных НАЖБП является актуальной задачей современной медицины. Установлено, что риск развития НАЖБП выше у пациентов

с саркопенией более чем в 5 раз, независимо от наличия ожирения [8, 9]. S. Petta и соавт. обнаружили линейный рост связи саркопении с тяжестью фиброза, в частности, тяжелый фиброз (F3-F4). Также убедительная связь была обнаружена между саркопенией и НАСГ, саркопенией и тяжестью стеатоза. Распространенность саркопении среди европейской популяции при фиброзе печени F0 составила 22,2%, F1 — 34,9%, F2 — 43,7%, F3 — 66,6%, F4 — 60,0% соответственно. При этом на фоне саркопении распространенность тяжелого фиброза была выше как у пациентов с висцеральным ожирением (46% против 30,9%), так и у пациентов без ожирения (44,4% против 7,1% соответственно) [10].

В азиатской популяции выявлена связь между распространенностью саркопении и выраженностью стеатоза. Саркопении отмечена у здоровых субъектов контрольной группы без НАЖБП (~8–22%), у лиц с НАЖБ (~18–38%) и с НАСГ (~35–63%). У пациентов с саркопенией также была установлена высокая встречаемость НАСГ с фиброзом (46%) по сравнению с теми, у кого её не было (25%), а также с более высоким риском НАСГ (в 2,5 раза) и значительным фиброзом у пациентов с НАЖБП, независимо от ожирения и ИР [11-14].

Диагностические аспекты НАЖБП и саркопении

При НАЖБП определяется наличие жира более чем в 5% гепатоцитов у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем (<20 г/день для женщин, <30 г/день для мужчин), а степень тяжести варьируется от простого стеатоза до стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и ЦП. Биопсия печени остается в настоящее время «золотым» стандартом диагностики НАЖБП, несмотря на ограничения, касающиеся вариабельности образцов, инвазивности и высокой стоимости.

Многочисленные неинвазивные биомаркеры, сывороточные маркеры, методы визуализации, в основном, предназначены для выявления наличия стеатоза, НАСГ или выраженного фиброза. На сегодняшний день УЗИ предлагается в качестве скринингового выявления стеатоза в избранной популяции, тогда как диагностика НАЖБП требует исключения других причин стеатоза при хронических заболеваниях печени. Важным при НАЖБП является определение прогрессирующего фиброза, который можно исключить с помощью шкалы NAFLD fibrosis score, шкалы FIB-4 или путем выполнения транзитной эластографии. Наиболее надежные методы диагностики представлены технологией магнитного резонанса и позволяют точно количественно оценить стеатоз или определить стадию фиброза, но пока не применимы в рутинной практике [3].

Обновленный консенсусный документ EWGSOP2, представленный в 2019 г., определяет саркопению как прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, характеризующееся снижением мышечной силы, массы и физической работоспособности. Основное внимание уделяется низкой мышечной силе как ключевому критерию для диагностики саркопении, дополненному оценкой количества и качества мышц для подтверждения диагноза. Тяжелая форма саркопении диагностируется при наличии всех трех критериев: низкой мышечной силы, низкого количества или качества мышц и сниженной физической работоспособности. Саркопении подразделяется на острую и хроническую формы: острое состояние продолжается менее шести месяцев, тогда как хроническое — шесть месяцев и более [6, 7].

В клинической практике диагностика может начинаться с выявления симптомов, таких как частые падения, ощущение слабости, замедление скорости ходьбы и трудность при вставании со стула. В таких случаях рекомендуется дальнейшее тестирование на наличие саркопении. Для скрининга саркопении EWGSOP2 предлагает использовать опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), который позволяет пациентам самостоятельно оценить свои ограничения в повседневной деятельности. Опросник состоит из пяти пунктов и служит простым инструментом выявления риска саркопении в клинических условиях. EWGSOP2 целенаправленно отмечает высокую валидность SARC-F, его чувствительность от низкой до умеренной и очень высокую специфичность для прогнозирования низкой мышечной силы при наличии 4 баллов и более [6, 7].

В качестве альтернативы предлагается более формальный инструмент выявления случаев саркопении при использовании в клинических популяциях в виде теста Ishii на основе трех переменных: возраста, силы захвата и окружности голени. Функциональные тесты более информативны для оценки мышечной силы. Тест «Встань со стула» определяет время, требуемое больному, чтобы пять раз подняться со стула без использования рук (при саркопении, как правило, более 15 с) [6, 7].

По рекомендации EWGSOP2 количество скелетных мышц оценивается как их общая масса (SMM), а также как масса аппендикулярных скелетных мышц.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная (КТ) определяются как золотой стандарт неинвазивной оценки количества или массы скелетных мышц, согласно последним рекомендациям EWGSOP2, тем не менее, в большинстве случаев, эти методы широко не используются из-за высокой стоимости оборудования, отсутствия высококвалифицированного персонала. Как указывает EWGSOP2, чаще отдается предпочтение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) для измерения массы скелетных аппендикулярных мышц (ASMM) [6, 7].

Нормальные значения аппендикулярной мышечной массы (ASM) при DXA для мужчин — более 7,26 кг/м², для женщин — более 5,76 кг/м².

Биоэлектрический импедансный анализ (BIA) не измеряет мышечную массу напрямую, а оценивает мышечную массу на основе электропроводности всего тела [6, 7].

Физическая работоспособность может исследоваться с помощью скорости ходьбы на 4 метра, батареи коротких физических показателей (SPPB), теста ходьбы на время (TUG), теста ходьбы на 400 метров [6, 7].

Референтные значения для тестов физической работоспособности составляют:

скорость ходьбы на 4 метра <6 секунд считается нормальным значением;

тест SPPB ≥10 баллов указывает на хорошую физическую форму;

тест TUG <10 секунд считается нормальным;

тест на ходьбу на 400 метров <6 минут считается нормальным.

Качество мышц может оцениваться с помощью измерения фазового угла, полученного с помощью BIA [6, 7].

Ультразвуковой метод рекомендуется для измерения количества и качества мышц [6, 7].

Поиск лабораторных биомаркеров потери мышечной массы рассматривается перспективным и требующим дальнейших исследований.

Пациентам с НАЖБП и сопутствующей саркопенией актуально исследование уровня аммиака, поскольку имеются достаточные научные данные о гипераммониемии, как о важном факторе нарушений сократительной функции скелетных мышц [15]. Многочисленными исследованиями установлено, что основным путем нейтрализации аммиака является синтез мочевины в гепатоцитах. НАЖБП с нарушениями функций гепатоцитов, которые способствуют развитию дисбиоза кишечника, приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам и гипераммониемии. При этом скелетные мышцы становятся главным органом, накапливающим аммиак, что нарушает сократительный ответ скелетных мышц. Лептин и другие адипокины из жировой ткани усиливают катаболизм мышц и прогрессирование фиброза печени, что делает изучение адипокинов при исследовании больных с саркопенией и НАЖБП также актуальным [16] (рис. 1).

Повышенная концентрация кортизола в крови может приводить к инсулинорезистентности (ИР), метаболическому синдрому (МС), увеличению специфических цитокинов и ожирению. Следовательно, кортизол может быть потенциальным биомаркером саркопении и НАЖБП.



Рисунок. Схема связи патогенеза саркопении и НАЖБП.

Список сокращений: СЖК — свободные жирные кислоты

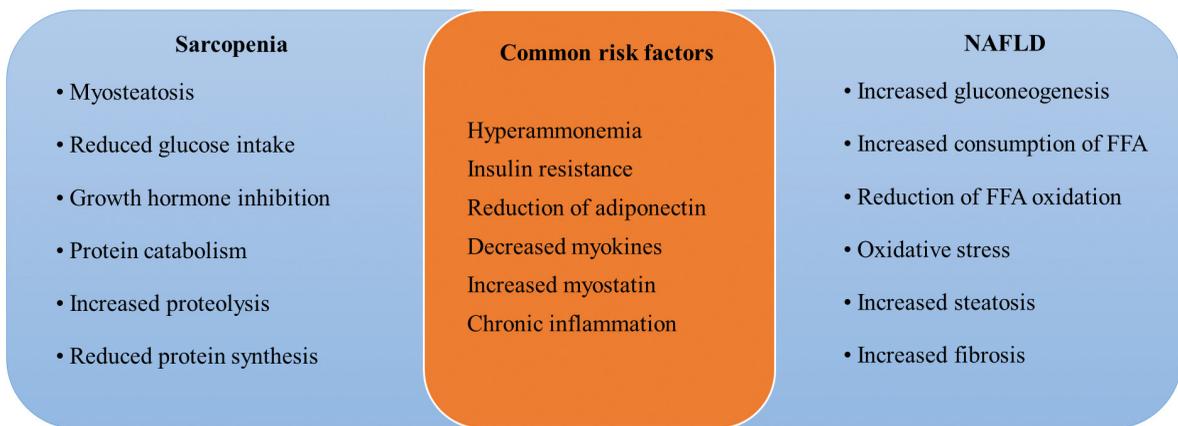


Figure. Interaction between pathogenesis of sarcopenia and NAFLD.

List of abbreviations: FFA — free fatty acids

Имеются достаточно убедительные данные исследований показывающих, что скелетные мышцы, печень и жировая ткань проявляют переменную активность: эндокринную, аутокринную, паракринную [17]. Основой молекулярных перекрёстных взаимодействий в системе «мышцы-печень-жировая ткань» с кортизолом в качестве ключевого модулятора является секреция цитокинов и других сигнальных молекул. Хроническое воспаление представляется результатом повышения в плазме провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (CRP) [18]. Другие циркулирующие агенты, например, TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK), IL-18, инсулиновый фактор роста 1 (IGF1), инсулин, лептин, адипонектин, как было установлено, также связаны с саркопенией и НАЖБП, следовательно, могут быть их потенциальными маркерами [19,20]. Кроме того, развивающийся окислительный стресс и накопление активных форм кислорода (АФК) с тенденцией увеличения с возрастом, вызывают серьезные повреждения клеток скелетных мышц, а также участвуют в патогенезе НАЖБП [19, 20]. Таким образом, исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) может быть актуальным у пациентов с НАЖБП и саркопенией.

Актуальные аспекты профилактики и лечения НАЖБП и саркопении

Немедикаментозные аспекты лечения НАЖБП и саркопении

Согласно современным национальным и Европейским рекомендациям, отмечается целесообразность оздоровляющего образа жизни, который подразумевает правильное

питание, достаточную физическую активность, нормализацию массы тела в качестве основы лечения и профилактики НАЖБП, ИР, что достаточно актуально как для саркопении, так и для «саркопенического ожирения» [3, 6, 7, 17, 21-24]. Предпочтение рекомендаций фокусируется на «средиземноморской» диете с неизменным учетом калорийности, оптимальным балансом овощей, фруктов, морепродуктов, мононенасыщенных жирных кислот, ω -3,6,9-полиненасыщенных жирных кислот, разнообразной растительной клетчатки, продуктов с низким гликемическим индексом. Также в диете подразумевается рациональное ограничение сладких напитков и простых углеводов, увеличение нерастворимых пищевых волокон с целью снижения риска стеатоза печени и риска ассоциированных метаболических нарушений [3, 21-24].

Действительно, по данным многих исследований, эффективность «средиземноморской» диеты в лечении НАЖБП была продемонстрирована с достаточно высокой степенью достоверности в отношении снижения стеатоза, воспалительных процессов и инсулинорезистентности. Однако её влияние на степень фиброза печени остаётся менее выраженным [21-24]. При наличии избыточной массы тела рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейской ассоциации по изучению печени доказывают необходимость добиваться её плавного снижения, не более чем на 0,5 — 1,0 кг в неделю. Многими авторами подчеркивается, что при этом потеря веса >5% может уменьшить содержание жира в печени, на 7-10% — снизить воспаление, а на >10% — уменьшить фиброз. Быстрое похудание неоспоримо опасно относительно прогрессирования стеатогепатита и фиброза, а также более выраженного дисбаланса ПОЛ и АОЗ, что может приводить к ухудшению состояния при саркопении [22-24].

Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3–5%) для достижения ремиссии заболевания [24].

Физическая активность рекомендуется в виде преимущественно аэробных, в меньшей степени силовых нагрузок как при НАЖБП, так и при саркопении, с учетом индивидуального подхода. Физические нагрузки должны быть согласованы со стадией НАЖБП и саркопении, а также с сопутствующей патологией. Упражнения необходимо подобрать строго индивидуально. При этом важно учитывать предпочтения пациента, что позволит увеличить его комплаентность. Выявлено, что физические упражнения, выполняемые в должном объеме и проводимые на постоянной основе при НАСГ приводят к улучшению гистологической картины в печени даже в случае, если вес значимо не уменьшился. Кроме того, предложенный выше вариант физической активности способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина [21]. А это важно и для лечения саркопенического ожирения.

Установлено, что физическая активность является эффективным способом поддержания нормальной функции мышечной и сердечно-сосудистой систем. Комбинацию аэробных и силовых упражнений можно рассматривать в качестве лечебной стратегии у пациентов с первичной или вторичной саркопенией [7].

Поскольку физические возможности у разных больных различаются, важно применять персонализированный подход к каждому пациенту при подборе программы физических упражнений. У больных с саркопенией, длительно находящихся на постельном режиме, в качестве потенциально новых терапевтических вмешательств предложены электрическая миостимуляция и вибрация. Но для определения их эффективности требуются дополнительные исследования.

Установлено, что использование некоторых диет (средиземноморская, скандинавская) связаны с улучшением физических функций и снижением риска саркопении. Необходимо тщательно и индивидуально взвешивать риски и преимущества перед назначением диет для снижения веса пожилым людям с ожирением

из-за риска потери у них мышечной массы. При снижении веса, для достижения цели потери веса около 5-10% от первоначальной массы тела через шесть месяцев потребуется использование белка не менее 1,0 г/кг массы тела и жидкости не менее 1,6-2,0 л воды за сутки. Правила питания пациента с саркопенией должны обеспечивать его достаточным количеством калорий, гарантировать адекватное потребление питательных веществ в соответствии с индивидуальными особенностями (возраст, пол, терапия, уровень физической активности) [25-28].

Медикаментозные аспекты лечения НАЖБП и саркопении

До последнего времени не было одобрено ни одного препарата для терапии НАЖБП и саркопении [3, 6, 7, 21-23]. Терапевтические подходы при комбинации НАЖБП и саркопении могут быть реализованы через повышение чувствительности тканей к инсулину, а также уменьшению повреждения печени.

В терапии НАЖБП и саркопении предполагается использовать омега-3,6,9-полиненасыщенные жирные кислоты. В настоящее время эти препараты рассматриваются в качестве первой линии для терапии гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ [22].

С целью снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с НАЖБП разумно использовать статины.

При использовании статинов снижается уровень цитолитических ферментов печени, также уменьшается воспаление и стеатоз у пациентов с НАЖБП. Лучше рекомендовать розувастатин, так как он наиболее безопасен и эффективен. Антиангиогенный, а также противоопухолевый эффекты определяют профилактическую направленность действия липофильных статинов [29, 30].

Потенциальные свойства статинов, способствующие саркопении, могут быть связаны с механизмами, опосредованными воспалительными процессами, апоптозом, нарушениями в убиквитин-протеасомной системе, а также с изменениями в уровнях инсулиноподобного фактора роста 1 и миостатина [31].

Повышение уровня триглицеридов (ТГ) в крови может быть скорректировано с помощью фибратов. В качестве представителя этой группы оптимально использование фенофибрата [23, 28]. Этот препарат увеличивает чувствительность рецепторов в тканях к инсулину. А это, в свою очередь, сдерживает накопление липидов в мышцах и печени.

Фенофибрат сам по себе или в сочетании со статинами улучшает атерогенный липидный профиль сыворотки, значительно снижая ТГ, при этом повышая уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, он оказывает противовоспалительное и антитромботическое действие, одновременно улучшая эндотелиальную функцию, особенно у пациентов с МС и СД2 [32].

Мышечные осложнения, такие как миалгия, миопатия и рабдомиолиз с повышением креатинфосфокиназы (КФК) признаются наиболее частыми побочными эффектами использования статинов и фибратов, что

является основными причинами коррекции изначально подобранного лечения ими этими препаратами при саркопении [33, 34].

Интересно отметить, что суточная доза токоферола (витамина E) в размере 800 мг положительно влияет на гистологические показатели при НАЖБП, включая улучшение баллонной дистрофии, стеатоза и воспалительных процессов. Однако при наличии фиброза печени улучшения не наблюдаются. В то же время следует обратить внимание на потенциальное проканцерогенное действие токоферола в дозировке 800 мг/сут и выше, которое было выявлено в контексте рака предстательной железы. Оптимальной считается доза 400 мг в сутки [3, 35]. Взаимосвязь между данным препаратом и состоянием мышечной ткани находится на стадии активного изучения.

Токоферол в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) применяется для лечения пациентов с НАЖБП. Эффективность этой комбинации связана со снижением уровня трансаминаз в сыворотке крови, уменьшением стеатоза и воспалительных процессов в печени при НАСГ. Совместное применение этих препаратов способствует снижению апоптоза гепатоцитов и улучшению гистологической картины печени. Кроме того, наблюдается восстановление уровня адипонектина в кровотоке, что связано с метаболическими и цитопротекторными эффектами [36].

УДХК демонстрирует широкий спектр плеiotропных эффектов, которые способствуют её эффективности в терапии НАЖБП. В частности, она обладает антиоксидантными, антифибротическими и цитопротекторными свойствами в отношении гепатоцитов. Кроме того, УДХК оказывает нормализующее влияние на процессы апоптоза: при повышенном уровне апоптоза она способствует его снижению, а при недостатке может активировать этот процесс. Эта характеристика УДХК является ключевой для её антиканцерогенного действия. Также применение УДХК приводит к уменьшению агрессивного воздействия токсичных желчных кислот на гепатоциты. При использовании УДХК на стадии НАСГ у пациентов с НАЖБП наблюдается улучшение функциональных показателей печени. Кроме того, УДХК влияет на инсулинорезистентность, которая является одним из основных патогенетических механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома.

Терапия УДХК у пациентов с НАЖБП статистически значимо снижает проявления липотоксичности, стеатоза и даже фиброза печени. УДХК способствует уменьшению инсулинорезистентности, нормализации липидного профиля и оказывает положительное влияние на метаболические процессы [23, 36, 37].

Целый ряд эффектов (ингибирование серотониновой, брадикининовой, гистаминовой реакций воспаления, уменьшение сосудистой проницаемости, антикининовый, антипролиферативный) определяют противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты. Глицирризиновая кислота ингибирует протеинкиназу C, которая блокирует рецепторы лейкоцитов CD4+, реализует псевдокортикоидное действие. Антиоксидантные свойства глицирризиновой кислоты

связаны с её способностью блокировать процессы ПОЛ. Механизм этого ингибирования включает фосфорилирование 5-липоксигеназы [23]. Кроме того, глицирризиновая кислота взаимодействует с прооксидантом простагландином E2. Все эти эффекты имеют большое значение в терапии НАЖБП и саркопении.

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), направленные на оценку эффективности использования холекальциферола (витамина D) перорально для лечения и профилактики саркопении, дали противоречивые результаты. В настоящее время недостаточно доказательств, подтверждающих эффективность его использования для лечения саркопении [38].

На сегодняшний день ни один лекарственный препарат не одобрен для лечения саркопении, включая лечение тестостероном. В настоящее время назначение тестостерона остается целесообразным только для пациентов с установленной причиной гипогонадизма, поскольку он улучшает мышечную массу и силу у пациентов с гипогонадизмом [39, 40]. Добавление тестостерона эффективно для улучшения мышечной массы и силы мышц лишь у пожилых пациентов с разной степенью тяжести гипогонадизма. Однако, эффективность тестостерона в отношении физической работоспособности очень низка [40].

Также пока не продемонстрировано положительного влияния эстрогенов при лечении саркопении. Выявлено, что эстрогены не оказывают существенного влияния на мышечную массу и силу. Таким образом, польза от эстрогена для женщин с саркопенией будет небольшой, при этом терапия эстрогенами связана с более высоким риском рака молочной железы. Этот вопрос является важным ограничением относительно терапии эстрогенами у пациентов с саркопенией и НАЖБП [40].

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) синтезируется у мужчин и женщин и обладает способностью повышать уровень тестостерона. Только несколько небольших РКИ относительно короткой продолжительности исследовали влияние ДГЭА на саркопению [41], что диктует необходимость дальнейших исследований.

Синтетические модуляторы андрогенов (SARM) не образуют связей с рецепторами глюкокортикоидов и прогестерона при высокой степени вариабельности регуляторных белков андрогенных рецепторов. Это позволяет им воздействовать на скелетные мышцы без андрогенных эффектов. Но необходимы дополнительные исследования. На сегодняшний день ни один синтетический модулятор андрогенов не был одобрен управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA), и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [42].

В ряде исследований было показано, что агонист периферических рецепторов β_2 , сальбутамол, обычно назначаемый при хронической обструктивной болезни легких и астме, увеличивает скорость метаболизма белка в скелетных мышцах с положительным балансом синтеза белка. Несмотря на потенциальную терапевтическую пользу при атрофии мышц, сальбутамол или другие высокоселективные β_2 -агонисты никогда не исследовались у пациентов с саркопенией [42].

Метформин и многие перспективные молекулы, такие как экзеркины (интерлейкин6, ФНО-а, интерлейкин-15, фактор роста фибробластов 21, иризин, апеллин и другие) или сенолитики (дазатиниб, кверцетин, руксолитиниб и другие), в настоящее время изучаются в доклинических исследованиях с целью предотвращения потери мышечной массы, силы и физической работоспособности [43-45].

Кишечная микробиота оказывает влияние на процесс всасывания аминокислот [46]. Это значит, что микробиота может способствовать формированию саркопении. Возможно, в будущем после проведения соответствующих РКИ коррекция кишечной микробиоты станет новым направлением терапии саркопении.

Новыми инструментами в лечении саркопении могут стать пробиотики и пребиотики. Исследования пептидов, чувствительных к кворуму бактерий, таких как iAM373, продуцируемых *E. faecalis*, выявили потенциальный новый индуктор саркопении как у животных, так и у людей [47], что требует дополнительных исследований.

Таким образом, доказательств эффективного использования лекарственных средств для лечения или профилактики саркопении все еще слишком мало. До тех пор, пока текущие исследования, в частности, масштабные РКИ фазы 3, не подтвердят эффективность препаратов в контексте саркопении, единственной рекомендацией для борьбы с этим состоянием останется модификация образа жизни, включающая адекватные физические упражнения и качественное питание.

Профилактические аспекты развития НАЖБП и саркопении

На основании данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для профилактики саркопении EWGSOP2 рекомендует концепцию максимального увеличения мышечной массы в молодом возрасте, сохранение её в среднем возрасте и сведение к минимуму потерю в пожилом возрасте [7]. Физические нагрузки рассматриваются как основа профилактики как первичной, так и вторичной саркопении. При физических нагрузках выработка провоспалительных цитокинов снижается, и одновременно увеличивается синтез мышечного белка, продукция противовоспалительных цитокинов и поглощение глюкозы, что снижает риск прогрессирования саркопении и НАЖБП. Физические упражнения стимулируют миоциты к выработке миокинов с усилением мышечной иннервации, ангиогенеза в мышцах, пролиферации и дифференциации сателлитных клеток. В костной ткани физические упражнения активируют остециты к выработке остеокинов, способствуя биогенезу митохондрий и, опосредованно, росту мышечной ткани.

В тренируемых мышцах роль воспалительных цитокинов и хемотаксических белков, таких как моноцитарный хемотаксический белок 1 (CX3CL1), заключается в привлечении иммунных клеток и облегчении их миграции и инфильтрации в мышцу, одновременно, продукция IL-10 и антагониста рецептора IL-1 переключает

провоспалительную реакцию на противовоспалительную [48]. Это приводит к снижению уровня нескольких воспалительных цитокинов, участвующих в системных воспалительных реакциях [48,49]. В дополнение к локализованному высвобождению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ассоциированные белки внеклеточного матрикса, богатый цистеином ангиогенный белок 61/CNN1 и фактор роста соединительной ткани/CNN2, вместе с IL-8 повышаются после упражнений, и эти молекулы играют важную роль в скелетном ангиогенезе, активируя пролиферацию эндотелиальных клеток, организацию капиллярных трубок и ремоделирование внеклеточного матрикса. Также продукция ангиопоэтинподобного белка 4 (ANGPTL4) в тренируемой мышце еще больше усиливает ангиогенез в скелетных мышцах, а также увеличивает проницаемость сосудов и липидный метаболизм мышц. Эти секреторные ангиогенные факторы вызывают усиленный ангиогенный эффект в мышцах, позволяя большему количеству крови поступать в мышцы и более эффективно доставлять питательные вещества в мышечную ткань, что является важной функцией в предотвращении и замедлении прогрессирования саркопении [49, 50].

В настоящее время остается открытой проблема разработки лечебно-диагностических алгоритмов фенотипов НАЖП в сочетании с саркопенией. Эта тема, несомненно, будет являться основой перспективных исследований.

Заключение

1. Выявлена тесная связь между НАЖБП и саркопенией. Распространенность саркопении растет по мере прогрессирования НАЖБП, и наоборот, саркопения увеличивает риск развития НАСГ и/или фиброза печени у пациентов с НАЖБП и влияет на смертность от ЦП. Врачи должны оценивать связь между саркопенией и НАЖБП. Саркопения может быть потенциально поддающимся лечению состоянием. Конкретные терапевтические рекомендации для пациентов с саркопенией и НАЖБП до сих пор не определены. Алгоритм ведения таких больных не существует.

2. Целесообразно активно проводить скрининг на саркопению при НАЖБП, с оценкой у пациентов их мышечной массы, силы и функции.

3. Мультидисциплинарный подход к больным НАЖБП и саркопенией должен включать участие не только гастроэнтеролога, эндокринолога, кардиолога и геронтолога, но и врача лечебной физкультуры, диетолога, нутрициолога. Эффективность лечения может потребовать индивидуального подхода, комбинации фармакологических и нефармакологических вмешательств с учётом стадийности НАЖБП и саркопении, а также коморбидной патологии и возможных осложнений. Осведомленность о сопутствующей саркопении у больных НАЖБП при выборе оптимального времени начала терапевтических мероприятий важна для предотвращения прогрессирования заболевания и уменьшения риска отдаленных негативных результатов.

Вклад авторов:

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

Стаценко М.Е.: создание концепции и дизайна работы, окончательном утверждении для публикации рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Мязин Р.Г.: поиск информации, анализ и обобщение данных литературы; написание статьи

Устинова М.Н.: создание концепции и дизайна работы, поиск информации, анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы

Тумаренко А.В.: сбор данных; анализ и обобщение данных литературы; написание статьи, подготовка статьи к 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

Statsenko M.E.: creation of the concept and design of the article, final approval for publication, verification of critical intellectual content, the responsible author

Myazin R.G.: the information search, analysis and synthesis of literature data

Ustinova M.N.: creation of the concept and design of the article, information search, collection of literature data

Tumarenko A.V.: literature data collection; analysis and synthesis of literature data preparing the article for publication. All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Список литературы / References:

- Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(2): 99-114. doi: 10.1038/nrendo.2017.173.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016; 65(3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Kumar R, Prakash SS, Priyadarshi RN et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: A Metabolic Perspective. *J Clin Transl Hepatol.* 2022; 10(6): 1213-1222. doi: 10.14218/JCTH.2022.00239.
- Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 904: 437-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39(4): 412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWG-SOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1; 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing.* 2019; 48(4): 601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
- Cai C, Song X, Chen Y et al. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020; 14(1): 115-126. doi: 10.1007/s12072-019-09964-1.
- Golabi P, Gerber L, Paik JM et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep.* 2020; 2(6): 100171. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100171.
- Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(4): 510-518. doi: 10.1111/apt.13889.
- Hsu CS, Kao JH. Sarcopenia and chronic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(12):1229-1244. doi: 10.1080/17474124.2018.1534586.
- Lee YH, Kim SU, Song K et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology.* 2016; 63(3): 776-86. doi: 10.1002/hep.28376.
- Hong HC, Hwang SY, Choi HY et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology.* 2014; 59(5): 1772-8. doi: 10.1002/hep.26716.
- Koo BK, Kim D, Joo SK et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 123-131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
- Qiu J, Tsien C, Thalalaya S et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303(8): E983-93. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
- Lee YH, Jung KS, Kim SU et al. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol.* 2015; 63(2): 486-93. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.051.
- Joo SK, Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023; 29(Suppl): S68-S78. doi: 10.3350/cmh.2022.0358.
- Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol.* 2019; 9(1): 125-130. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.007.
- Iwaki M, Kobayashi T, Nogami A et al. Impact of Sarcopenia on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2023; 15(4): 891. doi: 10.3390/nu15040891.
- Kessoku T, Kobayashi T, Imajo K et al. Endotoxins and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 770986. doi: 10.3389/fendo.2021.770986.
- Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism.* 2017; 68: 119-132. doi: 10.1016/j.metabol.2016.12.006.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149(2): 367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32(4): 104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022; 32(4): 104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140> [in Russian].
- Wong VW, Wong GL, Chan RS et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69(6): 1349-1356. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.011.

25. Volkert D, Beck AM, Cederholm T et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2022; 41(4): 958-989. doi: 10.1016/j.clnu.2022.01.024.
26. Bloom I, Shand C, Cooper C et al. Diet Quality and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018; 10(3): 308. doi: 10.3390/nu10030308.
27. Ramadas A, Law HH, Krishnamoorthy R et al. Diet Quality and Measures of Sarcopenia in Developing Economies: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022; 14(4): 868. doi: 10.3390/nu14040868.
28. Cacciatore S, Calvani R, Marzetti E et al. Low Adherence to Mediterranean Diet Is Associated with Probable Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: Results from the Longevity Check-Up (Lookup) 7+ Project. *Nutrients*. 2023; 15(4): 1026. doi: 10.3390/nu15041026.
29. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015; 63(3): 705-12. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006.
30. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16(3): 246-253. doi: 10.2174/1570161115666170621082910.
31. Sahebkar A, Cicero AFG, Di Giosia P et al. Pathophysiological mechanisms of statin-associated myopathies: possible role of the ubiquitin-proteasome system. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020; 11(5): 1177-1186. doi: 10.1002/jcsm.12579.
32. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2013; 5(9): 470-8. doi: 10.4254/wjh.v5.i9.470.
33. Crisan E, Patil VK. Neuromuscular Complications of Statin Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(10): 47. doi: 10.1007/s11910-020-01064-0.
34. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH et al. The STatin Adverse Treatment Experience Survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(3): 415-424. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.011.
35. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(6): 641-8. doi: 10.1097/MCO.0b013e328357f747.
36. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
37. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A et al. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009; 29(8): 1184-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x.
38. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 54(5): 1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
39. Gallo P, Flagiello V, Falcomatà A et al. Approaching the Sarcopenic Patient with Nonalcoholic Steatohepatitis-related Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2024; 12(3): 278-286. doi: 10.14218/JCTH.2023.00207.
40. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020; 8(5): 970-987. doi: 10.1111/andr.12770.
41. Rolland Y, Dray C, Vellas B et al. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*. 2023; 149: 155597. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155597.
42. Kenny AM, Boxer RS, Kleppinger A et al. Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(9):1707-14. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03019.x.
43. Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in Aging-Related Musculoskeletal Disorders. *Front Pharmacol*. 2022;13:865524. doi: 10.3389/fphar.2022.865524.
44. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab*. 2020;32(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
45. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-289. doi: 10.1038/s41574-022-00641-2.
46. Prokpidis K, Chambers E, Ni Lochlainn M et al. Mechanisms Linking the Gut-Muscle Axis With Muscle Protein Metabolism and Anabolic Resistance: Implications for Older Adults at Risk of Sarcopenia. *Front Physiol*. 2021;12:770455. doi: 10.3389/fphys.2021.770455.
47. De Spiegeleer A, Wynendaele E, Descamps A et al. The bacterial quorum sensing peptide iAM373 is a novel inducer of sarcopenia. *Clin Transl Med*. 2022;12(10):e1053. doi: 10.1002/ctm2.1053.
48. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN et al. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(5):E453-65. doi: 10.1152/ajpendo.00553.2012.
49. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol*. 2014;35(6):262-9. doi: 10.1016/j.it.2014.02.008.
50. Kivelä R, Kyröläinen H, Selänne H et al. A single bout of exercise with high mechanical loading induces the expression of Cyr61/CCN1 and CTGF/CCN2 in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1395-401. doi: 10.1152/jappphysiol.00531.2007.

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, e-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Мязин Роман Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, e-mail: nacl@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Устинова Маргарита Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, e-mail: ooogram1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Тумаренко Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, e-mail: al.volga2017@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko— Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Roman G. Myazin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: nacl@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Margarita N. Ustinova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: ooogram1@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Alexander V. Tumarenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, e-mail: al.volga2017@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-187-198

УДК 578.834.1

EDN: GREGM

**А.М. Караченова, Е.Н. Романова**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Чита, Россия

СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

A.M. Karachenova, E.N. Romanova

Chita State Medical Academy, Department of polyclinic therapy with a course of medical rehabilitation, Chita, Russia

The Content of Intercellular Adhesion Molecules in Patients With COVID-19-Associated Lung Disease

Резюме

Цель. Оценить содержание молекул межклеточной адгезии: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса. **Материалы и методы.** В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Исследуемые были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), 2-я группа (КТ-2), 3-я группа (КТ-3), 4-я группа (КТ-4). В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа. **Результаты.** В результате проведенного исследования было выявлено повышенное содержание молекул межклеточной адгезии (ММА) (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel) у исследуемых групп больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сравнении с группой контроля. Были обнаружены различия между группами пациентов с разным уровнем поражения легких по данным КТ, при исследовании некоторых молекул межклеточной адгезии. **Заключение.** По итогам проведенной работы выявлено, что после перенесенной коронавирусной инфекции, осложненной поражением легких, в крови наблюдается повышение концентрации молекул межклеточной адгезии — представителей всех исследуемых суперсемейств. Увеличение уровней молекул межклеточной адгезии у исследуемых пациентов отражает наличие эндотелиоза и коррелирует с тяжестью поражения легочной ткани, в том числе и в период реконвалесценции.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, молекулы межклеточной адгезии, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академией МЗ РФ (выписка из протокола № 105 от 02.12.2020 года).

Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании. Письменное информированное согласие было также получено от пациентов для публикации этой статьи.

Статья получена 11.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.02.2025 г.

Принята к публикации 05.03.2025 г.

Для цитирования: Караченова А.М., Романова Е.Н. СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 187-198. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-187-198. EDN: GREGM

Abstract

Objective. To evaluate the content of intercellular adhesion molecules: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel in patients with COVID-19-associated lung damage and to identify the relationship between their concentration and severity the flow of the process. **Materials and methods.** The study included 200 patients after suffering COVID-19-associated lung damage 1 month after discharge from Chita monostationals. The subjects were divided into groups of 50 people, depending on the degree of lung damage according to the results of computed tomography: Group 1 (CT-1), median age was 51.5 [50.5; 54.8]; Group 2 (CT-2), median age 57.0 [53.1; 57.0]; group 3 (CT-3), median age 52.5 [51.9; 55.0]; 4th group (CT-4), median 55.0 [53.2; 56.4]. The control group included 56 relatively healthy individuals who had not previously had coronavirus infection and other acute respiratory diseases in the last 3 months, the median age was 55.0 [51.1; 55.0]. All the study groups were comparable in gender and age. The content of intercellular adhesion molecules in blood serum was determined by immunochemical analysis. **Results.** The study revealed an increased content of intercellular adhesion molecules (MMA) (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel) in the studied groups of patients with COVID-19-associated lung damage in comparison with the control group. Differences were found between groups of patients with different levels of lung damage according to CT data, when examining some intercellular adhesion molecules. **Conclusion.** According to the results of the work carried out, it was revealed that after a coronavirus infection complicated by lung damage, an increase in the concentration of intercellular adhesion molecules in the blood is observed — representatives of all the studied superfamilies. An increase in the levels of intercellular adhesion molecules in the studied patients reflects the presence of endotheliosis and correlates with the severity of lung tissue damage, including during the period of convalescence.

Key words: COVID-19-associated lung damage, intercellular adhesion molecules, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was carried out with the financial support of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the approved research plan

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local Ethics Committee of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from Protocol No. 105. December 2, 2020). Informed consent was obtained from all subjects who participated in the study. Written informed consent was also obtained from the patients for the publication of this article.

Article received on 11.11.2024

Reviewer approved 10.02.2025

Accepted for publication on 05.03.2025

For citation: Karachenova A.M., Romanova E.N. The Content of Intercellular Adhesion Molecules in Patients With COVID-19-Associated Lung Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 187-198. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-187-198. EDN: GEREGM

ММА — молекулы межклеточной адгезии, ЭК — эндотелиальные клетки, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция

Введение

Молекулы межклеточной адгезии (ММА) представляют собой белки клеточной поверхности, которые принимают участие в связывании клеток друг с другом или с внеклеточным матриксом. Они являются важнейшими компонентами для поддержания структуры и функции тканей. Также ММА принимают участие в клеточном механизме роста, контактном ингибировании клеток и апоптозе, активации эндотелиальных клеток (ЭК) в очаге воспаления, миграции лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, эрадикации патогенов и токсинов, секвестрации и ремоделирования сосудов, в механизмах репарации и гемостазе [1]. В условиях физиологической нормы ЭК не экспрессируют ММА. Под влиянием повреждающих факторов, на их поверхности происходит увеличение концентрации ММА и накопление в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов [2]. При чрезмерной, неконтролируемой активации ЭК возникают микротромбы, увеличивается проницаемость сосудов, тканевая и клеточная гипоксия, и из-за этого развивается такой процесс, как воспаление [1,3].

По структурному сходству ММА объединены в 5 суперсемейств [4]:

1. Интегрины (семейства CD29 (β_1), CD18 (β_2), CD61 (β_3), CD49 (β_7), и др.) — гетеродимерные молекулы,

функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы.

2. Адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов (PECAM-1, NCAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 и др.) — участвуют в межклеточной адгезии.
3. Селектины (E-, P-, L-селектины) — адгезивные рецепторы, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.
4. Кадгеринины (E-, P-, N-, R-, VE-кадгеринины) — кальцийзависимые адгезивные белки, обеспечивающие контакты между эндотелиальными клетками.
5. Хоминговые рецепторы или адрессины (MAdCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule — 1)), CD34, GlyCAM-1) — молекулы, обеспечивающие выход лимфоцитов в лимфоидную ткань.

Также, на сегодняшний день обнаружена еще одна ММА, не входящая ни в один из перечисленных классов молекул: EPCAM (Epithelial cell adhesion molecule, CD326) — кодируемый одноименным геном мембранный белок, который участвует в процессе межклеточной адгезии в эпителии, переносе сигналов к ядру клетки, клеточной миграции, пролиферации и дифференцировке клеток, а также в развитии и метастазировании опухолей [5].

Выделяют мембрансвязанные и растворимые формы ММА, их основной функцией является регуляция

перемещения лейкоцитов из кровотока через эндотелий в зону тканевого повреждения [2].

Процесс миграции лейкоцитов из сосудистого русла через эндотелий происходит в несколько этапов, причем в каждом участвуют ММА. В процессе «краевого стояния», в результате которого лейкоциты занимают краевое положение в сосудистом русле принимает участие Р-селектин. В активации лейкоцитов (начальная адгезия) — также принимают участие селектины (Р- и Е-селектины). «Прочная адгезия лейкоцитов» обеспечивается МКА — ICAM-1 и ICAM-2 и лейкоцитарными интегринами (LFA-1 и Mac 1). Трансэндотелиальная миграция лейкоцитов осуществляется при помощи тех же интегринов и ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 [4].

Учитывая, что ММА принимают участие в иммунном ответе и развитии воспаления, научный интерес представляет исследование их экспрессии при различной инфекционной патологии, в том числе при COVID-19-ассоциированном поражении легких.

Цель исследования

Оценить содержание молекул межклеточной адгезии: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, NCAM, VCAM-1, PECAM-1, E-sel, P-sel, EpCAM, L-sel у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких и выявить наличие взаимосвязи между их концентрацией и тяжестью течения процесса.

Материалы и методы

В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких через 1 месяц после выписки из моностационаров г. Читы. Исследуемые больные были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8]; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0]; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0]; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4]. В исследование включались пациенты, у которых диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. Критериями исключения являлись: системные заболевания, лимфо-, миелопролиферативные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, беременность, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация. В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Содержание молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови определяли методом иммунохимического анализа. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США) [6,7].

Результаты и их обсуждение

ICAM-1 (CD54) — представляет собой интегральный мембранный белок, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов. В нормальных физиологических условиях практически не экспрессируется на эндотелиальных клетках. Его экспрессия усиливается под воздействием свободных радикалов, компонентов комплемента, оксида азота, липополисахаридов, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8; ФНО-α и др.), гистамина, лейкотриенов и других медиаторов [8-9]. Также данную ММА экспрессируют лимфоциты, моноциты, клетки бронхоальвеолярного эпителия, причем экспрессия усиливается в течение 6-8 часов после стимуляции и сохраняется в течение 48 часов [2]. Роль ICAM-1 как маркера заболеваний, в том числе воспалительных, доказана для различного числа патологических реакций. При аллергическом воспалении дыхательных путей ICAM-1 участвует в формировании патогенеза аллергических ринитов. Выявлено повышение уровня ММА — sICAM-1 у лиц с ВИЧ-1 инфекцией. По данным G.P. Downey и L. Fialkow (1995) [10], концентрация sICAM-1 в плазме крови служит критерием прогноза, уровень >1000 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности летального исхода [11]. При изучении пневмоний, обусловленных гриппом А/Н1N1/09 концентрация sICAM-1 у пациентов с различной степенью тяжести изменялась разнонаправлено: увеличивалась при тяжелых и уменьшалась при нетяжелых пневмониях, у подавляющей части пациентов с наиболее увеличенным уровнем адгезивной молекулы sICAM-1 пневмония осложнялась острым повреждением легких [12].

При анализе концентрации молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 в исследуемых группах выявлено её большее содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, в сравнении с группой контроля. В 1-й группе (КТ-1) — в 1,2 [1,4; 2,03] раза ($p < 0,001$), во 2-й группе (КТ-2) — в 1,8 раза [2,2; 2,2] ($p < 0,001$), в 3-й группе (КТ-3) — в 1,9 [1,1; 2,2] раза ($p < 0,001$), в 4-й группе (КТ-4) — в 2,01 [1,3; 2,8] раза ($p < 0,001$) (таблица 1). Также определили более низкую концентрацию ICAM-1 в группе нетяжелого течения COVID-19-ассоциированного поражения легких (КТ-1) в сравнении с уровнем поражения в группах КТ-2, КТ-3, КТ-4 в 1,4; 1,5; 1,6 раза соответственно ($p < 0,001$) (рис.1).

ICAM-2 — также относится к суперсемейству иммуноглобулинов, располагается он на поверхности клеточной мембраны, в основном гемопоэтических клеток [2, 13]. Его экспрессия на покоящихся лимфоцитах выше, чем ICAM-1, тогда как уровень синтеза этих молекул на моноцитах примерно одинаков. Его рецептором также, как и для ICAM-1, является интегрин LFA-1. Так как ICAM-2, в отличие от ICAM-1, выявляется, по данным литературы на покоящихся ЭК, то скорее всего, он участвует в рециркуляции LFA-1-положительных лимфоцитов. Также, ICAM-2 нужен для инициации Т-клеточной адгезии к антигенпрезентирующим клеткам. На сегодняшний день предположено, что дополнительной функцией ICAM-2, является ICAM-1 независимый лизис различных клеток-мишеней [2, 14].

В нашем исследовании уровень ICAM-2 был повышен в группах пациентов с КТ-1,3,4 по сравнению со здоровыми (таблица 1): в группе КТ-1 — в 1,2 [1,01; 1,3] раза ($p = 0,025$), КТ-3 — в 1,4 [1,2; 1,7] раза ($p < 0,001$), КТ-4 — в 1,6 [3,5; 1,04] раз ($p < 0,001$). Также обнаружены различия в содержании данной ММА между группой пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1, КТ-2) и группой пациентов с тяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-3, КТ-4) (рис. 2).

ICAM-3 — интегральный мембранный белок, обладающий высокой гомологией по отношению к ICAM-1 и -2 во внеклеточном регионе и экспрессируется на покоящихся лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. ICAM-1 и -2, ICAM-3 являются лигандом для LFA-1, что в дальнейшем определяет его активность. ICAM-3 в отличие от ICAM-1 и -2, отсутствует на эндотелии, но лучше экспрессируется на моноцитах и покоящихся лимфоцитах, в отличие от других лигандов LFA-1 [2, 16]. Анализируя представленную информацию, можно прийти к выводу, что ICAM-3 играет важную роль в инициации иммунного ответа. Также обнаружено, что данная ММА принимает участие в регуляции LFA-1/ICAM-1-зависимого межклеточного взаимодействия лейкоцитов. Уровень sICAM-3 увеличивается при ревматоидном артрите, системной волчанке [1].

При анализе содержания в сыворотке крови пациентов молекулы ICAM-3 была выявлена его повышенная концентрация у пациентов с коронавирусной инфекцией, в сравнении с группой контроля. В 1-й группе

(КТ-1) в 1,9 [1,6; 2,7] раза ($p < 0,001$), во 2-й группе (КТ-2) в 1,7 [1,3; 2,3] раза ($p < 0,001$), в 3-й группе (КТ-3) в 1,4 [1,1; 2,03] раза ($p < 0,001$), в 4 группе (КТ-4) в 1,4 [1,1; 2,01] раза ($p < 0,001$). При сравнении групп пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких обнаружены статистически значимые отличия в концентрации ICAM-3 между группой пациентов с нетяжелым поражением легких (КТ-1) и пациентами с тяжелым поражением легких (КТ-3, КТ-4) ($p = 0,001$). Причем, было выявлено большее повышение концентрации данной ММА у пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани на фоне коронавирусной инфекции (КТ-1) в сравнении с пациентами с уровнем поражения легочной ткани КТ-3, КТ-4. При сравнении 1 группы пациентов (КТ-1) с 3 группой (КТ-3) в 1,4 [1,03; 1,8] раза ($p = 0,001$); с 4 группой (КТ-4) в 1,4 [1,04; 1,8] раза ($p = 0,001$) (рис. 3).

NCAM (CD56) — молекула адгезии нервных клеток, представляет собой гомофильный связывающий гликопротеин, экспрессируемый на поверхности нейронов, глии и скелетных мышц. Его экспрессия также была обнаружена, среди прочего, в кроветворной системе, связана она с естественными клетками-киллерами, но не ограничивается ими. CD56 был обнаружен на других лимфоидных клетках, включая гамма-дельта ($\gamma\delta$) Т-клетки и активированные CD8+ Т-клетки, а также на дендритных клетках. На сегодняшний день известно, что NCAM играет роль в межклеточной адгезии, разрастании аксонов, синаптической пластичности, обучении и памяти [2,17].

Концентрация ICAM-1 пг/мл

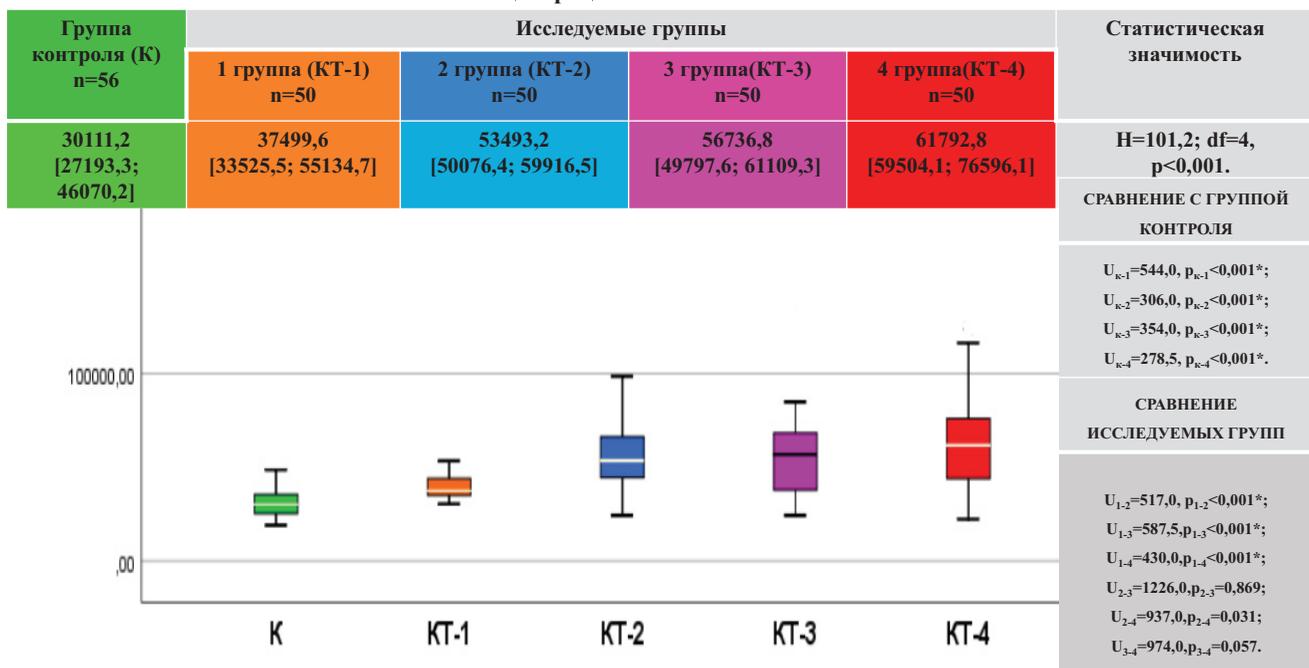


Рисунок 1. Концентрация молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Figure 1. The concentration of ICAM-1 intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Примечание: статистическая значимость различий между: p_{K-1} — группой контроля и 1 группой; p_{K-2} — группой контроля и 2 группой; p_{K-3} — группой контроля и 3 группой; p_{K-4} — группой контроля и 4 группой; p_{1-2} — между 1 и 2 группами пациентов; p_{1-3} — между 1 и 3 группами пациентов; p_{1-4} — между 1 и 4 группами пациентов; p_{2-3} — между 2 и 3 группами пациентов; p_{2-4} — между 2 и 4 группами пациентов; p_{3-4} — между 3 и 4 группами пациентов.

Note: statistical significance of differences between: p_{K-1} — control group and group 1; p_{K-2} — control group and group 2; p_{K-3} — control group and group 3; p_{K-4} — control group and group 4; p_{1-2} — between groups 1 and 2 of patients; p_{1-3} — between 1 and 3 groups of patients; p_{1-4} — between 1 and 4 groups of patients; p_{2-3} — between 2 and 3 groups of patients; p_{2-4} — between 2 and 4 groups of patients; p_{3-4} — between 3 and 4 groups of patients.

Анализ данной ММА у изучаемых нами пациентов также выявил повышение ее концентрации у больных. При сравнении 1 группы (КТ-1) с группой контроля в 1,4 [1,2;1,6] раза ($p < 0,001$); 2 группы (КТ-2) в 1,6 [1,9;1,4] раза ($p < 0,001$); 3 группы (КТ-3) в 1,8 [1,5; 2,01] раза ($p < 0,001$); 4 группы (КТ-4) в 2,2 [1,9; 2,5] раза ($p < 0,001$).

$< 0,001$). Также обнаружена разница содержания NSAM между группой пациентов с нетяжелым COVID-19-ассоциированным поражением легких (КТ-1) с остальными исследуемыми группами (КТ-2, КТ-3, КТ-4): в 1,1 [1,1; 1,4]; 1,3 [1,1; 1,4]; 1,5 [1,4; 1,7] раз соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4).

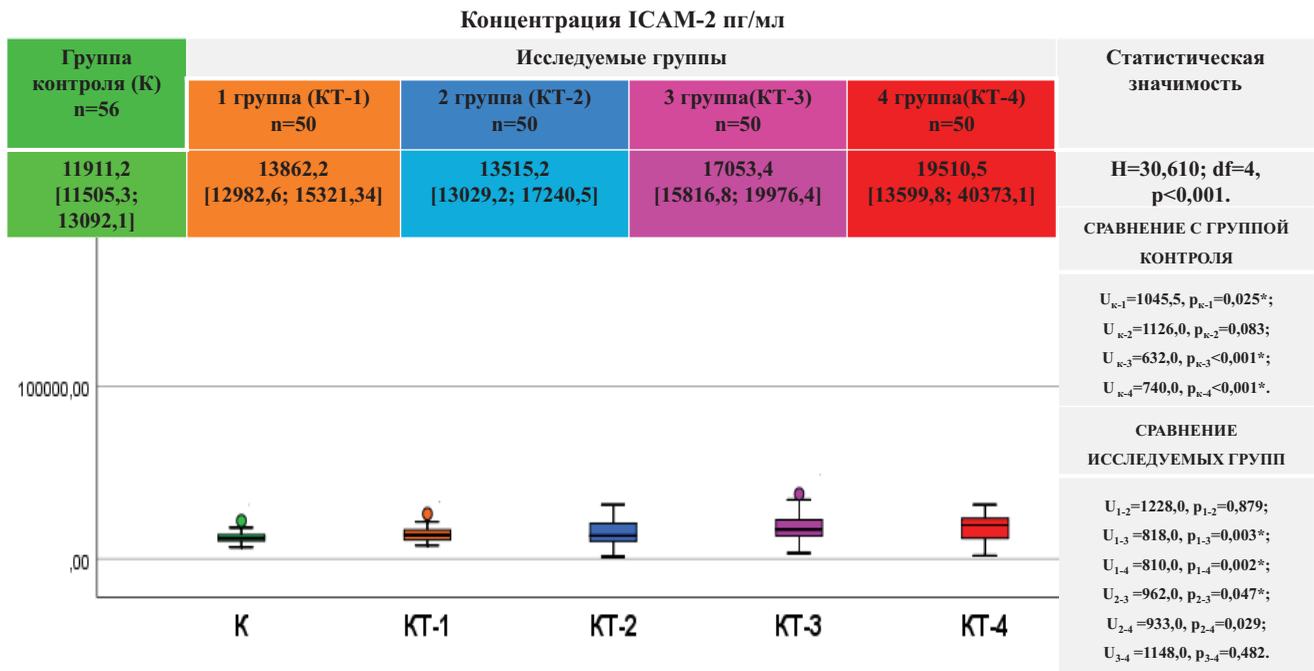


Рисунок 2. Концентрация молекул межклеточной адгезии ICAM-2 в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 2. The concentration of ICAM-2 intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

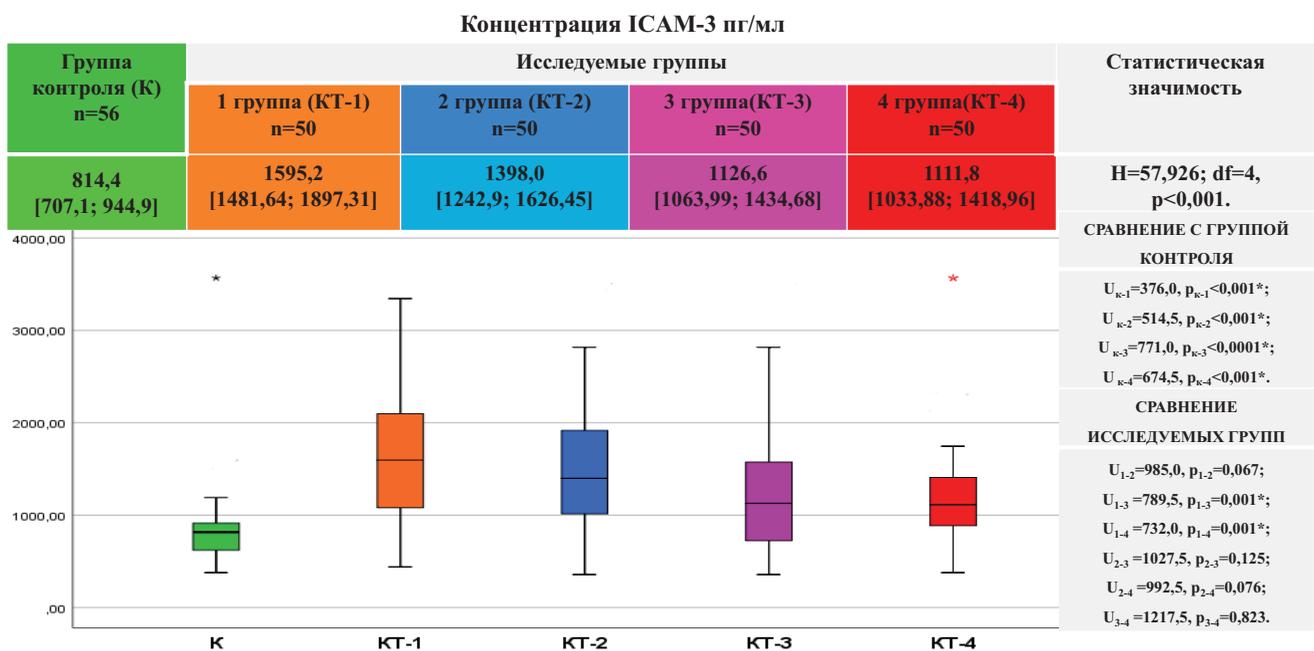


Рисунок 3. Концентрация молекул межклеточной адгезии ICAM-3 в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 3. The concentration of ICAM-3 intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

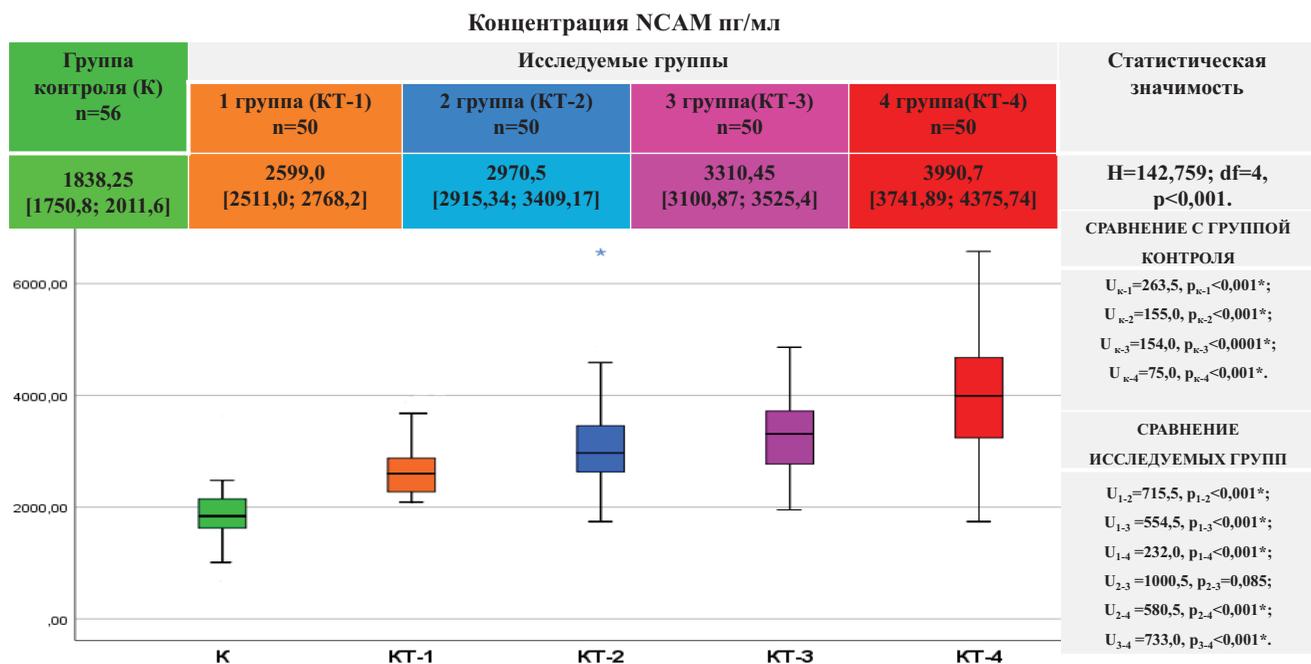


Рисунок 4. Концентрация молекул межклеточной адгезии NCAM в крови у пациентов исследуемых групп
Примечание: см. рисунок 1

Figure 4. The concentration of NCAM intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups
Note: see figure 1

VCAM-1 вовлекается в лейкоцитарно — эндотелиальное взаимодействие, экспрессируется после стимуляции клеток IL-1, TNF-α или эндотоксином. Данная ММА является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [2]. Принимает участие в адгезии лейкоцитов вне сосудов, таким образом обеспечивая взаимодействие предшественников лимфоцитов со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфоузлов. В литературных источниках представлена информация, что VCAM-1 обладает селективной лейкоцитарной адгезией, таким образом обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической [18,19]. Повышенный уровень VCAM-1 обнаружен при различных аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз, склеродемия, системная красная волчанка), инфекциях (сепсис, менингит, малярия) и др. [1,2, 18].

При изучении концентрации данной молекулы у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, было выявлено ее более высокое содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ 2,3,4 в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,7; 1,8 раза соответственно (p <0,001). Установлено большее содержание VCAM-1 в сыворотке крови у пациентов с более тяжелым течением заболевания (рис. 5).

PECAM-1 (CD31) — трансмембранный гликопротеин, в основном экспрессируется сосудистыми клетками и считается иммуногистохимическим маркером состояния ангиогенеза кровеносных сосудов. Молекула CD31 обнаружена на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах и CD8+ Т-клетках [2]. Ранее проведенные исследования подтверждают участие PECAM-1 в воспали-

тельных процессах и взаимодействии лейкоцитов с ЭК. Также выявлено, что в процессе миграции лейкоцитов в область воспаления их проникновение через межклеточные переходы эндотелиальных клеток сосудов осуществляется под воздействием PECAM-1 [20,21].

Изучение PECAM-1 также выявило большую ее концентрацию в группах больных в сравнении с группой контроля. Было обнаружено превышение уровня PECAM-1 у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких КТ-1 по сравнению с группой контроля в 1,4 [1,2; 1,6] раза (p <0,001), с уровнем поражения КТ-2, КТ-3 и КТ-4 в 1,6 [1,5; 1,9] раза (p <0,001) (рис. 6).

Селектины (кластер дифференцировки 62, или CD62) — это гликопротеины клеточной мембраны, которые обеспечивают адгезивные взаимодействия между гемопоэтическими, раковыми клетками, лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелием. Клеточная адгезия играет решающую роль в воспалительных, инфекционных, метастатических и иммунных процессах, а также в способности стволовых клеток определять свою «нишу» [22, 23]. Семейство селектинов играет ключевую роль в процессе роллинга и прикрепления полиморфноядерных лейкоцитов к стенке эндотелия, их миграции в межклеточный матрикс [24-26]. Известно, что селектины практически не экспрессируются на мембране неактивированных клеток. При активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, которая происходит при определённых условиях (изменении скорости тока крови, водородного показателя и температуры, нарушении структуры клеток, воздействии биологически активных молекул) их экспрессия повышается [22, 27]

Е-селектин (E-sel) — экспрессируется клетками эндотелия при его повреждении, и при низкоактивном длительном неспецифическом воспалении, способствуя привлечению лейкоцитов (хемотаксис) [24,28,29]. Е-селектин синтезируется на плазматической мембране эндотелиальных клеток через 4–6 ч после воздействия фактора некроза опухоли α, интерферона γ

и интерлейкина-1. Этот селектин принимает участие в инициации адгезии активированных лейкоцитов к эндотелиоцитам в зоне воспаления [22,30]. Максимальная концентрация селектина Е может сохраняться в течение 1–2 суток. При его дефиците снижаются медленный роллинг лейкоцитов и выраженность воспалительной реакции. Данная молекула участвует в адгезии

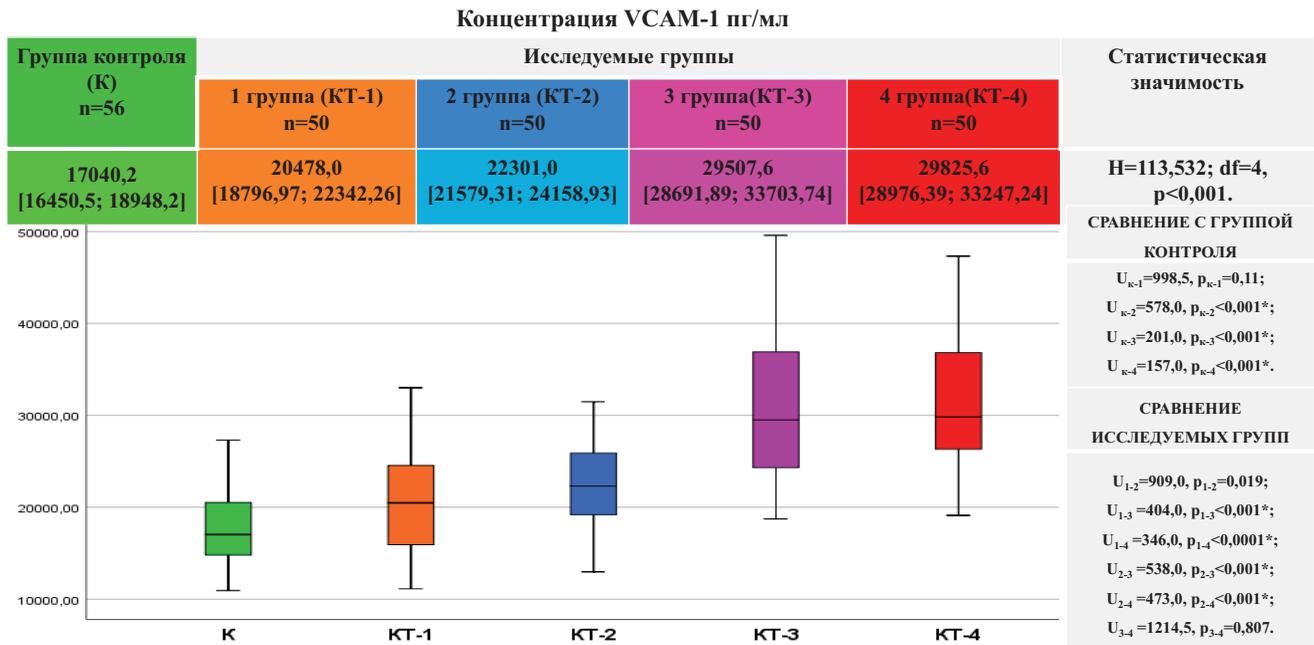


Рисунок 5. Концентрация молекул межклеточной адгезии VCAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 5. The concentration of VCAM-1 intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

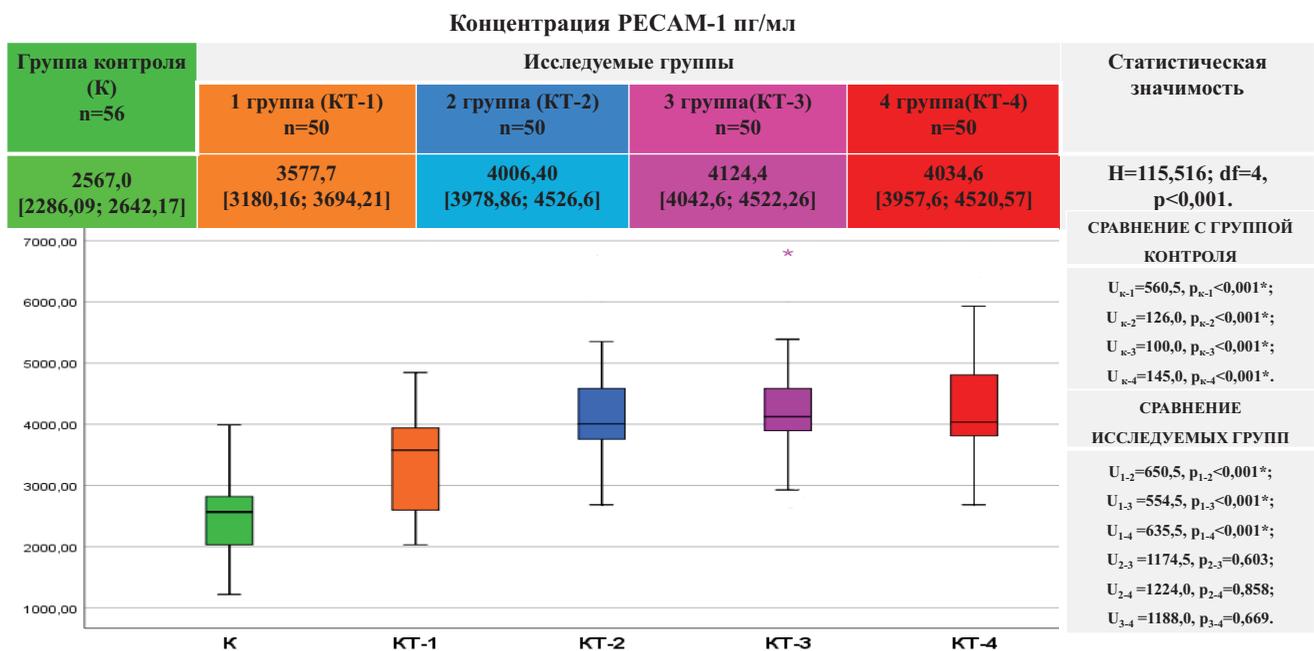


Рисунок 6. Концентрация молекул межклеточной адгезии PECAM-1 в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 6. The concentration of PECAM-1 intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

предшественников эндотелиальных клеток, что способствует миграции последних и формированию капилляров. Введение аденовирусного вектора E-селектина ускоряет образование капилляров и снижает выраженность некроза, вызванного ишемией. Таким образом, гиперэкспрессия E-селектина подтверждает его участие в адгезии предшественников эндотелиоцитов и неоангиогенезе [22, 31, 32].

P-селектин (P-sel) находится в α-гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах-тельцах Вейбеля–Палладе эндотелиальных клеток, участвует в первичном взаимодействии полиморфноядерных нейтрофилов и эндотелиоцитов, в частности в фокусе воспаления. Доказано, что, действуя совместно с цитокинами, он способен регулировать синтез интегринов. Максимальное его содержание возникает через 5–10 мин после активации клеток, и в течение получаса/часа P-селектин отделяется от поверхности клеток [22, 33]. По данным G.V. Chaitanya и соавт., регуляция экспрессии селектина P может осуществляться под влиянием оксида азота [34,35]. Кроме того, экспрессия данного селектина на поверхности эндотелиоцитов увеличивается под влиянием гипоксии и снижается на фоне гипогликемии [36].

L-селектин (L-sel) участвует в процессах миграции лейкоцитов к воспалённым тканям, повышенный уровень лигандов L-селектина инициируют его экспрессию. Важная роль L-селектина заключается в адгезии циркулирующих лейкоцитов к лейкоцитам, прикреплённым к стенке кровеносного сосуда, известной как вторичное связывание. Данный селектин непрерывно продуцируется на лейкоцитах и быстро освобождает поверхность клетки после её активации. Благодаря ему осуществляется адгезия лейкоцитов к клеткам лимфатических узлов и активированному эндотелию [37, 38].

При изучении E-селектина у пациентов после коронавирусной инфекции было выявлено повышение концентрации у исследуемых групп в сравнении с контрольной. При сравнении 1 группы (КТ-1) с группой контроля– в 1,5 [2,4; 4,4] раза (p =0,007), 2 группы (КТ-2) — в 1,9 [1,7; 4,8] раз (p <0,001), 3 группы (КТ-3) — в 1,8 [1,5; 3,2] раз (p <0,001), 4 группы (КТ-4) — в 1,7 [1,6; 2,6] раз (p <0,001) (рис. 7).

Анализ концентрации P-селектина имел сходные данные, обнаружено повышение его содержания у пациентов с перенесенной COVID-19 инфекцией в сравнении с контролем. В 1-й группе (КТ-1) — в 1,1 [1,1; 1,9] раза (p =0,002), во 2-й группе (КТ-2) — в 1,7 [1,4; 2,5] раза (p <0,001), в 3-й группе (КТ-3) — в 1,8 [1,5; 2,5] раза (p <0,001), в 4-й группе (КТ-4) — в 1,9 [1,6; 2,8] раза (p <0,001). Также было обнаружено значительное превышение концентрации P-селектина у пациентов с поражением легких — КТ-2,3,4 по сравнению с пациентами с уровнем поражения легких КТ-1. При сравнении КТ-2 и КТ-1 в 1,5 [1,01; 1,8] раза (p =0,008), КТ-1 и КТ-3 в 1,6 [1,02; 1,8] раза (p =0,002), КТ-4 и КТ-1 в 1,7 [1,1; 1,9] раза (p <0,001) (рис. 8).

Исследование содержания L-селектина в нашем исследовании также выявило его повышение у исследуемых групп в сравнении с контролем. В 1-й группе — повышение в 1,4 [1,3; 1,7] раза (p <0,001), во 2-й группе в 1,2 [1,1; 1,4] раза (p <0,001), в 3-й группе в 1,2 [1,1; 1,5] раза (p <0,001), в 4-й группе в 1,2 [1,4; 1,1] раза (p =0,001). Выявлено превышение концентрации L-селектина у пациентов с поражением легких — КТ-1 по сравнению с пациентами с уровнем поражения легких КТ-2,3,4. При сравнении КТ-1 и КТ-2 в 1,1 [1,02; 1,4] раза (p =0,001), КТ-1 и КТ-3 в 1,1 [1,01; 1,3] раза (p =0,004), КТ-1 и КТ-4 в 1,1 [1,4; 1,05] раза (p =0,002) (рис. 9).

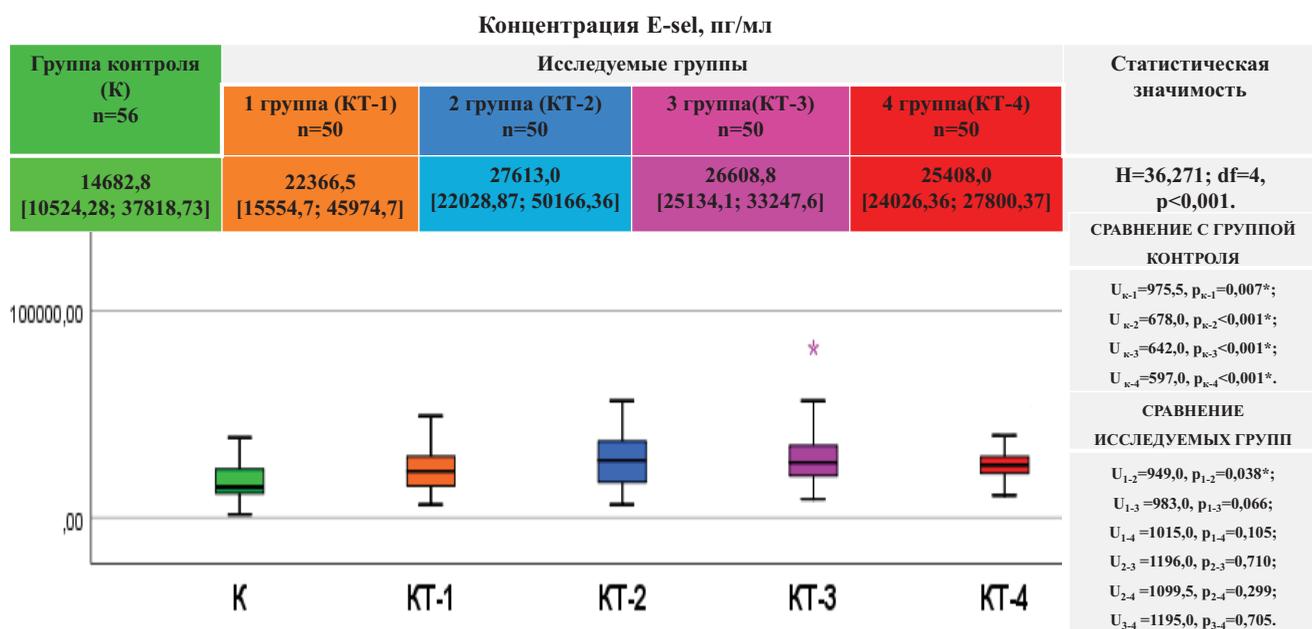


Рисунок 7. Концентрация молекул межклеточной адгезии E-селектина в крови у пациентов исследуемых групп
 Примечание: см. рисунок 1
Figure 7. The concentration of intercellular adhesion molecules of E-selectin in the blood of patients in the studied groups
 Note: see figure 1

Белок EPCAM — трансмембранный гликопротеин I типа, играет важную роль в клеточной адгезии, экспрессируется в основном в толстом и тонком кишечнике, поджелудочной железе. Его межклеточное связывание обеспечивается за счёт внеклеточного домена этого белка, однако межклеточные контакты, опосредуемые EPCAM, являются относительно слабыми. EPCAM негативно влияет на кадгерин-опосредованное клеточное

взаимодействие, ослабляя ассоциацию кадгерин-катенинового комплекса в цитоскелете. Повышение экспрессии EPCAM снижает уровень альфа-катенина. Активная пролиферация в эпителиальной ткани сопровождается увеличением синтеза EPCAM, в то время как клеточная дифференцировка эпителиальных клеток — его снижением [39, 40]. Данная молекула имеет онкогенный потенциал: может усиливать действие белков

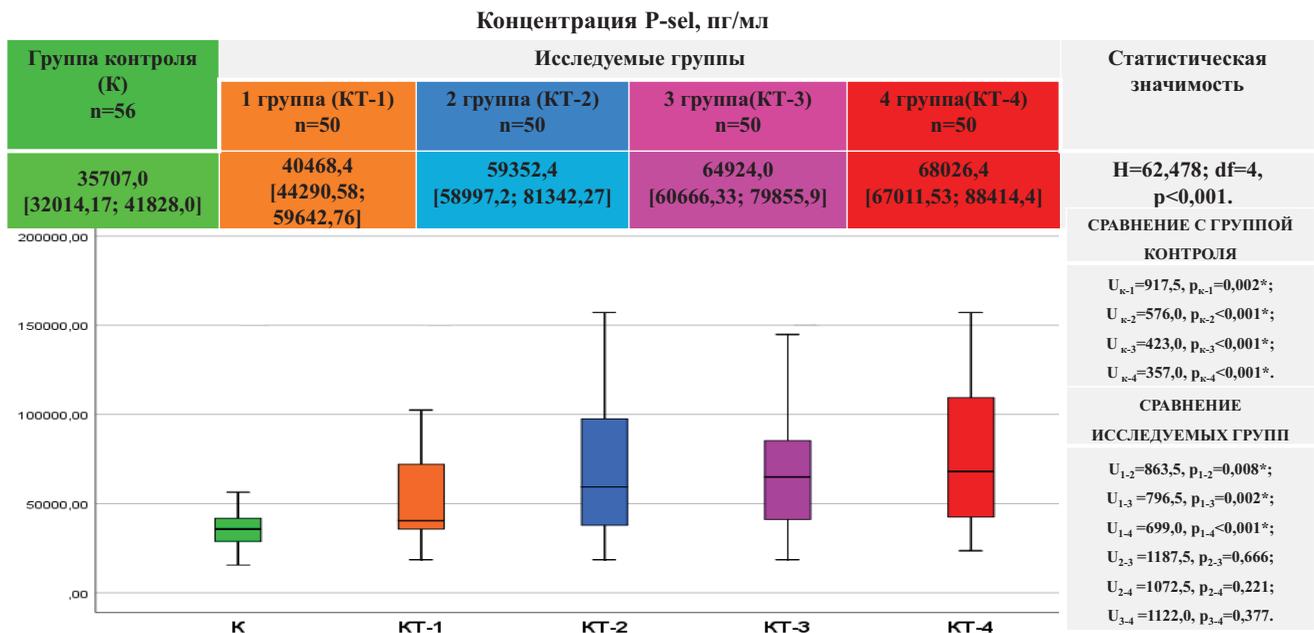


Рисунок 8. Концентрация молекул межклеточной адгезии P-селектина в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 8. The concentration of intercellular adhesion molecules of P-selectin in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

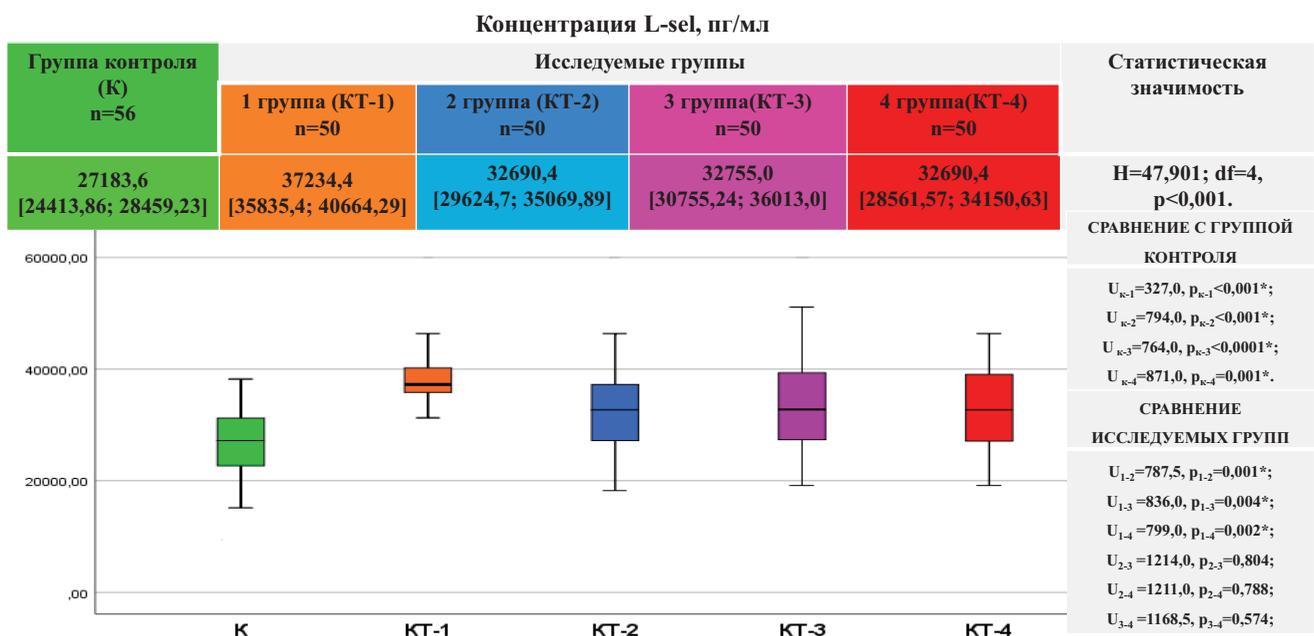


Рисунок 9. Концентрация молекул межклеточной адгезии L-селектина в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 9. The concentration of L-selectin intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the studied groups

Note: see figure 1

c-тус, e-fabr, циклинов А и Е и за счет специфической экспрессии исключительно в эпителии и опухолях эпителиального происхождения может служить маркером определенных типов рака [40].

При изучении EPCAM выявлено её повышенное содержание у пациентов с поражения легких КТ-1, в сравнении с контролем — в 1,6 [1,2; 2] раза ($p < 0,001$). Были выявлены различия между исследуемыми группами: с нетяжелым поражением легких (КТ-1) и тяжелым поражением (КТ-3,4) на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, Концентрация EPCAM была выше при сравнении КТ-1 и КТ-3 в 1,5 [1,01; 1,8] раза ($p = 0,007$), при сравнении КТ-1 и КТ-4 в 1,4 [1,03; 1,9] раза ($p = 0,005$) (рис. 10).

В представленных на сегодняшний день литературных источниках имеются данные о том, что при COVID-19 инфекции повышается уровень растворимых молекул клеточной адгезии, в частности ICAM-1 [41]. В ретроспективном исследовании больных с COVID-19 из Китая было показано, что уровень sICAM-1 увеличивался в крови по мере повышения тяжести заболевания. В фазе выздоровления этот показатель нормализовался [42]. У больных с COVID-19 и циррозом печени повышенный уровень ICAM-1 в плазме служит независимым предиктором смертности [43]. При анализе концентрации MMA — ICAM-1 в крови выздоравливающих больных COVID-19 в интервале от 2 до 33 недель после постановки диагноза, было обнаружено что, уровни ICAM-1 сохранялись низкими через 2 недели после выявления COVID-19 и увеличивались в 6 раз через 5 недель с последующей их нормализацией [42]. Схожие данные имеются при изучении содержания молекул ICAM-1 у пациентов с COVID-19 инфекцией через 2 недели и 5 недель после постановки

диагноза — COVID-19: через 5 недель произошло увеличение ICAM-1 в 6 раз, по сравнению с первоначальными данными [42,43].

В нашем исследовании определение концентрации MMA в плазме крови осуществлялось через 1 месяц после выписки пациентов из моностационара и полученные данные схожи с данными других авторов, которые изучали содержание молекул эндотелиальной дисфункции в различные временные периоды после перенесенной COVID-19 инфекции.

По результатам проведенного исследования был проведен бинарный логистический анализ для оценки влияния (определения независимых факторов прогноза) изученных параметров на вероятность развития фиброза легких после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких. Для создания модели использовался метод логистической регрессии с последовательным исключением наименее значимых факторов. Путем отбора методом исключения были оставлены факторы, обладающие наибольшей достоверностью, среди них молекулы межклеточной адгезии. Данная модель была преобразована в калькулятор, который можно будет использовать в практическом здравоохранении, подробнее информация будет отражена в следующих публикациях.

Выводы. Таким образом, после перенесенной коронавирусной инфекции, осложненной поражением легких, в крови наблюдается повышение концентрации молекул межклеточной адгезии — представителей всех суперсемейств. Увеличение уровней молекул межклеточной адгезии у исследуемых пациентов отражает наличие эндотелиоза и коррелирует с тяжестью поражения легочной ткани, в том числе и в период реконвалесценции.

Концентрация EPCAM, пг/мл

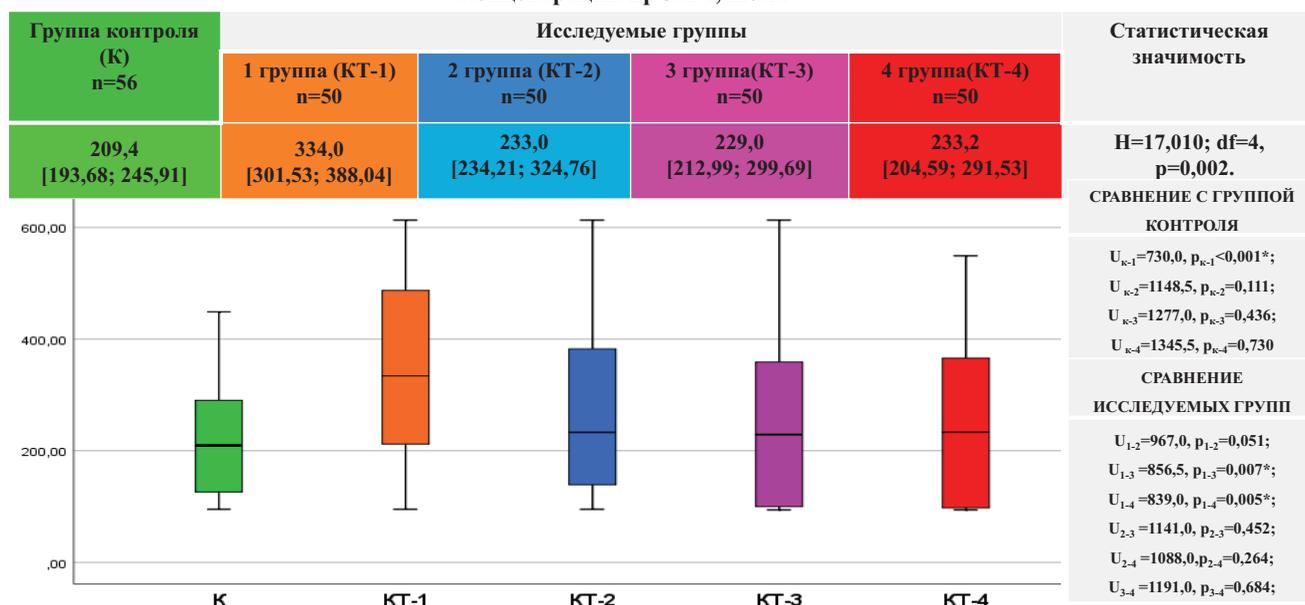


Рисунок 10. Концентрация молекул межклеточной адгезии EPCAM в крови у пациентов исследуемых групп

Примечание: см. рисунок 1

Figure 10. The concentration of EPCAM intercellular adhesion molecules in the blood of patients in the study groups

Note: see figure 1

Вклад авторов:

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

Караченова А.М.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Романова Е.Н.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Authors' contributions:

All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Karachenova A.M.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, analysis of literature on the research topic, scientific editing, significant contribution to research work

Romanova E.N.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, analysis of literature on the research topic, scientific editing, approval of the final text of the article, significant contribution to research work

Список литературы/References:

1. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2018; 2:21-25. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.21-25. Moskalets O.V. Molecules of cellular adhesion icam-1 and vcam-1 in infectious pathology. Pacific Medical Journal. 2018; 2:21-25. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.2.21-25. [In Russian].
2. Nat Pernick. CD Markers. 2014 [Electronic resource]. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/stains.html>. (date of the application: 15.10.2024).
3. Sands B.E. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol. 2007;42(1):16-25. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
4. Петрищева Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014; (3):5-15. doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15. Petrishchev N.N., Vasina L.V. Disorders of adhesive activity as a form of endothelial dysfunction. Translational Medicine. 2014; (3):5-15. doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-3-5-15. [In Russian].
5. National Library of Medicine. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/epcam/>. (date of the application: 15.10.2024).
6. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М., Логосфера, 2022; 143 с. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). M, Logosphere. 2022; 143 p. [In Russian].
7. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42736765_39471871. (дата обращения: 15.10.2024). Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the spss software package. Transbaikalian medical bulletin. 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42736765_39471871. (date of the application: 15.10.2024).
8. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. Virulence. 2013; 4(6):556-563. doi: 10.4161/viru.26143.
9. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. Compr. Physiol. 2016; 6(2):945-973. doi: 10.1002/cphy.c150020.
10. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики. Газета «Новости медицины и фармации». 2008; 13-14:249-250. Cherniy V.I. Immune disorders in critical conditions: diagnostic features. The newspaper "News of medicine and pharmacy". 2008; 13-14:249-250. [In Russian].
11. Новиков В.В., Караулов А.В. «Шторм» растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19. Иммунология. 2022; 43(4):458-467. doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>. Novikov V.V., Karaulov A.V. «Storm» of soluble differentiation molecules in COVID-19. Immunologiya. 2022; 43(4):458-467. doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467>. [In Russian].
12. Романова Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы [диссертация, док. мед. наук]. «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. 2014. Romanova E.N. Pneumonia in patients with influenza A/H1N1/09: clinical and pathogenetic patterns and outcomes [dissertation, Doctor of Medical Sciences]. Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014. [In Russian].
13. Павленко В.В., Амирханова Л.З., Катаганова Г.А. и др. Растворимые молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и I-Селектин) при язвенном колите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite> (дата обращения: 15.10.2024). Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Kataganova G.A. et al. Soluble adhesion molecules (icam-1, icam-2 and I-selectin) at ulcerative colitis. 2012. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimye-molekuly-adgezii-icam-1-icam-2-i-l-selektin-pri-yazvennom-kolite>. (date of the application: 15.10.2024). [In Russian].
14. Lyck R, Enzmann G. The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues. Curr Opin Hematol. 2015; 22(1):53-9. doi: 10.1097/MOH.000000000000103.
15. Sokolovskaya A, Korneeva E, Zaichenko D et al. Changes in the Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule 3, the Induction of Apoptosis, and the Inhibition of Cell-Cycle Progression of Human Multidrug-Resistant Jurkat/A4 Cells Exposed to a Random Positioning Machine. Int J Mol Sci. 2020; 28:21(3):855. doi: 10.3390/ijms21030855.
16. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. Virulence. 2013; 4(6):556-563. doi: 10.4161/viru.26143.
17. Van Acker HH, Capsomidis A, Smits EL et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? Front Immunol. 2017; 24(8):892. doi: 10.3389/fimmu.2017.00892.
18. Kong D.H., Kim Y.K., Kim M.R. et al. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. Int J Mol Sci. 2018; 2:19(4):1057. doi: 10.3390/ijms19041057.
19. Jones SC, Banks RE, Haidar A et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. Gut. 1995; 36(5):724-730. doi: 10.1136/gut.36.5.724.
20. Villar J., Muros M., Cabrera-Benitez N.E. et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury. Crit Care. 2014; 3:18(2). doi: 10.1186/cc13754.
21. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: Master controllers of the circulatory system. Compr. Physiol. 2016; 6(2):945-973. doi: 10.1002/cphy.c150020.

22. Калинин Р.Е., Короткова Н.В., Сучков И.А. и др. Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022; 103(4):617–627. doi: 10.17816/KMJ2022-617. Kalinin R.E., Korotkova N.V., Suchkov I.A. et al. Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal.* 2022; 103(4):617–627. doi: 10.17816/KMJ2022-617. [In Russian].
23. Wayne Smith C. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2): 375–379. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
24. Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019; 15(6):892–899. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-8. Zhito A.V., Iusupova A.O., Privalova E.V. et al. Markers of Endothelial Dysfunction: E-selectin, Endothelin-1 and von Willebrand Factor in Patients with Coronary Heart Disease, Including in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019; 15(6):892–899. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899. [In Russian].
25. Murohara T., Buerke M., Lefer A. Polymorphonuclear leucocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:1509–19. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1509.
26. De Mayer G., Herman A. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; 49:325–342. doi: 10.1016/s0033-0620(97)80031-x.
27. Goshchynsky V, Migenko B, Riabokon S. Pathophysiological and pathomorphological aspects of relapse of varicose veins after endovascular laser vein coagulation. *Wiad Lek.* 2020; 73(11):2468–2475. doi: 10.36740/WLek 202011124.
28. Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R., et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013; 109(Suppl 1): S1e34. doi: 10.1017/S0007114512005119.
29. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 170:191–203. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00097-2.
30. Huang RB, Eniola-Adefeso O. Shear stress modulation of IL-1 β -induced E-selectin expression in human endothelial cells. *PLoS One.* 2012; 7(2):31874. doi: 10.1371/journal.pone.0031874.
31. Nishiwaki Y, Yoshida M, Iwaguro H. et al. Endothelial E-selectin potentiates neovascularization via endothelial progenitor cell-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(3):512–518. doi: 10.1161/01.ATV.0000254812.23238.2b.
32. Jutila MA, Watts G, Walcheck B et al. Characterization of a functionally important and evolutionarily well-conserved epitope mapped to the short consensus repeats of E-selectin and L-selectin. *J Exp Med.* 1992; 175(6):1565–1573. doi: 10.1084/jem.175.6.1565.
33. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood.* 1996; 88(9):3259–3287. doi: 10.1182/blood.V88.9.3259.bloodjournal8893259.
34. Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond).* 2012; 9:28. doi: 10.1186/1476-9255-9-28.
35. Chaitanya GV, Cromer W, Wells S. et al. Metabolic modulation of cytokine-induced brain endothelial adhesion molecule expression. *Microcirculation.* 2012; 19(2):155–165. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00141.x.
36. Collins R.G., Velji R., Guevara N.V. et al. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med.* 2000; 191(1):189–194. doi: 10.1084/jem.191.1.189.
37. Siddiqui K, George TP, Mujammami M, et al. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1072288.
38. Jutila MA, Watts G, Walcheck B, et al. Characterization of a functionally important and evolutionarily well-conserved epitope mapped to the short consensus repeats of E-selectin and L-selectin. *J Exp Med.* 1992; 175(6):1565–1573. doi: 10.1084/jem.175.6.1565.
39. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М, БИНОМ. 2008; 240 с. Belockij S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Cell mobilization and clinical effects. M, BINOMIAL. 2008; 240 p. [In Russian].
40. Потякина К.Е. Ген EPCAM. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/EPCAM>. (дата обращения: 24.10.2024). Potyagina K.E. The EPCAM gene. The GENOCARD is a genetic encyclopedia. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/EPCAM>. (date of the application: 24.10.2024). [In Russian].
41. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Norowitz Y.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) levels in convalescent COVID-19 serum: a case report. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2021 [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686518/>. (date of the application: 24.10.2024).
42. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J. Infect. Dis.* 2020; 222:894–8. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa349>.
43. Kaur S., Hussain S., Kolhe K. et al. Elevated plasma ICAM1 levels predict 28-day mortality in cirrhotic patients with COVID-19 or bacterial sepsis. *JHEP Rep.* 2021; 3(4):100303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021>.

Информация об авторах

Караченова Анастасия Михайловна  — ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России), Чита, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1704-490X>.

Романова Елена Николаевна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России), Чита, e-mail: elena-r-chita@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1448-3069>.

Information about the authors

Karachenova Anastasia Mikhailovna  — assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of medical rehabilitation at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1704-490X>.

Romanova Elena Nikolaevna — doctor of Medical Sciences, associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy with a course of Medical Rehabilitation at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, e-mail: elena-r-chita@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1448-3069>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205

УДК 616.833-006.38.03

EDN: HJYYBD

**Р.Н. Мустафин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Clinical Characteristics of Neurofibromatosis Type 1 in the Republic of Bashkortostan

Резюме

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — это наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3164 населения в мире. Болезнь характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями в виде множественных кожных и подкожных опухолей, плексиформных нейрофибром, скелетных аномалий, когнитивных расстройств и различных осложнений. **Цель исследования.** Определение частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и ее динамики, клинических особенностей НФ1 для совершенствования организационных и лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пациентам с НФ1. **Материал и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных НФ1 в Республике Башкортостан и сравнительный анализ с данными за 2009 и 2021 годы. **Результаты.** В Республике Башкортостан зарегистрировано 544 больных НФ1 из 433 семей в возрасте от 1 до 85 лет (средний возраст 30 лет и 7 месяцев), частота встречаемости составила 1:7407 человек. Характерные для НФ1 пигментные пятна определены у всех пациентов, кожные и подкожные нейрофибромы у 58 %, плексиформные нейрофибромы — у 7 %, сколиоз — у 17,4 %. Трудности в обучении выявлены у 14 %, эпилепсия — у 3,7 %, гидроцефалия — у 4 %, глиомы зрительных нервов — у 6 %, опухоли головного мозга — у 4 % больных. **Обсуждение.** Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан с мировыми данными показал достоверно более редкое выявление нейрофибром, узелков Лиша, глиом зрительных нервов, нарушений интеллекта и психологических расстройств. Количество пациентов с НФ1 в республике увеличилось в 2,3 раза за 15 лет и на 35 % за последние 3 года. Более того, 4 больных с плексиформными нейрофибромами получают ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы, показавший свою эффективность. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о повышении количества зарегистрированных случаев НФ1 за последние годы и необходимости мультидисциплинарного подхода в исследовании пациентов в связи с достоверно низкой частотой регистрации характерных симптомов болезни.

Ключевые слова: ген *NF1*, диагностика, лечение, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, опухоли, частота встречаемости.

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

Соответствие принципам этики

Все пациенты подписывали информационное согласие. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета (протокол № 5 от 7 декабря 2009 года)

Статья получена 29.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 06.02.2025 г.

Принята к публикации 13.03.2025 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 199-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD

Abstract

Relevance. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome occurring with a frequency of 1:3164 of the world's population. The disease is characterized by severe clinical manifestations such as multiple cutaneous and subcutaneous tumors, plexiform neurofibromas, skeletal abnormalities, cognitive disorders and various complications. **The aim of the study.** To determine the frequency of NF1 in the Republic of Bashkortostan and its dynamics, clinical features of NF1 to improve organizational and therapeutic and diagnostic approaches in providing medical care to patients with NF1.

Material and methods. A clinical and epidemiological study of NF1 patients in the Republic of Bashkortostan and a comparative analysis with data for 2009 and 2021 were conducted. **Results.** In the Republic of Bashkortostan, 544 patients with NF1 from 433 families aged 1 to 85 years (average age 30 years and 7 months) were registered, the incidence rate is 1:7407 people. Pigment spots were identified in all patients, cutaneous and subcutaneous neurofibromas in 58 %, plexiform neurofibromas in 7 %, scoliosis in 17.4 %. Learning difficulties were identified in 14 %, epilepsy in 3.7 %, hydrocephalus in 4 %, optic nerve gliomas in 6 %, and brain tumors in 4 % of NF1 patients from the republic. **Discussion.** A comparative analysis of the characteristics of NF1 in patients from the Republic of Bashkortostan with global data showed a significantly rarer detection of neurofibromas, Lisch nodules, optic nerve gliomas, intellectual disabilities and psychological disorders. The number of patients with NF1 in the republic has increased by 2.3 times in 15 years and by 35 % in the last 3 years. Moreover, 4 patients with plexiform neurofibromas are receiving a mitogen-activated protein kinase inhibitor, which has proven its effectiveness. **Conclusion.** The obtained results indicate an increase in the number of registered cases of NF1 in recent years, but the need for a multidisciplinary approach in the study of patients due to the reliably low frequency of registration of characteristic symptoms of the disease.

Keywords: *NF1 gene, diagnosis, treatment, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, tumors, incidence.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

All patients signed an informed consent. The study protocol was approved at a meeting of the Local Ethics Committee (protocol No. 5 dated December 7, 2009)

Article received on 29.11.2024

Reviewer approved 06.02.2025

Accepted for publication on 13.03.2025

For citation: Mustafin R.N. Clinical Characteristics of Neurofibromatosis Type 1 in the Republic of Bashkortostan. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 199-205. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD

ГТФ — гуанозинтрифосфат, НФ1 — нейрофиброматоз 1-го типа, РБ — Республика Башкортостан, CALM — café-au-lait macules, GCP — Good Clinical Practice, GRD — GAP-related domain, MPNST — malignant peripheral nerves sheath tumor, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, NIH — National Institutes of Health. RB — the Republic of Bashkortostan

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — один из наиболее распространенных наследственных опухолевых синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся в мире в среднем с частотой 1 на 3164 населения (варьирует в разных странах от 1:2132 до 1:4712) [1]. Болезнь обусловлена гетерозиготными мутациями в гене-супрессоре опухолей *NF1*, который кодирует нейрофибромин, ГТФ (гуанозинтрифосфат) аз-активирующий белок, состоящий из 2818 аминокислот и содержащий домен, негативно регулирующий активность протоонкогенов Ras, названный GRD (GAP-related domain) [2]. Около половины случаев НФ1 являются спорадическими вследствие вновь возникших мутаций в половых клетках родителей (80 % — в сперматозоидах) [3].

НФ1 проявляется развитием характерных пигментных пятен цвета кофе-с-молоком (CALM — café-au-lait macules) диаметром более 5 мм в допубертате и более 15 мм в постпубертате — 99 %) или веснушек в паховой и подмышечной областях, гамартом радужной оболочки глаз (узловков Лиша), кожных и подкожных нейрофибром, глиом зрительных нервов и плексиформных нейрофибром, а также типичных костных аномалий (дисплазия клиновидной кости, истончение кортикального слоя и/или псевдоратроз длинных трубчатых костей). При обнаружении 2 и более из этих признаков, согласно критериям Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health — NIH), диагноз НФ1 устанавливается клинически. При наличии подтвержденного случая НФ1 у кровных родственников, достаточно 1 признака болезни [4]. НФ1 характеризуется полной пенетрантностью, поэтому молекулярно-генетическая

верификация не является обязательной и диагноз устанавливается при соответствии описанным критериям в 90 % случаев в возрасте до 7 лет, в 100 % случаев — до 19 лет [3].

Согласно данным мировой научной литературы, CALM определяются у 96,5 % пациентов с НФ1, веснушчатость подмышечных и паховых областей — у 90 %. Кожные и/или подкожные нейрофибромы определяются более чем у 99 %, гамартмы радужной оболочки глаз — у 70 %, плексиформные нейрофибромы — у половины больных НФ1 [4]. Частота встречаемости глиом зрительных нервов при данном заболевании составляет 27 %, опухолей головного мозга — у 10 %, гидроцефалии — у 7,7 % [5]. Злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) являются крайне редкими и агрессивными типами неоплазм в общей популяции, но у больных НФ1 определяются в 13 % случаев. Обычно данные опухоли возникают в результате перерождения уже существующих плексиформных нейрофибром [6].

Когнитивные нарушения у больных НФ1 диффузные и заметны на протяжении всей жизни [3]. Согласно проведенным мета-анализам, судорожный синдром определяется у 8,1 % больных НФ1 (из них генерализованные тонико-клонические припадки у 16,8 %, фокальные припадки — у 54,2 %; на фоне 1-2 противосудорожных препаратов отсутствие судорог определено у 68,5 %; медиана возраста — от 3,5 до 12 лет) [7]. Нарушения интеллекта, приводящие к трудности в обучении, определяются в 40 % случаев НФ1, среднее значение IQ составляет 85-90. Расстройства аутистического спектра определяются у 25 % — 30 % больных НФ1, синдром дефицита внимания и гиперактивности у 40 % [3].

Для пациентов НФ1 характерно поражение опорно-двигательной системы. Согласно проведенному мета-анализу, приблизительно у 26,6% пациентов с НФ1 определяется сколиоз. Как правило, он развивается в раннем детстве, наиболее часто поражая грудной отдел позвоночника. Не было выявлено достоверной корреляции между сколиозом и генотипом НФ1. С точки зрения эффективности и безопасности лучшие результаты показали спондилодез и техника растущих стержней в лечении сколиоза у больных с НФ1 [8]. В среднем у 5% больных НФ1 в мире определяется псевдоартроз [4], у 24% — низкий рост [9]. Представляет интерес описание особенностей клинической картины НФ1 у больных из Республики Башкортостан и сравнение полученных данных с результатами научных публикаций и мета-анализов различных стран, а также данных за предыдущие периоды данного региона. Благодаря проведенному анализу можно определить необходимые направления для улучшения оказания медицинской помощи пациентам.

Цель исследования

Определение частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и ее динамики, клинических особенностей НФ1 со сравнением полученных результатов с мировыми данными для совершенствования организационных и лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи пациентам с НФ1.

Материалы и методы

Проведен анализ данных о пациентах с НФ1 из Республики Башкортостан (РБ), состоящих на учете у врача генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» с установленным диагнозом НФ1. Все исследования велись с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствуют стандартам GCP (Good Clinical Practice). Исследованы особенности клинических проявлений НФ1 у больных из РБ и сравнение полученных данных с общемировыми, а также с опубликованными результатами исследований пациентов из РБ за 2009 и 2021 годы. Для качественных бинарных данных проводили статистическую обработку с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2x2 с вычислением статистик связи (критерий Пирсона χ^2) с поправкой Йэйтса на непрерывность, разработанной В.П. Леоновым, а также анализа четырехпольных таблиц сопряженности на сайте <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>.

Результаты

В Республике Башкортостан зарегистрировано 544 больных НФ1 из 433 семей в возрасте от 1 до 85 лет (средний возраст 30 лет и 7 месяцев), что составляет 1:7407 человек с неравномерным распределением по районам (рис. 1). Хотя данные показатели более чем в 2 раза отличаются от общемировых (1 на 3164 населения [1]), в сравнении с данными по республике за

2009 (238 больных НФ1 из 192 семей: частота 1:17000 [10]) количество состоящих на учете больных НФ1 увеличилось в 2,3 раза, что свидетельствует о повышении обращаемости пациентов на прием к врачу-генетику. За последние 3 года, по сравнению с данными за 2021 год (401 человек из 321 семей: частота 1:10103 [11]) количество зарегистрированных случаев НФ1 повысилось на 35% (рис. 2).

Выявлено 299 sporadических (55%) и 45% семейных случаев НФ1 в РБ, соотношение мужчин к женщинам составляет приблизительно 1:1 (52% женщин и 48% мужчин), что соответствует данным мировой статистики [3] и результатам предыдущих исследований НФ1 в РБ [10, 11]. Пигментные пятна определены у всех больных НФ1, у 314 пациентов (58%) были обнаружены кожные или подкожные нейрофибромы, что ниже, чем в среднем по миру (99%) [4]. Такая разница может быть объяснена тем, что у 42% пациентов, для которых не описаны видимые кожные или подкожные нейрофибромы диагноз НФ1 был установлен на основании семейного анамнеза (наличие НФ1 у одного из родителей). Кроме того, у некоторых пациентов определены CALM + плексиформные нейрофибромы или CALM + глиомы зрительных нервов без видимых кожных и подкожных нейрофибром, что также соответствует критериям, установленным NIH для диагностики НФ1.

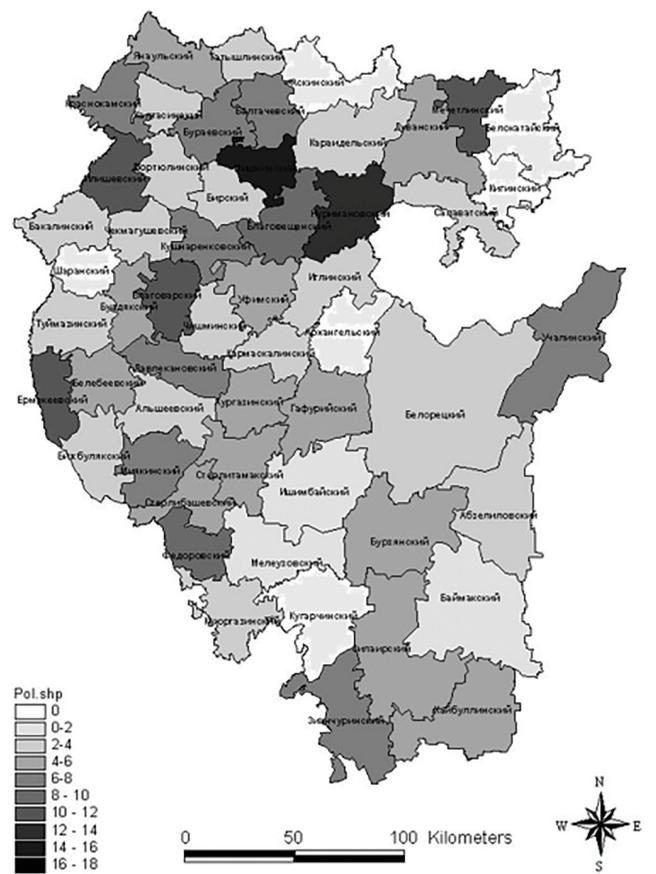


Рисунок 1. Карта распределения пациентов с НФ1 в Республике Башкортостан
Figure 1. Distribution map of patients with NF1 in the Republic of Bashkortostan

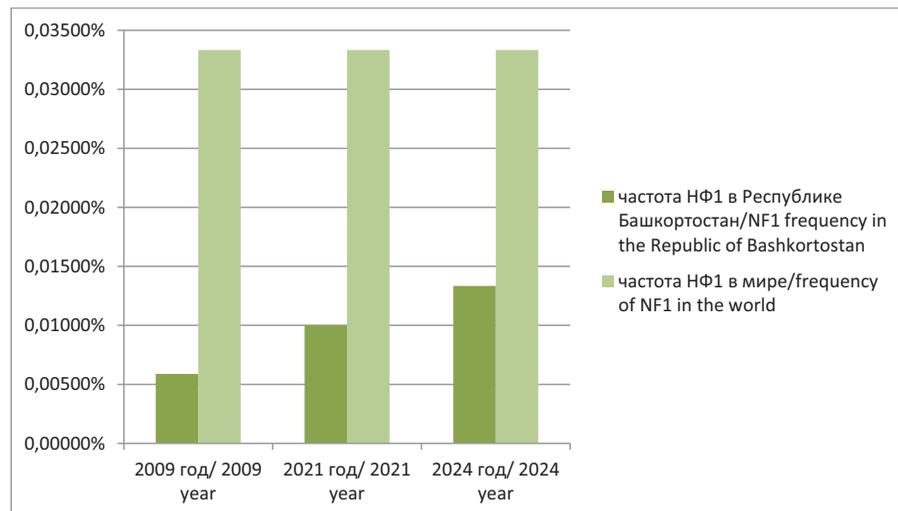
**Рисунок 2.**

Схема динамики увеличения частоты встречаемости НФ1 в Республике Башкортостан и в мире

Figure 2.

Scheme of the dynamics of the increase in the frequency of occurrence of NF1 in the Republic of Bashkortostan and in the world

Из них у 112 человек определены очаговые нейрофибромы, тогда как у большинства (64%) — множественные нейрофибромы. Хотя в мире MPNST встречаются у 13% больных НФ1 [6], среди всех 544 больных НФ1 из РБ не описано ни одного случая данного типа новообразования. Трудности в обучении определены у 78 больных из РБ (14%), что также отличается от результатов исследований в других странах (40%) [3].

У части пациентов с НФ1 из РБ определено поражение головного мозга, вызывающее у 20 (3,7%) от всех больных НФ1 эпилепсию, у 23 (4,23%) — гидроцефалию, у 22 (4%) выявлены кисты головного мозга, у 21 (3,86%) — опухоли головного мозга, у 34 (6,25%) — глиомы зрительных нервов. Узелки Лиша описаны лишь у 5 пациентов (1%). Сколиоз определен у 95 больных НФ1 (17,4%), низкий рост — у 75 (13,8%), псевдоартроз костей голени — у 15 (3%).

Плексиформные нейрофибромы описаны лишь у 38 (7%) пациентов с НФ1 из РБ. Из них в настоящее время проводится таргетная терапия доказавшим свою эффективность ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (селуметинибом [12]) по программе «Круг добра» 4 пациентам. Среди них мальчик 10 лет (наследование НФ1 от матери, селуметиниб по 30 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой лица, мальчик 6 лет (наследование НФ1 от отца, селуметиниб по 30 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой ротоглотки, девочка 12 лет (наследование НФ1 от матери, селуметиниб по 50 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой гортаноглотки, мальчик 6 лет (спорадический случай, селуметиниб по 20 мг в сутки) с плексиформной нейрофибромой надключичной области и средостения. На фоне проводимой терапии у всех 4 больных НФ1 детей в динамике в среднем за 1 год наблюдается улучшение — уменьшение размеров плексиформных нейрофибром.

Обсуждение

Сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан (таблица 1) свидетельствует о статистически значимом более редком выявлении кожные и подкожных нейрофибром, узелков Лиша, плексиформных нейрофибром, глиом зрительных

нервов, низкого роста и нарушения интеллекта по сравнению с данными по миру [3-6, 9]. Полученные данные наиболее вероятно обусловлены отсутствием консультаций узких специалистов для описания и точного выявления соответствующей патологии. Анализ амбулаторных карт показал, что офтальмологом официально были осмотрены лишь 8 больных НФ1 из РБ, соответственно, процент выявления узелков Лиша на основании такого осмотра составил 63%, что также реже по сравнению с мировыми данными [4], но статистически незначимо ($\chi^2 = 808$; $p = 0,369$). Онкологами, согласно данным амбулаторных карт, осмотрены 168 (31%) пациентов с НФ1, главным образом при наличии тяжелых проявлений болезни, таких как зарегистрированные плексиформные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов, опухолей головного мозга в связи с необходимостью тактики ведения таких больных и назначения противоопухолевой терапии. Данные о консультациях хирургами, психиатрами и психологами в амбулаторных картах пациентов не приведены, что свидетельствует о необходимости включения таких обследований для больных НФ1. Для более достоверного выявления данных патологий необходим более тщательный осмотр пациентов, консультация офтальмолога с описанием характерных для НФ1 признаков, записи показателей роста и веса в амбулаторные карты, использования опросников для выявления нарушений интеллекта.

Также достоверно отличается отсутствие MPNST, расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания у пациентов с НФ1 из РБ. Это свидетельствует о необходимости проведения МРТ всего тела и консультаций онколога для выявления MPNST, консультаций психолога и психиатра для определения психологических расстройств. Частота встречаемости CALM, опухолей головного мозга, гидроцефалии, эпилепсии и скелетных аномалий соответствует данным других авторов [4, 5, 7, 8].

Сравнительный анализ зарегистрированных клинических проявлений НФ1 у больных из РБ в текущем году по сравнению с 2009 [10] и 2021 [11] годами не выявил достоверных изменений частоты встречаемости клинических признаков болезни. Для определения возможно влияния половых различий на частоту встречаемости

Таблица 1. Сравнительная характеристика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан с мировыми данными

Table 1. Comparative characteristics of neurofibromatosis type 1 features in patients from the Republic of Bashkortostan with world data

Клинические проявления Clinical features	Частота встречаемости у больных из РБ в % Frequency of occurrence in NF1-patients from RB in %	Частота встречаемости у больных в мире в % [автор] Frequency of occurrence in patients worldwide in % [author]	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1 χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
кожные и подкожные нейрофибромы cutaneous and subcutaneous neurofibromas	58 %	99 % [4]	$\chi^2 = 49,8; p < 0,001$
узелки Лиша Lisch nodules	1 %	70 % [4]	$\chi^2 = 103,9; p < 0,001$
плексиформные нейрофибромы plexiform neurofibromas	7 %	50 % [4]	$\chi^2 = 45,37; p < 0,001$
MPNST	0 %	13 % [6]	$\chi^2 = 13,9; p < 0,001$
глиомы зрительных нервов optic nerve gliomas	6,25 %	27 % [5]	$\chi^2 = 16,004; p < 0,001$
опухоль головного мозга brain tumor	3,86 %	10 % [5]	$\chi^2 = 2,765; p = 0,097$
гидроцефалия hydrocephalus	4,23 %	7,7 % [5]	$\chi^2 = 1,418; p = 0,234$
эпилепсия epilepsy	3,7 %	8,1 % [7]	$\chi^2 = 1,418; p = 0,234$
сколиоз scoliosis	17,4 %	26,6 % [8]	$\chi^2 = 2,914; p = 0,088$
низкий рост short stature	13,8 %	24 % [9]	$\chi^2 = 3,25; p = 0,072$
псевдоартроз pseudoarthrosis	3 %	5 % [4]	$\chi^2 = 0,521; p = 0,471$
трудности в обучении learning difficulties	14 %	40 % [3]	$\chi^2 = 27,022; p < 0,001$
расстройства аутистического спектра autism spectrum disorders	0 %	28 % [3]	$\chi^2 = 32,558; p < 0,001$
синдром дефицита внимания и гиперактивности attention deficit hyperactivity disorder	0 %	40 % [3]	$\chi^2 = 50; p < 0,001$

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у пациентов мужского и женского пола из Республики Башкортостан

Table 2. Comparative analysis of clinical manifestations of NF1 in male and female patients from the Republic of Bashkortostan

Клинические проявления Clinical features	Частота встречаемости у больных НФ1 мужчин из РБ, n=259 Frequency of occurrence in male NF1-patients with from RB, n=259	Частота встречаемости у больных НФ1 женщин из РБ, n=285 Frequency of occurrence in female NF1-patients with from RB, n=285	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1 χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
нейрофибромы neurofibromas	149 (58 %)	165 (58 %)	$\chi^2 = 0,007; p = 0,932$
узелки Лиша Lisch nodules	3 (1,16 %)	2 (0,7 %)	$\chi^2 = 0,311; p = 0,578$
плексиформные нейрофибромы plexiform neurofibromas	18 (7 %)	20 (7 %)	$\chi^2 = 0,001; p = 0,976$
глиомы зрительных нервов optic nerve gliomas	19 (7,34 %)	15 (5,3 %)	$\chi^2 = 0,995; p = 0,319$
опухоль головного мозга brain tumor	12 (4,6 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 0,796; p = 0,373$
гидроцефалия hydrocephalus	14 (5,4 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 1,693; p = 0,194$
эпилепсия epilepsy	11 (4,3 %)	9 (3,1 %)	$\chi^2 = 0,455; p = 0,501$
сколиоз scoliosis	47 (18,15 %)	48 (16,8 %)	$\chi^2 = 0,160; p = 0,689$
низкий рост short stature	27 (10,4 %)	48 (16,8 %)	$\chi^2 = 3,480; p = 0,063$
псевдоартроз pseudoarthrosis	4 (1,54 %)	11 (3,9 %)	$\chi^2 = 2,713; p = 0,100$
трудности в обучении learning difficulties	46 (17,7 %)	32 (11,23 %)	$\chi^2 = 4,714; p = 0,030$

симптомов НФ1 был проведен сравнительный анализ описания клинической картины заболевания у мужчин и женщин (таблица 2). Достоверные различия были определены только в отношении трудностей в обучении (у пациентов мужского пола статистически чаще).

Согласно проанализированным данным исследования больных НФ1 из РБ, сведения о наличии у них расстройств аутистического спектра, дефицита внимания и гиперактивности не представлены, хотя в мире частота данных состояний у больных составляет 30-60% и 25-30% соответственно [3]. Это свидетельствует о необходимости направлений на консультации к психологам, неврологам и психиатрам пациентов с НФ1 для своевременного выявления и лечения неврологических и психических расстройств. Это тем более актуально, поскольку множественные нейрофибромы на теле пациентов (у 64% исследованных нами больных НФ1) наносят им психическую травму [3] (рис. 3). В амбулаторных картах пациентов с НФ1 из РБ не представлено данных о наличии у пациентов психологических расстройств, таких как депрессия, тревога и дистресс, однако, исходя из данных научной литературы, данные состояния являются часто встречающимися у больных НФ1. Например, клинически значимая депрессия определяется у 19%, а тревожные расстройства — у 15% пациентов с НФ1 [13]. Их выявление и лечение с использованием консультаций психолога позволит значительно повысить качество жизни пациентов. С учетом использования нового метода терапии плексиформных нейрофибром — ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы (селуметиниба) актуально более широкое внедрение данного препарата, поскольку плексиформные нейрофибромы были определены у 38 больных НФ1 из РБ. Показанием для назначения

селуметиниба в настоящее время является документально зарегистрированная плексиформная нейрофиброма, а условием — подтвержденный на генетическом уровне диагноз НФ1 (выявленная гетерозиготная мутация в гене *NF1*) [14]. Критериями эффективности препарата является уменьшение размеров опухоли, что, согласно проведенному мета-анализу [12] определено в 75,3%. При этом большинство нежелательных побочных реакций селуметиниба были легкими, наиболее часто поражая желудочно-кишечный тракт (диарея и рвота) [12].

Заключение

Нами проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных НФ1 из Республики Башкортостан. В результате была определена распространенность болезни, которая составила 1:7407, что значительно реже, чем в среднем по миру (1:3164), однако достоверно больше по сравнению с предыдущими периодами. Соотношение больных НФ1 мужчин к женщинам составило 1:1, спорадические случаи составили 55%. Клиническая характеристика больных НФ1 из Республики Башкортостан с данными по миру свидетельствует о сопоставимой частоте встречаемости у них нейрофибром, опухолей головного мозга, гидроцефалии, эпилепсии, сколиоза и псевдоартроза. Определено статистически значимо более редкое выявление плексиформных нейрофибром, глиом зрительных нервов, низкого роста и снижения интеллекта у больных НФ1 из Республики Башкортостан. Выявлено относительно сходная частота встречаемости клинических признаков болезни у мужчин и женщин с достоверно более частыми трудностями в обучении у мужчин.



Рисунок 3. Пациент из РБ с множественными кожными и подкожными нейрофибромами (фото автора сделано с согласия пациента и его родственников).

Figure 3. A patient from the Republic of Bashkortostan with multiple cutaneous and subcutaneous neurofibromas (the author's photo was taken with the consent of the patient and his relatives).

Анализ обследования пациентов Республики Башкортостан свидетельствует о необходимости их направлений на МРТ всего тела для своевременного выявления плексиформных нейрофибром, поскольку данные опухоли являются показаниями для назначения терапии ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы. Поскольку основанием для постановки диагноза НФ1 являются принятые НИН клинические критерии, необходим мультидисциплинарный подход в диагностике болезни. Кроме того, консультации узких специалистов могут стать основанием для более точного установления диагноза НФ1 в связи с наличием различных заболеваний со сходной клиникой [15]. Так, консультация офтальмолога позволит определить узелки Лиша, наличие которых описано лишь у 1% больных НФ1 из РБ. Консультации нейрохирурга позволят определить тактику лечения гидроцефалии, опухолей и кист головного мозга. Направление к ортопеду детей с НФ1 даст возможность ранней диагностики скелетных аномалий и их коррекции. Иссечение множества накожных и подкожных нейрофибром возможно при направлении в хирургические отделения стационаров, особенно имеющих в своем распоряжении хирургический лазер [14]. Для обнаружения и лечения расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, когнитивного дефицита и дистресса вследствие наличия множества психотравмирующих опухолей рекомендовано направление пациентов на консультации психолога и психиатра. Перечисленные меры позволят значительно улучшить качество диагностики и лечения больных НФ1 и повысить качество их жизни.

Список литературы/ References:

1. Lee T.J., Chopra M., Kim R.H. et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2023; 18(1): 292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
2. Chai P., Luo Y., Zhou C. et al. Clinical characteristics and mutation Spectrum of NF1 in 12 Chinese families with orbital/periorbital plexiform Neurofibromatosis type 1. *BMC Med. Genet.* 2019; 20(1): 158. doi: 10.1186/s12881-019-0877-9.
3. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C. et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022; 188(8): 2277-2292. doi: 10.1002/ajmg.a.62773.
4. Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103:1035–54. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
5. Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev.* 2019; 41(8): 678–90. doi: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.
6. Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type I (NF1): a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.
7. Wu F., Ji X., Shen M. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2024; 208: 107476. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107476.

8. Wang D., Zhang B.H., Wen X. et al. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2024; 33(7): 2646-2665. doi: 10.1007/s00586-024-08194-w.
9. Virdis R., Street M.E., Bandello M.A. et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16 (2): 289–92.
10. Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-эпидемиологическое исследование нейрофиброматоза 1 типа в Республике Башкортостан. *Якутский медицинский журнал.* 2009; 2(26): 23–25. Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Clinical and epidemiological study of neurofibromatosis type 1 in the Republic of Bashkortostan. *Yakut Medical Journal.* 2009; 2(26): 23-25 [in Russian].
11. Мустафин Р.Н., Валиев Р.Р., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ особенностей нейрофиброматоза 1 типа в Республике Башкортостан. *Гены и клетки.* 2021; 16(3): 16-21. Mustafin R.N., Valiev R.R., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Analysis of the features of neurofibromatosis type 1 in the republic of Bashkortostan. *Genes and Cells.* 2021; 16(3): 16-21 [in Russian]. doi: 10.23868/202110007.
12. Han Y, Li B, Yu X, Liu J, Zhao W, Zhang D, Zhang J. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024 May;271(5):2379-2389. doi: 10.1007/s00415-024-12301-8.
13. Doser K., Andersen E.W., Kenborg L. et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study. *Am J Med Genet A.* 2020; 182(7): 1704-1715. doi: 10.1002/ajmg.a.61627.
14. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(3):119-124. Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(3):119-124 [in Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124.
15. Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. *Архив внутренней медицины.* 2022. Т. 12. № 2 (64). С. 93-103. Mustafin R.N. Clinical Masks of Neurofibromatosis Type 1. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(2): 93-103 [in Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103.

Информация об авторах

Мустафин Рустам Наилевич  — к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), Уфа, e-mail: ruj179@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

Information about the authors

Rustam N. Mustafin  — PhD, associate professor of the department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation [Ufa, e-mail: ruj179@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>].

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-206-215

УДК [616.379-008.64:616.13/.16-004]-07

EDN: OAAVYL



Инасс Шалтоут¹, Мэри Уади¹, Мазен Аattia¹,
Ая Кхафаги², Сара А. Хассан¹

¹— Медицинский факультет Каирского университета, Каир, Египет

²— Студенческая больница Каирского университета, Каир, Египет

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОРАЖЕНИЕМ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Inass Shaltout¹, Mary Wadie¹, Mazen Attia¹,
Aya Khafagy², Sarah A. Hassan¹

¹— Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

²— Students' Hospital, Cairo University, Cairo, Egypt

Correlation Between Microvascular and Macrovascular Affection in Type 2 Diabetes Mellitus

Резюме

Цель работы: изучить возможную взаимосвязь между макрососудистыми заболеваниями, особенно атеросклерозом, и нарушениями микроциркуляции у пациентов с СД2, а также оценить взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и поражением мелких и крупных сосудов. **Пациенты и методы:** В исследовании приняло участие 150 пациентов: 100 пациентов с СД2 и контрольная группа из 50 участников. Все участники прошли сбор анамнеза и клиническое обследование, а также сдали кровь на биохимический анализ, включая определение уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы натощак (FPG), постпрандиального уровня глюкозы через 2 часа (2h-PC), триглицеридов (TG), общего холестерина (TC), ЛПВП и ЛПНП. Видео-капилляроскопию ногтевого ложа (NVC) проводили с целью оценить морфологию капилляров ногтевого ложа, диаметр артерий и вен, изменения длины капилляров и размер петли, наличие или отсутствие капиллярного кровотока, кровоподтеков, рубцевания, дефектных и крупных капилляров. Для оценки таких изменений использовали полуколичественную шкалу (0–3). Все участники прошли дуплексное исследование сонной артерии для измерения толщины слоя интима-медиа в общей сонной артерии (ТИМ). **Результаты.** Пациенты с СД2 имели существенно большее значение ТИМ по сравнению с контрольной группой. Отмечались более частые случаи отклонений в морфологии капилляров, кровоотечений, рубцевания и дефектов капилляров. Модифицированный балл NVC у пациентов с СД2 составил >1 по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с СД2 наблюдались более высокие показатели частоты кровоподтеков, разветвлений, пересечений и штопоровидных капилляров, большие петли и укорочение капилляров. Зарегистрировано значительное увеличение значений ТИМ слева и справа в группе участников с СД, а модифицированный балл NVC составил >1. **Заключение.** Отмечена тесная связь между атеросклерозом и нарушением микроциркуляции. Видео-капилляроскопию можно использовать для оценки нарушений микроциркуляции до обнаружения атеросклероза по результатам дуплексного исследования сонной артерии.

Ключевые слова: диабет, видео-капилляроскопия ногтевого ложа, дуплексное исследование сонной артерии, атеросклероз, микроциркуляция

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

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (медицинский факультет, Каирский университет (Египет) — Протокол № 132701-2019). Все участники предоставили согласие на участие в исследовании.

Ограничения исследования

Рекомендуется проводить исследование в большей группе для лучшего понимания и корреляции с ретинопатией как микрососудистым осложнением. Кроме того, требуется последующее наблюдение для лучшей оценки взаимосвязи между микроциркуляторными изменениями и макрососудистыми осложнениями.

Статья получена 28.12.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.02.2025 г.

Принята к публикации 10.03.2025 г.

Для цитирования: Инасс Шалтоут, Мэри Уади, Мазен Аattia и др. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОРАЖЕНИЕМ МЕЛКИХ И КРУПНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 206-215. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-206-215. EDN: OAAVYL

Abstract

Aim of the work: to explore the possible relation between macrovascular disease especially atherosclerosis and microcirculation abnormalities in patients with T2DM and, to assess any relationship between blood glucose level, microvascular and macrovascular affection. **Patients and methods:** the study recruited 150 participants; 100 patients with T2DM and 50 controls. All participants underwent history taking, clinical examination, biochemistry testing including HBA1c, FPG, 2h-PG, TG, TC, HDL, and LDL. Nailfold video capillaroscopy (NVC) was performed to evaluate morphology of the nailfold capillaries, arterial and venous limb diameter, alteration in Capillary length and loop diameter, presence or absence of capillary hemorrhage, extravasation, scarring, scanty and large capillaries. To score these alterations, a semi-quantitative rating scale (0–3) was used. Carotid duplex was done to all participants to measure the intima media thickness in the common carotid artery (CIMT). **Results:** Subjects with T2DM showed significantly increased CIMT when compared with controls. There were a significantly higher frequencies of abnormal capillary morphology, hemorrhage, scarring and scanty capillaries, Modified NVC score >1 in T2DM. In comparison to the control group, they also exhibited noticeably greater rates of extravasation, branching, crossed, and corkscrew-shaped capillaries, larger loops, and decreased capillary length. There was significantly higher left and right CIMT in the group of diabetics with Modified NVC score >1. **Conclusion:** A significant relationship was found between atherosclerosis and microcirculation abnormalities. Videocapillaroscopy could be used to assess microcirculatory abnormalities before detection of atherosclerosis by carotid duplex.

Key words: diabetes, nailfold videocapillaroscopy, carotid duplex, atherosclerosis, microcirculation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the institutional ethics committee (Faculty of Medicine, Cairo University (Egypt) Protocol No. 132701-2019). All participants provided consent to participate in the study.

Limitations

A larger study group is advised for better understanding and correlation with retinopathy as a microvascular complication, also follow up is needed for better assessment of the relation of microcirculatory changes and macrovascular complications.

Article received on 28.12.2024

Reviewer approved 10.02.2025

Accepted for publication on 10.03.2025

For citation: Inass Shaltout, Mary Wadie, Mazen Attia et al. Correlation Between Microvascular and Macrovascular Affection in Type 2 Diabetes Mellitus. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 206-215. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-206-215. EDN: OAAVYL

ADA: American Diabetes Association, ASE: American Society of Echocardiography, BMI: Body mass index, CIMT: Carotid intima media thickness, DPP4i: dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, EDV: End Diastolic Velocity, ESC: European Society of Cardiology, FBG: Fasting blood glucose, HBA1c: Hemoglobin A1c, HDL: High density lipoprotein, 2h-PG: 2-hour postprandial blood glucose, HTN: Hypertension, ICA: Internal carotid artery, LDL: Low density lipoprotein, Lt: Left, NVC: Nailfold videocapillaroscopy, OGTT: Oral glucose tolerance test, PSV: Peak Systolic Velocity, RBS: Random blood sugar, RI: Resistive index, Rt: Right, T2DM: Type 2 Diabetes mellitus, SD: Standard deviation, TC: Total cholesterol, TG: Triglycerides, WC: Waist circumference

СД2 — сахарный диабет 2-го типа, HBA1c — гликированный гемоглобин, FPG — глюкоза плазмы натощак, 2h-PG — постприандиальный уровень глюкозы через 2 часа, TG — триглицериды, TC — общий холестерин, NVC — видео-капилляроскопия ногтевого ложа, ТИМ — толщина интима-медиа, ADA — Американская ассоциация диабетологов, ПСС — пиковая систолическая скорость, КДС — конечная диастолическая скорость,

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — это метаболическое расстройство, влияющее на качество жизни и являющееся бременем для общества, поскольку заболевание сопровождается рядом осложнений, преимущественно сосудистых [1].

От одной трети до половины пациентов, страдающих диабетом, сталкиваются с сосудистыми осложнениями, которые можно отнести к поражению мелких или крупных сосудов. Такие осложнения вызывают повреждение и нарушение работы различных органов [2].

Гипергликемия — основная причина микрососудистых и макрососудистых повреждений. Считаются, что оба типа сосудистых осложнений взаимосвязаны, однако, взаимосвязь между поражением мелких сосудов, крупных сосудов и хронической гипергликемией неясна [3].

Болезнь артерий, или атеросклероз, представляет собой образование жировых бляшек на внутренней стенке сосудов. Болезнь развивается годами. Сосудистые изменения при атеросклерозе связаны как с макрососудистыми, так и микрососудистыми осложнениями диабета. Для определения толщины интима-медиа (ТИМ), неинвазивного маркера субклинического атеросклероза, используется ультразвуковое исследование в В-режиме. Ряд исследований показал связь между ТИМ и атеросклерозом [4].

Цель работы заключалась в том, чтобы изучить возможную взаимосвязь между переменными макрососудистых заболеваний и нарушениями микроциркуляции у пациентов с СД2. Кроме того, предполагалось также оценить взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и поражением мелких и крупных сосудов.

Пациенты и методы

В исследование включено 150 пациентов из амбулаторного отделения по лечению СД в университетской клинике Kasr Alainy. Пациентов поделили на две группы, схожие по возрасту и полу: контрольная группа, в которую вошло 50 здоровых волонтеров, и группа СД2 из 100 пациентов с СД 2-го типа, диагностированным по критериям Американской ассоциации диабетологов (ADA) не менее одного года назад.

Группу пациентов с СД2 поделили на две подгруппы в зависимости от показателей гликемического контроля: группа с HbA1c <7 и группа с HbA1c >7, чтобы изучить взаимосвязь между гликемическим контролем и микроциркуляторными изменениями.

Кроме того, группу пациентов с СД2 поделили на подгруппу пациентов с дислипидемией и подгруппу пациентов без дислипидемии, чтобы оценить роль дислипидемии в нарушении микроциркуляции.

Размер выборки рассчитывали с использованием ПО STATA 16.

Все пациенты прошли сбор анамнеза, тщательное клиническое обследование, биохимический анализ крови, включая следующие показатели: HbA1c (%), FPG (мг/дл), 2h-PG (мг/дл) TG (мг/дл), общий холестерин (ТС) (мг/дл), ЛПВП (мг/дл) и ЛПНП (мг/дл). Также проводили видео-капилляроскопию ногтевого ложа для обнаружения микрососудистых поражений и доплерографию сонной артерии для выявления макрососудистого поражения. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации 1964 г. с поправками. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения (медицинский факультет, Каирский университет (Египет) 2019 г.). Все участники предоставили согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст не младше 30 лет, диагноз сахарного диабета 2-го типа в течение не менее года согласно критериям Американской ассоциации диабетологов [5]: уровень глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл, постпрандиальный уровень глюкозы через 2 часа (2h-PG) ≥ 200 мг/дл в рамках перорального теста толерантности к глюкозе (75 г) или глюкоза не натощак ≥ 200 мг/дл и (или) HbA1c $\geq 6,5\%$.

Критерии исключения: признаки онкологического заболевания, заболевание печени в активной форме, беременность, активная инфекция, плохо контролируемое заболевание сердца, заболевания легких, курение в настоящем или прошлом, тяжелое нарушение функции почек, повреждение ногтевой складки в результате выполнения эстетических процедур или наличие лака на ногтях, а также симптомы коллагеноза сосудов.

Пациенты ранее не принимали гипотензивные или гиполипидемические препараты.

Видео-капилляроскопию ногтевого ложа проводили для каждого пациента. Оптический микроскоп подключали к цифровой камере и компьютеру.

Участник сидел неподвижно на стуле перед прибором. Ему (ей) разъясняли процедуру. Для повышения прозрачности на ногтевую складку наносили каплю иммерсионного масла.

На каждом полученном снимке оценивали следующие параметры: морфологию капилляров ногтевого ложа (норма: равномерное распределение капилляров (гребнеобразная структура), отклонение от нормы: разветвленные, штопоровидные и пересекающиеся капилляры), крупные капилляры (увеличение размера капилляров на 4–10 мкм, диаметр артерий и вен от 7 до 17 мкм и от 11 до 20,0 мкм соответственно, при этом ширина расширенного капилляра составляет не менее 90–150 мкм (0,90–0,150 мм), изменение диаметра петли капилляра (норма: 8–14 мкм, увеличенная петля: > 20 мкм), изменение нормальной длины капилляра (норма: 200–500 мкм) [6,7,8,9,10] и наличие или отсутствие капиллярного кровотока, кровоподтеков, рубцов и дефектных капилляров.

Согласно результатам ранее проводившегося исследования, использовали полуколичественную шкалу оценки таких изменений [6]: балл 0 соответствует отсутствию изменений, 1 — незначительным изменениям (< 4), 2 — некоторые изменения (4–6) и 3 — частым изменениям (> 6 изменений/линейный мм).

Мы разбили участников на 2 группы: измененное значение NVC > 1 — пациенты с нарушением рисунка по результатам капилляроскопии не менее чем с 4 аномальными параметрами (балл 2,3), измененный балл NVC ≤ 1 — лица с равномерным распределением гребнеобразных капилляров в форме шпильки, а также без различимых изменений (балл 0).

Участники с подозрительным рисунком по результатам капилляроскопии (балл 1) и минимум 3 аномальными параметрами (неспецифические морфологические отклонения) [6, 12–14].

Многочисленные научные исследования показали, что балл микроциркуляции выше единицы свидетельствует о тяжелом нарушении [6, 12, 13, 15].

Модифицированные показатели видео-капилляроскопии ногтевого ложа (NVC) подверглись количественной оценке с использованием балла NVC согласно ряду критериев.

В отчете Barchetta et al. стандарты оценки были модифицированы [6]. Затем все собранные данные были задокументированы и подвергнуты статистическому анализу.

Для проведения ультразвукового дуплексного сканирования использовали систему HD5000 (Philips Ultrasound, Ботелл, штат Вашингтон), оборудованную линейным датчиком 7,5 МГц для оценки максимальной толщины (ТИМ) и линейным датчиком 5 МГц для оценки резистивного индекса внутренней сонной артерии.

Пациент находился в положении лежа на кушетке. Измерение ТИМ проводили на общей сонной артерии за 2 см до бифуркации общей сонной артерии, также общую и внутреннюю сонную артерии оценивали на предмет наличия атеросклеротических бляшек. Пиковую систолическую скорость (ПСС) и конечную диастолическую скорость (КДС) рассчитывали для обеих сонных артерий [16].

Спектральный анализ позволяет оценить скорость кровотока. После введения зонда в артерию (на экране) появляется сигнал, свидетельствующий о скорости

кровотока. Присутствовал звуковой и визуальный сигнал. Скорость систолического и диастолического кровотока соответствовала пикам и спадам сигнала. Спектр k15] состоит из пиков и спадов [17].

Все бессимптомные взрослые или пациенты с гипертонией, у которых отмечается умеренный риск сердечно-сосудистых заболеваний, должны проходить измерение толщины слоя интима-медиа (ТИМ), который является показателем субклинического атеросклероза (бессимптомное органное поражение). Значения толщины слоя интима-медиа выше 75-го перцентиля (ASE) или 0,9 мм (ESC) считаются отклонением от нормы.

Два критерия из трех — аномальная толщина стенки (ТИМ >1,5 мм), аномальная форма (выпираание в отверстие, несовпадение с границей стенки прилегающей артерии) и аномальная текстура стенки (более яркий эхо-сигнал по сравнению с прилегающими границами) — использовали для определения присутствия или отсутствия бляшек [18].

Для статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, версия 22.0. Категориальные переменные выражались через частоты и проценты, а непрерывные данные указывались как среднее значение со стандартным отклонением. Для анализа категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера; для анализа непрерывных переменных использовали U-критерий Манна — Уитни или параметрический t-критерий Стьюдента с целью сравнить характеристики обеих групп.

Результаты

В этом исследовании приняли участие 100 пациентов с СД2, включая 88 женщин и 12 мужчин; средний возраст составил $52,4 \pm 8,8$ (соотношение женщин : мужчин составило 7 : 1). В контрольной группе было 5 мужчин и 45 женщин (соотношение женщин : мужчин составило 9 : 1, $p = 0,7$), а средний возраст ($54,1 \pm 20,3$) 50 участников контрольной группы варьировал от 33 до 70 лет ($p = 0,2$). Средняя продолжительность СД 2-го типа составила 8 лет ($8,5 \pm 7,1$ года). По сравнению с контрольной группой у пациентов с СД2 зарегистрированы существенно более высокие значения FPG, 2h-PG, HbA1c, TC, ЛПНП, TG и сниженный уровень ЛПВП. Измерение ТИМ продемонстрировало статистически значимую разницу между пациентами с СД2 и контрольной группой, показатели оказались выше (среднее значение $0,1 \pm 0,02$, p -значение 0,00) (табл. 1).

При сопоставлении группы больных СД2 и контрольной группы отмечено существенное увеличение количества случаев нарушения морфологии капилляров, рубцевания, капиллярного кровотечения и уменьшенного количества капилляров (p -значения <0,001, 0,001, 0,005 и 0,03 соответственно). Кроме того, в группе СД 2-го типа наблюдалась большая частота разветвленных капилляров, кровоподтеков, пересеченных и штопороподобных капилляров, уменьшения длины капилляров, увеличения размеров петель по сравнению с контрольной группой, однако эти изменения

не имели статистической значимости (p -значение 0,17, 0,553, 0,551, 0,551, 0,454, 0,719 соответственно). В группе СД2 у 19 % пациентов наблюдались рубцы в капиллярах, у 14 % — кровотечение, а у 10 % — уменьшение количества капилляров. В контрольной группе указанные явления отсутствовали, поэтому они не считаются нормой. В контрольной группе модифицированный балл $NVC \leq 1$ отмечался чаще по сравнению с группой СД2 (табл. 2, рис. 1).

Не отмечено видимой разницы в значениях ТИМ и NVC, морфологических различиях или статистической значимости между подгруппами $HbA1c \geq 7$ и $HbA1c < 7$ (пациенты с СД2), но отмечалось меньшее значение NVC в подгруппе $HbA1c \geq 7$ по сравнению с подгруппой $HbA1c < 7$ (пациенты с СД2). Кроме того, отмечено большее количество случаев рубцевания, капиллярных кровотечений, уменьшения количества капилляров, крупных капилляров, разветвленных капилляров, кровоподтеков и пересечений капилляров по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Участники с дислипидемией имели существенно более высокие значения FPG, 2h-PG и HbA1c по сравнению с пациентами без дислипидемии. Отмечалась значительно более высокая частота $HbA1c < 7$ у участников без дислипидемии по сравнению с участниками с дислипидемией, однако разница в показателях ТИМ в этих группах не являлась статистически значимой (табл. 4).

При сравнении группы больных диабетом 2 типа с модифицированным баллом $NVC \leq 1$ и группы больных с модифицированным баллом $NVC > 1$ показатели FPG, 2h-PG, HbA1c, TC и LDL показали статистически значимое увеличение, измерения Lt и Rt CIMT показали статистически значимое увеличение в группе больных диабетом с модифицированным баллом $NVC > 1$ (рис. 2).

Значение ТИМ слева имело статистически значимую прямую зависимость от возраста, концентрации общего холестерина и ЛПНП. Из таблицы 5 видно отсутствие статистически значимой корреляции между значениями ТИМ и NVC, однако наблюдалась статистически значимая прямая корреляция между значением ТИМ справа и возрастом.

Обсуждение

Атеросклероз у пациентов с сахарным диабетом — сложный процесс, вызванный сочетанием ряда факторов, а не только дислипидемией, при этом общий холестерин и ЛПНП являются наиболее значимыми параметрами, участвующими в поражении сосудов. Развитие атеросклероза коррелирует с увеличением возраста. Таким образом, процесс старения, приводящий к развитию атеросклероза, протекает в течение длительного периода времени.

В настоящем исследовании было обнаружено, что значения ТИМ справа и слева существенно выше у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой; это подтверждает гипотезу о преждевременном развитии атеросклероза у пациентов с диабетом, несмотря на наличие висцерального ожирения у пациентов из обеих групп.

Таблица 1. Клинические и биохимические характеристики, показатели измерения ТИМ в группе СД2 и контрольной группе

Table 1. Clinical and biochemical characteristics together with CIMT measurements of T2DM group and control group

Характеристика Characteristics	СД2 T2DM	Контроль Controls	Р-значе- ние P Value	Характеристика Characteristics	СД2 T2DM	Контроль Controls	Р-значе- ние P Value
	n = 100	n = 50			n = 100	n = 50	
Возраст (лет) Age (years)				Глюкоза натощак (мг/дл) FPG (mg/dL)			
Диапазон Range	33 — 70	33 — 70		Диапазон Range	65 — 359	61 — 114	
Среднее Mean ± SD	52.4 ± 8.8	54.1 ± 9.3	0.268	Среднее Mean ± SD	174.5 ± 60.9	85.5 ± 9.6	<0.001
Пол Gender				2-х часовая постпранди- альная глюкоза (мг/дл) 2h-PG (mg/dL)			
Мужской Male	12 (12%)	5 (10%)	0.716	Диапазон Range	110 — 649	90 — 161	
Женский Female	88 (88%)	45 (90%)		Среднее Mean ± SD	290.9 ± 99.4	120.4 ± 14.6	<0.001
ОТ WC (cm)				Гликированный гемоглобин (%) HbA1c (%)			
Диапазон Range	78 — 138	77 — 138		Диапазон Range	5.1 — 12.3	4.9 — 6.4	
Среднее Mean ± SD	108.5 ± 9.9	105.6 ± 12.1	0.112	Mean ± SD	8.7 ± 1.3	5.8 ± 0.5	<0.001
ИМТ BMI				ОХС (мг/дл) TC (mg/dL)			
Диапазон Range	21.3 — 55	22.9 — 52		Диапазон Range	102 — 493	112 — 199	
Среднее Mean ± SD	36.7 ± 6.8	35.2 ± 6.6	0.193	Среднее Mean ± SD	230.7 ± 70.6	159.9 ± 30.2	<0.001
Гипертония HTN	31 (31%)			ЛПВП HDL (mg/dL)			
Продолжительность болезни (лет) Duration of Disease (years)				Диапазон Range	26 — 69	40 — 60	
Диапазон Range	1 — 35			Среднее Mean ± SD	42.9 ± 9.9	51.4 ± 5.9	<0.001
Среднее Mean ± SD	8.5 ± 7.1			ЛПНП LDL (mg/dL)			
Лечение СД DM Treatment				Диапазон Range	20 — 423	20 — 129	
Инсулин Insulin	40 (40%)			Среднее Mean ± SD	140.9 ± 65.7	96.4 ± 22.4	<0.001
Пероральные гипогли- кемические препараты Oral hypoglycemic	37 (37%)			ТГ (мг/дл) TG (mg/dL)			
Производные суль- фонилмочевины Sulphonylureas	30			Диапазон Range	68 — 764	54 — 149	
иДПП-4 DPP4i	7			Среднее Mean ± SD	213.3 ± 130.1	99.2 ± 25.1	0.003
Инсулин+ перораль- ные гипогликемиче- ские препараты Insulin + oral hypogly- cemic	23 (23%)			ТИМ слева (см) Lt. CIMT (cm)			
Инсулин+ иДПП-4 Insulin+DPP4i	7			Диапазон Range	0.06 — 0.3	0.05 — 0.12	
Инсулин+ произво- дные сульфониломоче- вины Insulin+sulphonylureas	16			Среднее Mean ± SD	0.1 ± 0.03	0.08 ± 0.02	<0.001
				ТИМ справа Rt. CIMT (cm)			
				Диапазон Range	0.07 — 0.2	0.06 — 0.12	
				Среднее Mean ± SD	0.1 ± 0.02	0.08 ± 0.01	<0.001
				Атеросклероз Atherosclerosis	70 (70%)	16 (32%)	<0.001

Примечания. ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, DM — сахарный диабет, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интимо-медиального слоя сонной артерии.

Note. WC — Waist circumference, BMI — Body Mass Index, HTN — hypertension, DM — diabetic mellitus, FPG — Fast-post glucose, 2h-PG — Postprandial plasma glucose at two hours, TC — total cholesterol, HbA1c — haemoglobin A1c, HDL and LDL — High and Low density Lipoproteins, TG — Triglycerides, CIMT — The thickness of the carotid intima media, Rt — right, Lt — left, DPP4i — dipeptidyl peptidase 4 inhibitors

Это коррелирует с результатами, полученными Brohall G et al.: у пациентов с сахарным диабетом существенно более высокие показатели ТИМ по сравнению со здоровыми добровольцами [19].

В настоящем исследовании наблюдалось значительное нарушение морфологии капилляров у пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой: капиллярное кровотечение, рубцы и разветвление, пересеченные и штопороподобные капилляры, уменьшение количества капилляров и кровоподтеки. Кроме того, у участников с СД2 часто отмечалось уменьшение

длины капилляров и увеличение размера петель по сравнению с контрольной группой. Также участники контрольной группы имеют существенно большую частоту модифицированного NVC ≤ 1 по сравнению с пациентами с СД2, что свидетельствует о микросудистом поражении у пациентов с диабетом. Кроме того, мы выдвинули гипотезу о том, что три морфологические изменения (рубцы, уменьшение количества капилляров и капиллярное кровотечение) никогда не считаются нормой, поскольку они не встречались ни у одного участника из контрольной группы.

Это коррелирует с результатами, полученными Ro-Chi Hsu et al., о том, что в отличие от участников контрольной группы пациенты с предиабетом и СД2 имели большее число нарушений микроциркуляции и измененного балла NVC [20].

Таблица 2. Показатели видео-капилляроскопии в группе пациентов с СД и в контрольной группе
Table 2. NVC measurements of T2DM group and Control group

	СД2 группа T2DM group	Контрольная группа Control group	Р-значение P value
Артериальный конец (мкм) Arterial Limb (μm)			
Диапазон Range	4 — 13.9	4.1 — 16.1	
Среднее Mean \pm SD	9.67 \pm 2.72	9.04 \pm 2.54	0.186
Венозный конец (мкм) Venous Limb (μm)			
Диапазон Range	10.4 — 19.2	8.06 — 24	
Среднее Mean \pm SD	15.52 \pm 2.57	14.39 \pm 3.34	0.087
Капиллярная петля (мкм) Capillary Loop (μm)			
Диапазон Range	9.2 — 27.9	6 — 30.2	
Среднее Mean \pm SD	18.58 \pm 5.44	18.01 \pm 5.17	0.582
Длина капилляра (мкм) Capillary Length (μm)			
Диапазон Range	95.7 — 283.3	78.7 — 284.4	
Среднее Mean \pm SD	162.69 \pm 49.4	156.93 \pm 44.1	0.619

Таблица 3. Сравнение показателей ТИМ в подгруппах HbA1c < 7 и HbA1c \geq 7 у пациентов с СД2
Table 3. Comparison of CIMT and NVC measurements between the HbA1c < 7 and HbA1c \geq 7 groups in T2DM group

Показатель Characteristics	HbA1c < 7	HbA1c \geq 7	Р-значение P Value
	n = 15	n = 85	
ТИМ слева (см) Lt. CIMT (cm)			
Диапазон Range	0.07 — 0.13	0.06 — 0.3	
Среднее Mean \pm SD	0.1 \pm 0.02	0.1 \pm 0.03	0.224
ТИМ справа (см) Rt. CIMT (cm)			
Диапазон Range	0.08 — 0.13	0.07 — 0.2	
Среднее Mean \pm SD	0.09 \pm 0.03	0.1 \pm 0.02	0.517
Атеросклероз Atherosclerosis (%)	11 (73.3%)	59 (69.4%)	1.000

Примечания: HbA1c — гемоглобин A1c, ТИМ — толщина интимо-медиаляльного слоя сонной артерии
Note. HbA1c — hemoglobin A1c, CIMT — carotid intima media thickness, Rt — right, Lt — left

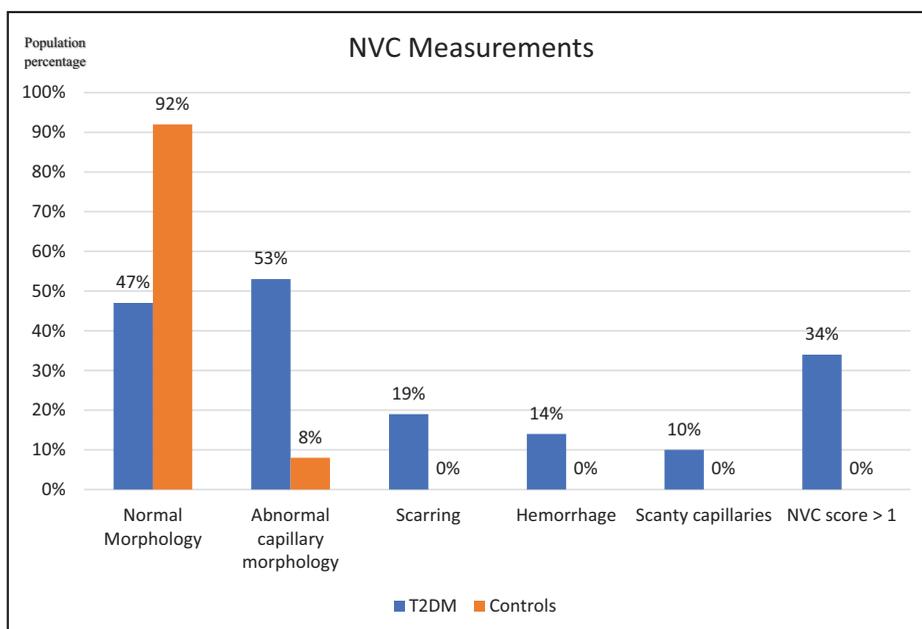


Рисунок 1. Показывает частоту измерений NVC в группе СД2 и контрольной группе
Figure 1. Shows frequency of NVC measurements in T2DM group and control group

Не отмечено существенной разницы в значениях ТИМ между пациентами с СД2 в зависимости от показателей HbA1c (HbA1c ≥7% и HbA1c <7%). Это может свидетельствовать о том, что процесс развития атеросклероза протекает постоянно и связан не только с контролем заболевания, но и может быть связан у пациентов с диабетом с другими параметрами, которые требуют дальнейшего изучения.

Mukai N et al. [21-25] отметили корреляцию между высокими значениями HbA1c и увеличением ТИМ. Тем не менее результаты HbA1c и ТИМ [25] не подтвердили значимую корреляцию в исследовании Du HW et al. с участием пациентов с сахарным диабетом.

Такое расхождение в результатах может быть вызвано другими факторами, которые влияют на развитие

атеросклероза, например, возраст, гиперлипидемия, продолжительность заболевания или даже генетические факторы. Размер выборки и методика ультразвукового исследования также могут играть некоторую роль. Например, в настоящем исследовании приняли участие 150 участников, а в исследовании Mukai N et al количество участников составило 2702. Может отличаться и определение толщины стенки сонной артерии: например, в настоящем исследовании максимальная ТИМ составляет >0,09 см, а в исследовании Mukai N et al — >1,0 мм [19]. Это может быть связано с уровнями FPG, 2h PP у пациентов в настоящем исследовании, заболевание которых не контролировалось, даже у тех, у кого уровень HbA1c составил <7%.

Таблица 4. Сравнение клинических и лабораторных показателей у пациентов группы СД2 с дислипидемией и без дислипидемии

Table 4. Comparison of clinical and biochemical characteristics between the dyslipidemic and non-dyslipidemic groups in T2DM group

Показатель Characteristics	Дислипидемия Dyslipidemic	Без дислипидемии Non-dyslipidemic	Р-значения P Value
	n = 91	n = 9	
Возраст (лет) Age (years)			
Диапазон Range	33 — 70	54 — 62	
Среднее Mean ± SD	51.9 ± 8.9	57.8 ± 3.6	0.029
Пол Gender			
Мужской Male	11 (12.1 %)	1 (11.1 %)	1.000
Женский Female	80 (87.9 %)	8 (88.9 %)	
ОТ (см) WC (cm)			
Диапазон Range	78 — 138	91 — 122	
Среднее Mean ± SD	108.5 ± 10.1	108.9 ± 8.8	0.838
ИМТ BMI			
Диапазон Range	21.3 — 55	28.3 — 51.2	
Среднее Mean ± SD	36.5 ± 6.7	39.2 ± 7.2	0.268
Гипертония HTN	28 (30.8 %)	3 (33.3 %)	1.000
Длительность заболевания (лет) Duration of Disease (years)			
Диапазон Range	1 — 35	1 — 20	
Среднее Mean ± SD	8.5 ± 7.1	9 ± 6.8	0.740
Лечение СД DM Treatment			
Инсулин Insulin	34 (37.4 %)	6 (66.7 %)	0.151
Пероральные гипогликемические препараты Oral hypoglycemic	35 (38.5 %)	2 (22.2 %)	0.478
Инсулин + Пероральные гипогликемические препараты Insulin + oral hypoglycemic	22 (24.2 %)	1 (11.1 %)	0.680

Показатель Characteristics	Дислипидемия Dyslipidemic	Без дислипидемии Non-dyslipidemic	Р-значения P Value
	n = 91	n = 9	
Глюкоза натощак (мг/дл) FPG (mg/dL)			
Диапазон Range	65 — 359	90 — 178	
Среднее Mean ± SD	178.7 ± 61.5	132.7 ± 34.5	0.019
2-х часовая постприанальная глюкоза (мг/дл) 2h-PG (mg/dL)			
Диапазон Range	110 — 649	140 — 290	
Среднее Mean ± SD	298.9 ± 99.3	210.2 ± 56.1	0.005
Гликированный гемоглобин (%) HbA1c (%)			
Диапазон Range	5.1 — 12.3	6.2 — 10.7	
Среднее Mean ± SD	8.8 ± 1.2	7.7 ± 1.6	0.038
Гликированный гемоглобин HbA1c			
< 7	10 (11 %)	5 (55.6 %)	0.003
≥ 7	81 (89 %)	4 (44.4 %)	
ТИМ слева (см) Lt. CIMT (cm)			
Диапазон Range	0.06 — 0.3	0.07 — 0.12	
Среднее Mean ± SD	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.02	0.513
ТИМ справа Rt. CIMT (cm)			
Диапазон Range	0.07 — 0.2	0.08 — 0.13	
Среднее Mean ± SD	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.815
Атеросклероз Atherosclerosis	64 (70.3 %)	6 (66.7 %)	1.000

Характеристики NVC пациентов с сахарным диабетом 2-го типа существенно не различались в группах в зависимости от HbA1c (HbA1c ≥ 7% и HbA1c <7%). Однако обнаружена большая частота модифицированного балла NVC >1 у пациентов с HbA1c ≥ 7%, а также рубцевание, капиллярное кровотечение, большие, разветвленные, пересеченные капилляры и кровоподтеки.

Тем не менее при проведении количественного и качественного анализа отклонений, обнаруженных по результатам видео-капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с СД2, и их классифицировании по модифицированному баллу NVC (NVC ≤1 и NVC >1) было обнаружено, что у участников с СД2 и модифицированным баллом NVC >1 регистрировались более высокие значения FPG, 2hr-PG и HbA1c.

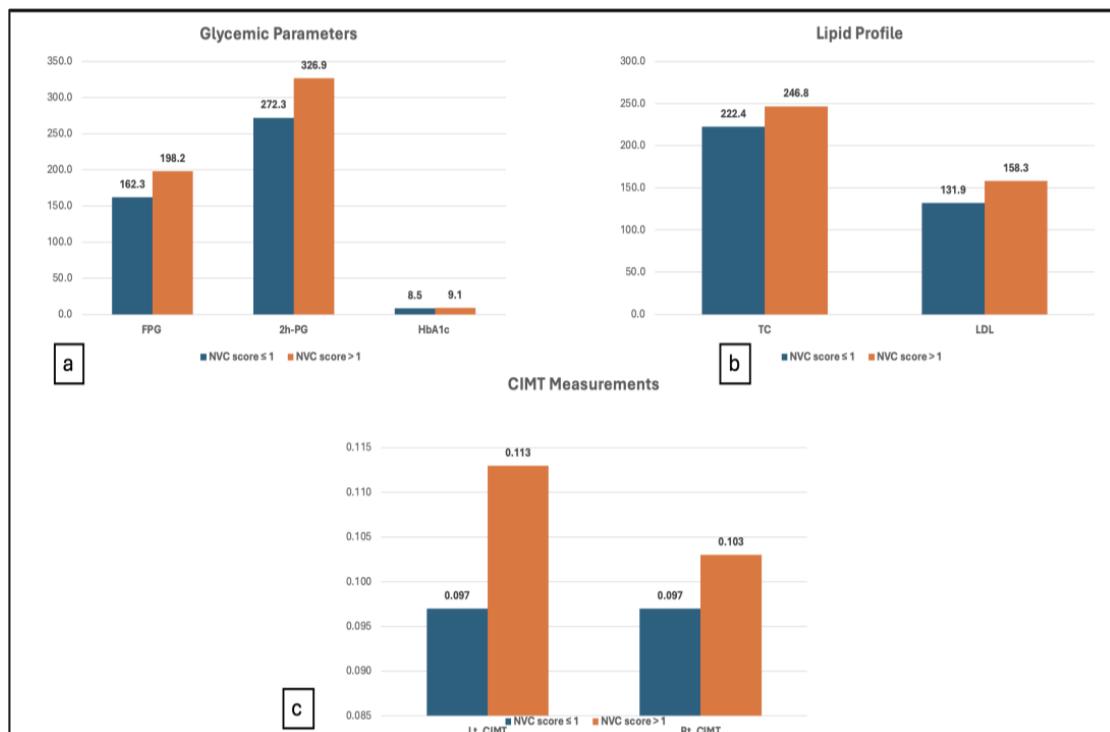


Рисунок 2. Сравнение между подгруппами с модифицированным показателем NVC ≤1 и модифицированным показателем NVC >1 у пациентов с СД2 по гликемическим параметрам (а), липидному профилю (б) и измерениям правой и левой ТКИМ (с)

Figure 2. Comparison between modified NVC score ≤ 1 and modified NVC >1 groups in T2DM patients as regards glycemic parameters (a), lipid profile (b) and right and left CIMT measurements (c)

Таблица 5. Корреляции между показателями ТИМ с клиническими и биохимическими характеристиками и измерениями NVC

Table 5. Correlations between CIMT measurements with clinical and biochemical characteristics and NVC measurements.

Показатель Characteristics		ТИМ слева Lt. CIMT	ТИМ справа Rt. CIMT	Показатель Characteristics		ТИМ слева Lt. CIMT	ТИМ справа Rt. CIMT
Возраст Age	R	0.302	0.286	ОХС TC	R	0.284	0.103
	p value	0.002	0.004		p value	0.004	0.309
ОТ W.C.	R	-0.053	0.120	ЛПВП HDL	R	0.029	-0.044
	p value	0.601	0.236		p value	0.776	0.665
ИМТ BMI	R	-0.102	0.036	ЛПНП LDL	R	0.253	0.077
	p value	0.314	0.719		p value	0.011	0.447
Длительность заболевания Duration of Disease	R	0.052	0.172	ТГ TG	R	-0.057	-0.043
	p value	0.610	0.086		p value	0.575	0.669
Глюкоза натощак FPG	R	-0.033	-0.051	Артериальный конец Arterial Limb	R	-0.175	-0.154
	p value	0.742	0.615		p value	0.081	0.127
2-часовая постпрандиальная глюкоза 2hr-PG	R	-0.018	0.051	Венозный конец Venous Limb	R	0.028ab	0.065
	p value	0.856	0.616		p value	0.779	0.521
Гликированный гемоглобин HbA1c	R	-0.019	0.006	Капиллярная петля Capillary Loop	R	-0.135	0.015
	p value	0.849	0.953		p value	0.181	0.882
				Длина капилляра Capillary Length	R	-0.018	0.094
					p value	0.862	0.350

Такие результаты позволяют предположить, что у пациентов с СД2 изменения в капиллярах ногтевой складки связаны с ненадлежащим контролем гликемии. На основании этого можно выдвинуть гипотезу о том, что тщательный контроль гликемии повлияет на микрососудистые изменения до того, как будут иметь место макрососудистые изменения. Первым нарушением является морфология капилляров, что может объяснить большее количество времени, требующегося на устранение макрососудистых изменений, чем микрососудистых осложнений. Для этого потребуется более продолжительный тщательный контроль сахара в крови. Данное обстоятельство может объяснить отсутствие различий в толщине слоя интима-медиа у пациентов с контролируемым и неконтролируемым заболеванием.

Согласно Po-Chi Hsu et al, у пациентов со значением HbA1c $\geq 7\%$ отмечался значительно более высокий балл NVC. У участников с HbA1c $\geq 7\%$ [21] регистрировалось значительно большее количество случаев уменьшения длины капилляров, отклонений в распределении капилляров, нарушений морфологии капилляров, увеличения размеров петли и нарушений течения.

В настоящем исследовании не было обнаружено заметной разницы в значениях ТИМ между пациентами с СД 2-го типа, классифицированными по нарушениям липидного профиля. Это подтверждает гипотезу о том, что атеросклероз у пациентов с диабетом вызывается не только дислипидемией, но также воспалением и гликированием на продвинутой стадии.

Однако было отмечено, что значение ТИМ слева имеет значимую прямую корреляцию с уровнями общего холестерина и ЛПНП. Такое наблюдение подтверждает, что процесс развития атеросклероза у пациентов с диабетом является сложным и зависит от сочетания ряда факторов, одним из которых является дислипидемия, а значения общего холестерина и ЛПНП играют важную роль. Защитного действия ЛПВП недостаточно для защиты пациентов с сахарным диабетом от атеросклероза, и контроль заболевания требует многопрофильного подхода.

Было обнаружено, что такие переменные как возраст, FPG, 2hr-PG и HbA1c, значительно выше у пациентов с дислипидемией, чем в группе участников без дислипидемии.

Возраст, продолжительность диабета, систолическое и диастолическое давление, общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП, FPG, постпрандиальный уровень глюкозы через 2 часа и HbA1c — факторы, которые, по данным Sunil et al., демонстрируют значимую прямую корреляцию с ТИМ, а холестерин ЛПВП имеет отрицательную корреляцию с ТИМ [26].

Тем не менее при классификации пациентов с СД2 в зависимости от модифицированного балла NVC (NVC ≤ 1 и NVC > 1) были обнаружены значительно более высокие уровни общего холестерина и ЛПНП в группе пациентов с модифицированным баллом NVC > 1 . Это говорит о том, что отклонения, обнаруженные по результатам видео-капилляроскопии ногтевого

ложа, связаны с дислипидемией (преимущественно отклонения в значениях общего холестерина и ЛПНП).

Значения ТИМ справа и слева были значительно повышены. ТИМ в группе участников с модифицированным баллом NVC составил > 1 , отсюда и большая частота развития атеросклероза в этой группе, поэтому макрососудистые нарушения встречаются более часто у пациентов с отклонениями в капиллярах ногтевого ложа. Это значит, что микрососудистые и макрососудистые осложнения коррелируют друг с другом и что микрососудистые нарушения предшествуют макрососудистым отклонениям.

Все эти наблюдения подчеркивают важность исследований микрососудистых показателей у пациентов с диабетом и могут стать основанием для раннего гликемического контроля у таких пациентов. Этот метод является простым в использовании и неинвазивным методом раннего выявления микрососудистых изменений, являющихся, очевидно, более ранними предикторами макрососудистых нарушений.

Заключение

По нашим наблюдениям, уровень гликированного гемоглобина влияет на ранние микрососудистые осложнения до развития макрососудистых нарушений, которое занимает более продолжительный период времени.

Кроме того, в настоящем исследовании подчеркивается гипотеза о раннем развитии атеросклероза у пациентов с СД2 и связи показателя NVC с высокой частотой микрососудистых нарушений у таких пациентов. Исследование демонстрирует важность изучения и микрососудистых, и макрососудистых показателей.

Мы рекомендуем всем пациентам с СД2 проходить ультразвуковое доплеровское исследование сонной артерии для обнаружения макрососудистых нарушений. Видео-капилляроскопия ногтевого ложа должна проводиться на ранней стадии развития сахарного диабета для выявления микрососудистых поражений и надлежащего контроля заболевания с целью улучшения исхода и предотвращения осложнений.

Вклад авторов:

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

Инасс Шалтоут: Анализ и проверка данных

Мэри Уади: Проведение капилляроскопии и проверка рукописи

Мазен Аттиа: Интерпретация данных

Ая Кхафаги: Сбор данных

Сара А. Хассан: Проверка результатов, написание рукописи

Author Contribution:

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

Inass Shaltouta: Analyzing and revising the data

Mary Wadieb: Doing the capillaroscopy and revising the manuscript

Mazen Attia: Interpreting data

Aya Khafagy: Collecting data

Sarah A. Hassan: Revising the results, Writing the manuscript

Список литературы/References:

- Yang Y., Liu B., Xia W., et al. FTO genotype and type 2 diabetes mellitus: Spatial analysis and meta-analysis of 62 case-control studies from different regions. *Genes*. 2017; 8(2).
- Turner RC., Holman RR., Matthews DR., et al. UK prospective diabetes study (UKPDS) — VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34(12), 877–890.
- Tian J., Hu S., Sun Y., et al. Vasa vasorum and plaque progression, and responses to atorvastatin in a rabbit model of atherosclerosis: Contrast-enhanced ultrasound imaging and intravascular ultrasound study. *Heart*. 2012; 99(1), 48–54.
- O'Leary D.H., Polak JF., Kronmal RA., et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 1991; 340(1), 14–22.
- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr., Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes Ann Intern Med. 2016;164:542–52
- Barchetta I., Ricciari V., Vasile M., et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2011; 28(9), 1039–1044.
- Chojnowski MM., Felis-Giemza A., & Olesińska M. Capillaroscopy — A role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016; 54(2), 67–72.
- Gasser P., & Berger W. Nailfold Videomicroscopy and Local Cold Test in Type I Diabetics. *Angiology*. 1992; 43(5), 395–400.
- Meyer M., Pfohl M., & Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)*: 1983. 2001; 96, 71–77.
- Pazos-Moura, C. C., Moura, E. G., Bouskela, E., et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1987; 20(6), 777-780.
- Tavakol E., Fatemi M., Karbalaie A., et al. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated?. *BioMed research international*, 2015(1), 974530.
- Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., & Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. 2000; 27, 155–160.
- Grassi, Walter, and Patrizia Del Medico. "Atlas of capillaroscopy." Edra, 2004.
- Rajaei A., Dehghan P., & Farahani Z. Nailfold Capillaroscopy Findings in Diabetic Patients (A Pilot Cross-Sectional Study). 2015; April, 65–72.
- Maricq HR. Widefield capillary microscopy. Technique and Rating Scale for Abnormalities Seen in Scleroderma and Related Disorders. *Arthritis & Rheumatism*. 1981; 24(9), 1159–1165.
- Bluth, E. I., Stavros, A. T., Marich, K. et al. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *Radiographics*. 1988; 8(3), 487-506.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2014; 23(1), 3-16.
- Li R, Duncan BB, Metcalf PA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. *Stroke*. 1994;25:2377–2383.
- Brohall G., Odén A., & Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. *Diabetic Medicine*. 2005; 23(6), 609–616.
- Hsu PC., Liao PY., Chang HH., et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. *Medicine (United States)*. 2016; 95(52).
- Mukai N., Ninomiya T., Hata J., et al. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: The Hisayama Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2015; 14(1), 1–11.
- Huang Y., Bi Y., Wang W., et al. Glycated hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and two-hour postchallenge plasma glucose levels in relation to carotid intima-media thickness in Chinese with normal glucose tolerance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(9), 1461–1465.
- Venkataraman V., Amutha A., Anbalagan VP., et al. Association of glycated hemoglobin with carotid intimal thickness in Asian Indians with normal glucose tolerance. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012; 26(6), 526–530.
- Ma X., Shen Y., Hu X., et al. Associations of glycated haemoglobin A1c and glycated albumin with subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese population with impaired glucose regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015; 42(6), 582–587.
- Du HW., Li JY., & He Y. Glycemic and blood pressure control in older patients with hypertension and diabetes: Association with carotid atherosclerosis. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2011; 8(1), 24–30.
- Kota SK., Mahapatra GB., Kota SK., et al. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17(4), 716–722.

Информация об авторах

Инасс Шалтоут — профессор, д.м.н., внутренняя медицина, эндокринология, медицинский факультет Каирского университета, Каир, Египет, e-mail: inassshaltout@hotmail.com

Мэри Уади — профессор, д.м.н., внутренняя медицина, медицинский факультет Каирского университета, Каир, Египет, электронная почта: drmarywadie@yahoo.com

Мазен Аattia — преподаватель, д.м.н., внутренняя медицина, медицинский факультет, Каирский университет, Каир, Египет, e-mail: mazen_ahmed_attia@kasralainy...

Ая Кхафаги — регистратор, к.м.н., внутренняя медицина, студенческая больница, Каирский университет, Каир, Египет, e-mail: ayakhafagy248@gmail.com

Сара А. Хассан — преподаватель, д.м.н., внутренняя медицина, медицинский факультет, Каирский университет, Каир, Египет, e-mail: dr.sarah88@cu.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8705-9811>

Author information

Inass Shaltout — Professor, M.D, Internal medicine, endocrinology, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: inassshaltout@hotmail.com

Mary Wadie — Professor, M.D, Internal medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: drmarywadie@yahoo.com

Mazen Attia — Lecturer, M.D, Internal medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: mazen_ahmed_attia@kasralainy...

Aya Khafagy — Registrar, Msc, Internal medicine, Students' Hospital, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: ayakhafagy248@gmail.com

Sarah A. Hassan — Lecturer, M.D, Internal medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt, e-mail: dr.sarah88@cu.edu.eg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8705-9811>

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225

УДК 616.36-092.577.15

EDN: QKHGQS

**А.В. Ягода, П.В. Корой, Т.Р. Дудов**

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

НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

A.V. Yagoda, P.V. Koroy, T.R. Dudov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

A Noninvasive Predictors of Significant Histological Activity in Chronic Liver Diseases: The Role of Matrix Metalloproteinases

Резюме

Цель исследования: изучение прогностической значимости клинико-лабораторных маркеров печеночной патологии, в том числе компонентов системы матриксных металлопротеиназ (ММП), для выявления умеренной/выраженной активности при хронических заболеваниях печени (ХЗП). **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов ХЗП вирусной или алкогольной этиологии в возрасте от 18 до 64 лет. Минимальная (индекс гистологической активности — ИГА 1-3 балла), слабовыраженная (ИГА 4-8 баллов), умеренная (ИГА 9-12 баллов) и выраженная морфологическая активность (ИГА более 12 баллов) выявлялись в 19 (25,0%), 34 (44,7%), 14 (18,4%) и 9 (11,9%) случаев соответственно. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в крови ММП-1, ММП-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. **Результаты.** По данным многофакторной логистической регрессии, умеренная/выраженная гистологическая активность ХЗП была ассоциирована с показателями γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) (отношение шансов (ОШ) 1,016; 95 % доверительный интервал (ДИ) (1,006-1,024), $p=0,001$), международного нормализованного отношения (МНО) (ОШ 1,079; 95 % ДИ (1,028-1,132), $p=0,002$), соотношения ТИМП-1/ММП-9 (ОШ 0,554; 95 % ДИ (0,380-0,809), $p=0,002$). Комбинация этих параметров имела чувствительность 82,6 %, специфичность 92,5 % и точность 89,5 % в выявлении ИГА 9 и более баллов. **Заключение.** Увеличенные значения ГГТ и МНО, а также сниженное соотношение ТИМП-1/ММП-9 являются независимыми факторами риска умеренной/выраженной гистологической активности при ХЗП, что обусловлено их участием в процессах печеночного воспаления.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гистологическая активность, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, γ -глутамилтранспептидаза, международное нормализованное отношение

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2020 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статья получена 25.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 03.02.2025 г.

Принята к публикации 21.03.2025 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 216-225. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225. EDN: QKHGQS

Abstract

Aim of investigation. To study the prognostic significance of clinical and laboratory markers of liver pathology, including components of the matrix metalloproteinase (MMP) system, to identify moderate/significant activity in chronic liver diseases (CLD). **Materials and methods.** 76 patients with CLD of viral or alcoholic etiology aged from 18 to 64 years were examined. Minimal (histological activity index — HAI 1-3 points), minor (HAI 4-8 points), moderate (HAI 9-12 points) and significant morphological activity (HAI more than 12 points) were detected in 19 (25.0%), 34 (44.7%), 14 (18.4%) and 9 (11.9%) of cases, respectively. Enzyme immunoassay was used to determine the blood levels of MMP-1, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1), and the of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 was calculated. **Results.** According to multivariate logistic regression data, moderate/significant histological activity of CLD was associated with γ -glutamyltranspeptidase (GGT) (odds ratio (OR) 1.016; 95% confidence interval (CI) (1.006-1.024), $p=0.001$), international normalized ratio (INR) (OR 1.079; 95% CI (1.028-1.132), $p=0.002$), and TIMP-1/MMP-9 ratio (OR 0.554; 95% CI (0.380-0.809), $p=0.002$). The combination of these parameters had sensitivity of 82.6%, specificity of 92.5% and accuracy of 89.5% in detecting HAI of 9 or more points. **Conclusion.** The increased values of GGT and INR, as well as a reduced ratio of TIMP-1/MMP-9, are independent risk factors for moderate/significant histological activity in CLD, due to their participation in the processes of hepatic inflammation.

Key words: chronic liver diseases, histological activity, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, γ -glutamyltranspeptidase, international normalized ratio

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of Stavropol State Medical University (protocol No. 100 dated 17.06.2020). All patients signed informed consent.

Article received on 25.10.2024

Reviewer approved 03.02.2025

Accepted for publication on 21.03.2025

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. A Noninvasive Predictors of Significant Histological Activity in Chronic Liver Diseases: The Role of Matrix Metalloproteinases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 216-225. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225. EDN: QKHGQS

АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОШ — отношение шансов, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, ХЗП — хронические заболевания печени, Ас — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, HDV — вирус гепатита D, MCV — средний объем эритроцитов, NPV — отрицательная предсказательная ценность, PPV — положительная предсказательная ценность, RDW — ширина распределения эритроцитов, Se — чувствительность, Sp — специфичность

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют серьезную проблему для здравоохранения, что обусловлено высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью, низким качеством жизни, увеличенной нетрудоспособностью пациентов, ростом потребности в трансплантации органа. Основную долю ХЗП составляют инфекции, ассоциированные с вирусами гепатита В (HBV) (29%) и С (HCV) (9%), алкогольная (2%) и неалкогольная (59-60%) жировая болезнь печени; аутоиммунные, наследственные и лекарственные поражения (1%) встречаются реже [1].

Несмотря на вакцинацию и применение аналогов нуклеоз(т)идов, у 240-296 млн человек диагностируется хроническая HBV-инфекция, которая чаще встречается в Китае (29%), Индии (6,6%) и Нигерии (5,8% случаев). Ежегодно выявляется 1,5 млн новых случаев HBV-инфекции, от осложнений которой (цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы) каждый год умирает 800-820 тысяч людей [1, 2, 3].

Около 58-113 млн людей в мире инфицированы HCV (0,8-1,1%), ежегодно наблюдается 1,5-1,8 млн новых случаев, что превышает число умерших и вылечившихся пациентов. Половина случаев инфекции

приходится на Китай, Пакистан, Индию, Египет, Россию и США [1, 2].

В мире зарегистрировано 12 млн пациентов с HDV-инфекцией, анти-HDV обнаруживаются у 4,5-16,4% HBsAg-позитивных людей. В списке HBsAg-позитивного населения, инфицированного HDV, лидирует Монголия (36,9%), за ней следуют Гвинея-Бисау (23,9%), Габон (22%), Мавритания (19,4%), Того (18,5%) и Молдова (15%) [4].

Точная распространенность алкогольной болезни печени неизвестна, показателем тенденций заболеваемости используется потребление алкоголя на душу населения. Злоупотребление алкоголем приводит к 3,3 млн смертей в год, 5,3-10% преждевременных смертей у лиц трудоспособного возраста [5], алкоголь ассоциирован с высоким риском летальности от заболеваний печени (27%) и гепатоцеллюлярной карциномы (20-30%) [1, 2].

Определение тяжести (выраженности) некровоспалительных изменений в печени важно для оптимизации ведения пациентов, с позиций прогноза и своевременного принятия терапевтических решений. Чрескожная биопсия печени с морфологическим исследованием — «золотой» стандарт оценки тяжести печеночного воспаления. Однако биопсия — инвазивный

метод диагностики, не всегда доступный в условиях ограниченных ресурсов, сопряженный с низкой комплаентностью пациента, неблагоприятными рисками, вариабельностью получаемых результатов, недостаточной репрезентативностью и невозможностью мониторинга изменений в динамике [6].

На сегодняшний день практически отсутствуют неинвазивные маркеры и шкалы, позволяющие диагностировать воспаление в печени, особенно у пациентов со стабильно нормальной активностью аминотрансфераз. Actitest (BioPredictive, Франция), включающий шесть показателей (аланиновая аминотрансфераза, билирубин, γ -глутамилтранспептидаза, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин-A1), позиционируется как неинвазивный инструмент в диагностике активности при печеночной патологии. Вместе с тем имеются данные о недостаточной сопоставимости Actitest с морфологическими проявлениями хронического гепатита [7, 8], а ряд параметров шкалы не используется в рутинной практике, что ограничивает её применение.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), помимо контроля накопления и деградации компонентов внеклеточного матрикса, активно участвуют в реализации воспалительного процесса, ангиогенезе и в регенерации печени [9]. ММП влияют на репликацию, проникновение и распространение гепатотропных вирусов, высвобождают мембраносвязанные провоспалительные цитокины, разрушая матрикс базальной мембраны, способствуют перемещению лейкоцитов в ткани [9, 10]. Повышенная экспрессия ММП-2 и ММП-9 связана с лейкоцитарной экстравазацией и инфильтрацией тканей, усилением воспаления при ишемически-реперфузионном повреждении печени [11]. Дефицит ММП-8 в модели острого гепатита нарушал миграцию лейкоцитов и высвобождение хемокинов, что указывает на роль этой матриксной металлопротеиназы в регуляции воспаления [9].

Однако, взаимосвязь сывороточного содержания ММП и ТИМП с гистологической активностью при хронических заболеваниях печени прослеживалась не всегда [12, 13, 14]. Показатели ТИМП-1, ММП-3 чаще использовались в неинвазивной диагностике фиброза [6], тогда как прогностическая способность металлопротеиназ и их ингибиторов в отношении тяжести воспаления у пациентов с патологией печени не изучалась вовсе.

Цель исследования — изучение диагностической значимости клинико-лабораторных параметров, в том числе компонентов системы матриксных металлопротеиназ, в предикции умеренной/выраженной морфологической активности при хронических заболеваниях печени.

Материал и методы

Обследовано 76 пациентов с хроническими заболеваниями печени (27 женщин, 49 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет (41 (31; 48) лет). Критерии включения: гистологически подтвержденные ХЗП вирусной или алкогольной этиологии; возраст старше 18 лет; подписанное

информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на проведение биопсии печени. Критерии исключения: патология печени иной этиологии; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания; наркотическая зависимость; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования.

Дизайн исследования: открытое одномоментное (поперечное) исследование.

Клиническая характеристика пациентов с ХЗП представлена в таблице 1.

В 59 (77,6%) случаях выявлен хронический гепатит (HBV — в 16, HCV — в 30, HDV — в 13), цирроз печени класса А по Child-Pugh обнаружен у 17 (22,4%) пациентов: вирусный — у 13 (17,1%) пациентов (HBV — 2, HCV — 8, HDV — 3), алкогольный — у 4 (5,3%).

Вирусная этиология заболеваний печени устанавливалась при наличии в крови HBsAg и HBV-ДНК (HBV-инфекция), aHCV и HCV-РНК (HCV-инфекция), aHDV и HDV-РНК (HDV-инфекция). Алкогольная этиология заболеваний печени диагностировалась на основании алкогольного анамнеза, показателей теста AUDIT более 8 баллов, обнаружения алкогольных стигм и лабораторных маркеров (превалирование активности АсАТ над АлАТ, увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), активности γ -глутамилтранспептидазы).

В зависимости от показателей АлАТ и/или АсАТ биохимическая активность ХЗП подразделялась на минимальную (увеличение до 3 норм), умеренную (увеличение в 3-5 раз) и тяжелую (более 5 норм), которые наблюдались, соответственно, у 57 (75,0%), 11 (14,5%) и 8 (10,5%) пациентов.

Мезенхимально-воспалительный синдром диагностировался при наличии повышенных показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, а- и g-глобулинов, фибриногена, его проявления отмечены у 19 (25%) пациентов. Холестатический синдром, выявленный в 7 (9,2%) случаев, определялся при повышении активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, уровня конъюгированного билирубина.

Для оценки гистологической активности всем пациентам в утренние часы, натощак, была выполнена чрескожная биопсия печени под ультразвуковым контролем с использованием иглы 18G и получением образца печени 1,5 мм в ширину и $\geq 1,5$ см в длину (образец должен был содержать не менее шести портальных трактов). Биоптаты фиксировали в формалине, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином. Все образцы печени были исследованы патологоанатомом, не имеющим представления о клинических характеристиках пациента.

Исходя из индекса гистологической активности (ИГА) (по R.J. Knodell и соавт., 1981), морфологическая активность стратифицировалась на минимальную (1-3 балла), слабовыраженную (4-8 баллов), умеренную (9-12 баллов) и выраженную (более 12 баллов), которые выявлялись в 19 (25,0%), 34 (44,7%), 14 (18,4%) и 9 (11,9%) случаев соответственно. Фиброз печени (по V. Desmet и соавт.) F0, F1, F2, F3, F4 выявлен

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХЗП
Table 1. Clinical characteristics of patients with CLD

Показатели / Parameters	Пациенты с ХЗП / Patients with CLD, n=76
Пол (женщины/мужчины, n (%)) / Gender (women/men, n (%))	27 (35,5) / 49 (64,5)
Возраст (лет) / Age (years)	41,0 (31,0; 48,0)
АсАТ (ед/л) / AST (u/l) (референсные значения: мужчины 0-40 ед/л, женщины 0-31 ед/л / reference values: men 0-40 u/l, women 0-31 u/l)	43,0 (25,9; 81,0)
АлАТ (ед/л) / ALT (u/l) (референсные значения: мужчины 0-41 ед/л, женщины 0-32 ед/л / reference values: men 0-41 u/l, women 0-32 u/l)	56,5 (28,0; 99,9)
ГГТ (ед/л) / GGT (u/l) (референсные значения: мужчины 8-61 ед/л, женщины 7-32 ед/л / reference values: men 8-61 u/l, women 7-32 u/l)	51,0 (33,5; 95,5)
Щелочная фосфатаза (ед/л) / Alkaline phosphatase (u/l) (референсные значения: мужчины 40-130 ед/л, женщины 36-106 ед/л / reference values: men 40-130 u/l, women 36-106 u/l)	111,0 (70,0; 210,0)
Общий билирубин (мкмоль/л) / Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) (референсные значения: 0-17 мкмоль/л / reference values: 0-17 $\mu\text{mol/l}$)	15,9 (11,9; 25,45)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л) / Conjugated bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) (референсные значения: 0-5 мкмоль/л / reference values: 0-5 $\mu\text{mol/l}$)	3,7 (3,0; 7,1)
СОЭ (мм/час) / ESR (mm/h) (референсные значения: мужчины 2-10 мм/час, женщины 2-15 мм/час / reference values: men 2-10 mm/h, women 2-15 mm/h)	8,0 (5,0; 12,0)
С-реактивный белок (мг/л) / C-reactive protein (mg/l) (референсные значения: 0-5 мг/л / reference values: 0-5 mg/l)	0,7 (0,2; 4,4)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l) (референсные значения: 2,2-3,97 г/л / reference values: 2.2-3.97 g/l)	2,63 (2,23; 3,55)
Альбумин (г/л) / Albumin (g/l) (референсные значения: 34-48 г/л / reference values: 34-48 g/l)	45,0 (42,0; 47,0)
Протромбиновое время (сек) / Prothrombin time (sec) (референсные значения: 9,1-12,1 сек / reference values: 9.1-12.1 sec)	16,19 (12,65; 17,45)
Протромбиновый индекс (%) / Prothrombin index (%) (референсные значения: 90-105 % / reference values: 90-105 %)	91,0 (88,0; 97,5)
МНО / INR (референсные значения: 0,85-1,15 / reference values: 0.85-1.15)	1,13 (1,02; 1,2)
Общий холестерин (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/l)≤ (референсные значения: 0-5,17 ммоль/л / reference values: 0-5.17 mmol/l)	4,28 (3,75; 4,65)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) / Platelets ($\times 10^9/\text{l}$) (референсные значения: 150-400 $\times 10^9/\text{л}$ / reference values: 150-400 $\times 10^9/\text{l}$)	187,5 (150,5; 238)
Умеренная/высокая биохимическая активность n (%) / Moderate/severe biochemical activity n (%)	19 (25,0)
Мезенхимально-воспалительный синдром n (%) / Mesenchymal inflammatory syndrome n (%)	19 (25,0)
Холестатический синдром n (%) / Cholestatic syndrome n (%)	7 (9,2)

Примечание: количественные данные представлены в виде Me (Q1; Q3), категориальные данные — в виде n (%)

Footnote: quantitative data are presented as Me (Q1; Q3), categorical data as n (%)

Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспаргиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, МНО — международное нормализованное отношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХЗП — хронические заболевания печени

Abbreviations: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, CLD — chronic liver diseases, GGT — γ -glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, INR — international normalized ratio

в 8 (10,5%), 20 (26,3%), 18 (23,7%), 13 (17,1%), 17 (22,4%) случаях соответственно.

Группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту, состояла из 72 практически здоровых лиц.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 100 от 17.06.2020 г.).

Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию в крови ММП-1 («RayBiotech», США), ММП-9 («Bender MedSystems GmbH», Австрия), ТИМП-1 («Aviscera Bioscience», США) с последующим расчетом соотношения ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

Результаты были статистически обработаны (StatTech v. 3.1.7; ООО «Статтех», Россия). Количественные значения, имеющие отличное от нормального распределение, описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Различия выявлялись с помощью критерия Манна-Уитни. Категориальные данные, представленные в виде процентных долей (%), оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную

и отрицательную предсказательную ценность, точность. Взаимосвязь независимых переменных с зависимой переменной (ИГА ≥ 9 баллов) изучали с помощью метода логистического регрессионного анализа. Выполняли ROC-анализ, информативность моделей оценивали с помощью площади под ROC-кривой. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с хроническими заболеваниями печени в сравнении с контрольной группой содержание ТИМП-1 (565 (478; 691) нг/мл и 387,5 (284,5; 482,0) нг/мл, $p < 0,00001$) и ММП-1 (22 (12,75; 33,63) нг/мл и 4,95 (2,64; 14,25) нг/мл, $p < 0,00001$) в крови, соотношение ТИМП-1/ММП-9 (3,02 (1,3; 6,7) у.е. и 1,40 (0,95; 2,05) у.е., $p = 0,00002$) были выше, а плазменные уровни ММП-9 (188,0 (95,15; 407,0) нг/мл и 320,0 (200,0; 362,0) нг/мл, $p = 0,056$) и коэффициент ТИМП-1/ММП-1 (23,95 (15,0; 53,15) у.е. и 67,90 (24,10; 139,85) у.е., $p < 0,00001$) ниже, чем у здоровых. Изучаемые параметры не зависели от пола и возраста исследуемых лиц.

Изменения показателей системы матриксных металлопротеиназ носили однонаправленный характер при алкогольной и вирусной этиологии ХЗП без статистически значимых различий. В группе пациентов с фиброзом F4 по сравнению с фиброзом F0-F3 наблюдались максимальные значения ТИМП-1, соотношений ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и минимальные значения ММП-1.

Содержание ММП и ТИМП в крови у пациентов ХЗП не было связано с репликацией вирусов гепатита В и С кроме наличия прямой взаимосвязи сывороточных значений ММП-9 с уровнем виремии HBV ($r = 0,65$; $p = 0,004$) и HCV ($r = 0,39$; $p = 0,02$). Показатели индекса гистологической активности при ХЗП не коррелировали со степенью виремии HBV ($r = 0,22$; $p > 0,05$) и HCV ($r = 0,15$; $p > 0,05$).

При умеренной и выраженной гистологической активности патологии печени в отличие от минимальной наблюдались более высокие сывороточные величины аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой (АлАТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, СОЭ, международного нормализованного отношения (МНО), более низкое содержание тромбоцитов в крови, а также чаще встречались синдромы умеренного/высокого цитолиза и мезенхимального воспаления. В этой группе пациентов концентрация ТИМП-1, ММП-9 в крови была выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 ниже, чем в случаях минимальной морфологической активности (табл. 2).

Повышенный риск ИГА ≥ 9 и более баллов был связан с показателями СОЭ ≥ 8 мм/час, ГГТ $\geq 53,8$ ед/л, МНО $\geq 1,11$, общего билирубина $\geq 20,5$ мкмоль/л, АлАТ $\geq 70,5$ ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 189 ед/л, АсАТ ≥ 53 ед/л, тромбоцитов $\leq 187 \times 10^9$ /л, с наличием умеренной/высокой биохимической активности, мезенхимально-воспалительного синдрома. Концентрация в крови ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл, ММП-9 ≥ 410 нг/мл и соотношение ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. также ассо-

цировались с повышенным шансом развития выраженного воспаления. Наиболее оптимальная площадь под кривой выявлялась в случаях значений ММП-9 ≥ 410 нг/мл (0,82 \pm 0,05), ГГТ $\geq 53,8$ ед/л (0,81 \pm 0,05), ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл (0,74 \pm 0,06), ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. (0,74 \pm 0,06), МНО $\geq 1,11$ (0,73 \pm 0,06). Величины чувствительности и специфичности для вышеуказанных параметров составили: для ММП-9 — 60,9% и 92,5%, ГГТ — 91,3% и 69,8%, ТИМП-1 — 87,0% и 58,5%, ТИМП-1/ММП-9 — 60,9% и 83,0%, МНО — 87,0% и 54,7% соответственно (табл. 3).

Для выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с умеренной и высокой гистологической активностью (ИГА 9 и более баллов), выполнен многофакторный регрессионный анализ. В него включены 13 факторов (величины АсАТ, АлАТ, ГГТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, СОЭ, МНО, тромбоцитов, наличие умеренной/высокой биохимической активности, мезенхимально-воспалительного синдрома, содержание в крови ММП-9, ТИМП-1, соотношение ТИМП-1/ММП-9), показатели которых были связаны с повышенным риском наличия тяжелых морфологических изменений в печени, по данным однофакторного анализа.

По результатам многофакторного анализа, связь с ИГА ≥ 9 баллов выявлена для показателей соотношения ТИМП-1/ММП-9 (ОШ 0,554; 95% ДИ (0,380-0,809), $p = 0,002$), ГГТ (ОШ 1,016; 95% ДИ (1,006-1,024), $p = 0,001$), МНО (ОШ 1,079; 95% ДИ (1,028-1,132), $p = 0,002$). Шанс наличия умеренной/выраженной гистологической активности уменьшался в 1,805 раза при увеличении ТИМП-1/ММП-9 на 1 у.е. и увеличивался в 1,016 раза при повышении ГГТ на 1 ед/л, в 1,079 раза при повышении МНО на 1.

Наблюдаемая зависимость описывалась следующим уравнением:

$$z = -9,077 - 0,590 \times X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}} + 0,015 \times X_{\text{ГГТ}} + 7,599 \times X_{\text{МНО}}$$

где z — значение функции логистической регрессии; $X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}}$ — величина соотношения ТИМП-1/ММП-9 (у.е.); $X_{\text{ГГТ}}$ — величина активности ГГТ (ед/л); $X_{\text{МНО}}$ — величина МНО; -9,077 — константа регрессии; -0,590; 0,015; 7,599 — коэффициенты регрессии соответствующих переменных.

Вероятность ИГА ≥ 9 баллов рассчитывается по формуле: $p = 1 : (1 + e^{-z})$, где e — основание натурального логарифма, равное 2,72, p — вероятность наличия ИГА ≥ 9 баллов.

Пороговое значение p в точке cut off составило 0,457. ИГА ≥ 9 баллов прогнозировался при p выше или равном данной величине. Показатели диагностической значимости $p \geq 0,457$ составили: чувствительность — 82,6%, специфичность — 92,5%, положительная предсказательная ценность — 82,6%, отрицательная предсказательная ценность — 92,5%, точность — 89,5%. Регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), площадь под ROC-кривой составила 0,911 \pm 0,043 (95% ДИ: 0,828-0,995), что свидетельствовало об отличном качестве модели.

Таблица 2. Взаимосвязь маркеров патологии печени и компонентов системы матричных металлопротеиназ с ИГА

Table 2. The relationship of markers of liver pathology and components of the matrix metalloproteinase system with HAI

Показатели / Parameters	Больные ХЗП / Patients with CLD, n=76		Достоверность различий
	ИГА <9 баллов / HAI <9 points, n=53	ИГА ≥9 баллов / HAI ≥9 points, n=23	
Пол (женщины/мужчины, n (%)) / Gender (women/men, n (%))	17 (32,1) / 36 (67,9)	10 (43,5) / 13 (56,5)	p>0,05
Возраст (лет) / Age (years)	40,0 (29,5; 44,0)	45,0 (35,0; 47,0)	p>0,05
АсАТ (ед/л) / AST (u/l) (референсные значения: мужчины 0-40 ед/л, женщины 0-31 ед/л / reference values: men 0-40 u/l, women 0-31 u/l)	39,9 (22,5; 55,5)	67,2 (28,0; 95,0)	p=0,016
АлАТ (ед/л) / ALT (u/l) (референсные значения: мужчины 0-41 ед/л, женщины 0-32 ед/л / reference values: men 0-41 u/l, women 0-32 u/l)	49,0 (25,35; 66,95)	97,4 (39,0; 113,0)	p=0,007
ГГТ (ед/л) / GGT (u/l) (референсные значения: мужчины 8-61 ед/л, женщины 7-32 ед/л / reference values: men 8-61 u/l, women 7-32 u/l)	37,0 (21,5; 60,0)	91,0 (55,0; 107,2)	p<0,001
Щелочная фосфатаза (ед/л) / Alkaline phosphatase (u/l) (референсные значения: мужчины 40-130 ед/л, женщины 36-106 ед/л / reference values: men 40-130 u/l, women 36-106 u/l)	90,0 (68,5; 163,0)	210,0 (70,0; 210,0)	p=0,061
Общий билирубин (мкмоль/л) / Total bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-17 мкмоль/л / reference values: 0-17 μmol/l)	15,0 (11,15; 18,5)	21,9 (14,0; 34,2)	p=0,003
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л) / Conjugated bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-5 мкмоль/л / reference values: 0-5 μmol/l)	4,0 (3,0; 5,8)	3,0 (1,7; 5,0)	p>0,05
СОЭ (мм/час) / ESR (mm/h) (референсные значения: мужчины 2-10 мм/час, женщины 2-15 мм/час / reference values: men 2-10 mm/h, women 2-15 mm/h)	5,0 (4,5; 12,0)	9,0 (8,0; 9,0)	p=0,013
С-реактивный белок (мг/л) / C-reactive protein (mg/l) (референсные значения: 0-5 мг/л / reference values: 0-5 mg/l)	0,6 (0,2; 2,4)	1,03 (0,2; 4,8)	p>0,05
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l) (референсные значения: 2,2-3,97 г/л / reference values: 2.2-3.97 g/l)	2,6 (2,29; 3,5)	3,0 (1,7; 5,0)	p>0,05
Альбумин (г/л) / Albumin (g/l) (референсные значения: 34-48 г/л / reference values: 34-48 g/l)	45,0 (42,0; 47,0)	43 (40,5; 47,0)	p>0,05
Протромбиновое время (сек) / Prothrombin time (sec) (референсные значения: 9,1-12,1 сек / reference values: 9.1-12.1 sec)	15,9 (12,35; 17,0)	16,5 (13,0; 17,2)	p>0,05
Протромбиновый индекс (%) / Prothrombin index (%) (референсные значения: 90-105 % / reference values: 90-105 %)	91,0 (88,0; 97,5)	91,0 (79,0; 95,0)	p>0,05
МНО / INR (референсные значения: 0,85-1,15 / reference values: 0.85-1.15)	1,1 (1,0; 1,15)	1,17 (1,11; 1,3)	p<0,001
Общий холестерин (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/l) (референсные значения: 0-5,17 ммоль/л / reference values: 0-5.17 mmol/l)	4,28 (3,75; 4,59)	4,28 (3,75; 4,54)	p>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ /л) / Platelets (x10 ⁹ /l) (референсные значения: 150-400x10 ⁹ /л / reference values: 150-400x10 ⁹ /l)	210 (143; 238)	161 (104; 172)	p=0,008
Умеренная/высокая биохимическая активность n (%) / Moderate/severe biochemical activity n (%)	9 (17,0)	10 (43,5)	p=0,031
Мезенхимально-воспалительный синдром n (%) / Mesenchymal inflammatory syndrome n (%)	9 (17,0)	10 (43,5)	p=0,031
Холестатический синдром n (%) / Cholestatic syndrome n (%)	3 (5,7)	4 (17,4)	p>0,05
ТИМП-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	528,0 (429,0; 621,0)	664,0 (564,0; 713,0)	p<0,001
ММП-1 (нг/мл) / MMP-1 (ng/ml)	21,0 (13,88; 30,6)	25,3 (10,1; 31,35)	p>0,05
ММП-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	119,0 (73,65; 254,0)	576,0 (200,0; 790,0)	p<0,001
ТИМП-1/ММП-1 (y.e.) / TIMP-1/MMP-1	22,36 (14,89; 35,95)	25,4 (15,71; 36,4)	p>0,05
ТИМП-1/ММП-9 (y.e.) / TIMP-1/MMP-9	3,5 (1,9; 6,8)	1,2 (0,6; 2,8)	p<0,001

Примечание: количественные данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), категориальные данные — в виде n (%); критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, критерий Манна-Уитни

Footnote: quantitative data are presented as Me (Q1; Q3), categorical data as n (%); criterion Yates's chi-squared test, Mann-Whitney criterion

Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матриксная металлопротеиназа, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, ХЗП — хронические заболевания печени

Abbreviations: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, CLD — chronic liver diseases, GGT — γ -glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, HAI — histological activity index, INR — international normalized ratio, MMP — matrix metalloproteinase, TIMP — tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

Таблица 3. Диагностическая значимость маркеров поражения печени и компонентов системы матричных металлопротеиназ в выявлении ИГА ≥ 9 баллов**Table 3.** Diagnostic significance of liver pathology markers and components of the matrix metalloproteinase system in the detection of HAI ≥ 9 points

Показатели / Parameters	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	AUC (M \pm SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
АсАТ ≥ 53 ед/л / AST ≥ 53.0 u/l	4,8 (1,7-13,5) p=0,0035	0,65 \pm 0,07 p=0,033	65,2	71,7	50,0	82,6	69,7
АлАТ $\geq 70,5$ ед/л / ALT ≥ 70.5 u/l	6,4 (2,2-18,7) p=0,0007	0,68 \pm 0,07 p=0,015	65,2	77,4	55,6	83,7	73,7
ГГТ $\geq 53,8$ ед/л / GGT ≥ 53.80 u/l	24,3 (5,1-116,1) p=0,0001	0,81 \pm 0,05 p<0,001	91,3	69,8	56,8	94,9	76,3
Щелочная фосфатаза ≥ 189 ед/л / Alkaline phosphatase ≥ 189 u/l	5,3 (1,8-15,3) p=0,0019	0,64 \pm 0,07 p=0,049	60,9	77,4	53,8	82,0	72,4
Общий билирубин $\geq 20,5$ мкмоль/л / Total bilirubin ≥ 20.5 μ mol/l	7,2 (2,4-21,2) p=0,0004	0,70 \pm 0,06 p=0,007	65,2	79,2	57,7	84,0	75,0
СОЭ ≥ 8 мм/час / ESR ≥ 8 mm/h	61,0 (3,5-1057,0) p=0,0047	0,66 \pm 0,07 p=0,026	100	56,6	50,0	100	69,7
МНО $\geq 1,11$ / INR ≥ 1.11	8,1 (2,1-30,4) p=0,0021	0,73 \pm 0,06 p=0,002	87,0	54,7	45,5	90,6	64,5
Тромбоциты $\leq 187 \times 10^9$ /л / Platelets $\leq 187 \times 10^9$ /l	4,3 (1,5-12,7) p=0,008	0,67 \pm 0,07 p=0,016	73,9	60,4	44,7	84,2	64,5
Умеренная/высокая биохимическая активность / Moderate/severe biochemical activity	3,8 (1,3-11,2) p=0,0175	0,62 \pm 0,07 p=0,017	43,5	83,0	52,6	77,2	71,1
Мезенхимально-воспалительный синдром / Mesenchymal inflammatory syndrome	3,8 (1,3-11,2) p=0,0175	0,62 \pm 0,07 p=0,017	43,5	83,0	52,6	77,2	71,1
ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл / TIMP-1 ≥ 554 ng/ml	9,39 (2,48-35,55) p=0,001	0,74 \pm 0,06 p=0,001	87,0	58,5	47,6	91,2	67,1
ММП-9 ≥ 410 нг/мл / MMP-9 ≥ 410 ng/ml	19,06 (5,1-71,27) p=0,001	0,82 \pm 0,05 p<0,001	60,9	92,5	77,8	84,5	82,9
ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. / TIMP-1/MMP-9 $\leq 1,59$	7,6 (2,53-22,9) p=0,0003	0,74 \pm 0,06 p<0,001	60,9	83,0	60,9	83,0	76,3

Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матричная металлопротеиназа, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТИМП — тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ, Ас — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, NPV — отрицательная предсказательная ценность, PPV — положительная предсказательная ценность, Se — чувствительность, Sp — специфичность

Abbreviations: Ac — accuracy, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, AUC — area under the ROC curve, CI — confidence interval, GGT — γ -glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, HAI — histological activity index, INR — international normalized ratio, MMP — matrix metalloproteinase, NPV — negative predictive value, OR — odds ratio, PPV — positive predictive value, Se — sensitivity, Sp — specificity, TIMP — tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

Обсуждение

Таким образом, при хронических заболеваниях печени наблюдается увеличение содержания в крови ММП-1, ТИМП-1, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ТИМП-1/ММП-1. По нашим данным, система матричных металлопротеиназ играет важную роль в развитии некровоспалительных изменений при патологии печени. Так, умеренная и выраженная морфологическая активность хронических заболеваний печени была связана не только с маркерами цитолиза, воспаления и холестаза, величинами МНО и тромбоцитов, но и с увеличенным сывороточным содержанием ТИМП-1, ММП-9, сниженными значениями коэффициента ТИМП-1/ММП-9.

Для пациентов хроническим вирусным гепатитом с выраженным воспалением, подтвержденным морфологически, были характерны пожилой возраст, более высокие показатели АлАТ, АсАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, протромбинового времени, МНО, более низкие величины альбумина и тромбоцитов [15]. Тяжелое воспаление в печени на фоне HBV-инфекции

ассоциировалось с увеличением частоты мужского пола, HBeAg-позитивности, повышенными показателями общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, ГГТ, протромбинового времени, МНО, времени, среднего объема тромбоцитов и эритроцитов и с более низким содержанием альбумина, тромбоцитов и лейкоцитов в крови [16, 17, 18, 19]. Предполагается, что белок Гольджи 73, антитела к ядерному антигену гепатита В, глобулины и ширина распределения эритроцитов (RDW) взаимосвязаны с гистологической активностью хронических заболеваний печени, однако их предиктивные значения не валидированы [19-22].

Показатели аминотрансфераз широко используются в рутинной практике для косвенной оценки воспаления в печени при хроническом гепатите, однако их корреляция с активностью процесса ограничена влиянием различных факторов [16, 23]. Считается, что АсАТ лучше прогнозирует воспалительные изменения в печени (из-за более медленного выведения и связанного с тяжелым воспалением митохондриального повреждения), но идеальные значения точки отсечения

не определены. Кроме того, на предикторную значимость аминотрансфераз негативно влияют колебания их значений в динамике.

В основе взаимосвязи тромбоцитов с тяжестью повреждения и воспаления при заболеваниях печени лежат: участие в рекрутировании и аккумуляции лейкоцитов (CD8+ Т-клеток) в паренхиме; взаимодействие с клетками Купфера, опосредованное комплексом фактор Виллебранда-GP1b; способность сохранять вирусы от деградации или, наоборот, презентировать иммунным клеткам; модуляция синусоидального кровотока благодаря выделяемому серотонину [24].

ММП-1 играет роль в регрессии воспаления, фиброза и в регенерации печени, расщепляя коллаген и протеогликаны, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α , активирует ММП-2 и -9, участвует в лейкоцитарной миграции, облегчает высвобождение молекул из пулов хранения. При патологии печени ММП-1 экспрессируется преимущественно звездчатыми и воспалительными клетками [9, 25, 26]. Концентрация ММП-1 в крови увеличивалась при хроническом гепатите С [27], хотя имеются данные о её в целом сниженном содержании при ХЗП [13], в том числе при вирусном, алкогольном гепатите и циррозе, на поздних стадиях первичного билиарного холангита [28]. Не исключается наличие нормальных сывороточных уровней ММП-1 при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, ранних стадиях первичного билиарного холангита [28, 29].

ММП-9 секретируется эндотелиоцитами, клетками Купфера, лейкоцитами и макрофагами [28, 30]. Разрушая коллаген IV типа, эластин, фибронектин, увеличивает проницаемость и лейкоцитарную экстравазацию и инфильтрацию, способствует воспалению, нарушает регенерацию печени [30]. Экспрессия и активность ММП-9 возрастали при ишемически-реперфузионном повреждении, хроническом гепатите С, алкогольном гепатите [9, 27]. Уровни ММП-9 в крови повышались при острой алкогольной интоксикации [31], хроническом гепатите В [32]. В других исследованиях сывороточное содержание ММП-9 снижалось при вирусном или алкогольном гепатите и циррозе, первичном билиарном холангите [28], было нормальным в случаях алкогольной или неалкогольной жировой болезни печени [28, 29].

В ряде работ отмечено повышение сывороточных уровней ряда матриксных металлопротеиназ при патологии печени, сопряженное с увеличением гистологической активности [12, 14]. Содержание в крови ММП-7 или её экспрессия в билиарном эпителии прямо коррелировали с морфологическими признаками воспаления при первичном склерозирующем холангите и билиарной атрезии [14]. Экспрессируемые звездчатыми клетками и макрофагами ТИМП также негативно влияют на тяжесть воспаления [33]. Так, гиперэкспрессия ТИМП-1 является индикатором активности звездчатых клеток, которая связана с некровоспалительными изменениями в печени [34]. Вместе с тем не исключается негативная корреляция или отсутствие взаимосвязи сывороточных значений матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с тяжестью печеночного воспаления. У детей или у взрослых с патологией

печени концентрация ММП-1 в крови не зависела от выраженности морфологической активности [12, 13].

До настоящего времени практически отсутствуют неинвазивные маркеры, отражающие при хроническом гепатите интенсивность воспаления в печени. Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что на развитие умеренной и выраженной гистологической активности (ИГА \geq 9 баллов) независимое влияние оказывали увеличение активности ГГТ, значений МНО и снижение соотношения ТИМП-1/ММП-9.

Ранее, по данным логистической регрессии, установлено, что комбинации ГГТ и протромбинового времени с активностью щелочной фосфатазы [15], уровнями АлАТ и виремии HBV [17] или содержанием АсАТ и анти-HBcor [16] были независимыми предикторами выраженного воспаления при хроническом вирусном гепатите В. Прогностические модели, разработанные на основе этих показателей, оценивали воспаление в печени (\geq G2) с умеренной чувствительностью (61,0-80,8%) и специфичностью (60,8-84,2%) (площадь под ROC-кривой — 0,714-0,767) [15, 16, 17]. Помимо активности АлАТ, АсАТ и ГГТ значимое влияние на тяжесть воспаления в случаях HBV-инфекции оказывали количество тромбоцитов и HBsAg в крови [18], величины RDW, тромбоцитов и альбумина [19]. При аутоиммунном гепатите предикторами некровоспаления, по данным многофакторного регрессионного анализа, выступали концентрации белка Гольджи 73 и ГГТ в крови, а у пациентов первичным билиарным холангитом — сывороточные уровни белка Гольджи 73, щелочной фосфатазы, IgM, количество тромбоцитов [21].

ГГТ, будучи микросомальным ферментом дуктального и каналикулярного эпителия печени, контролирует метаболизм глутатиона — основной антиоксидантной молекулы в клетках. В этом аспекте взаимосвязь ГГТ с тяжестью воспаления, вероятно, обусловлена модулирующим влиянием фермента на прооксидантную активность и эндотелиальную дисфункцию [35], которая играет определенную роль в печеночном повреждении и воспалении [36, 37]. Предполагается, что ГГТ в отличие от АлАТ является более чувствительным маркером некровоспалительных изменений при хронических заболеваниях печени [16].

Выявленная в нашем исследовании взаимосвязь увеличенных значений МНО с активностью ХЗП обусловлена способностью воспаления и некроза клеток вызывать активацию и потребление факторов свертывания крови. С другой стороны, активированные протеазы свертывания могут модулировать воспалительную активность с помощью рецепторов на мононуклеарных или эндотелиальных клетках, на тромбоцитах, изменяя выработку провоспалительных цитокинов, адгезинов или вызывая апоптоз клеток воспаления. Кроме того, пролонгированное протромбиновое время (и соответственно МНО) отражает нарушения синтетической функции гепатоцитов, усугубляемые тяжестью воспалительных изменений в печени [16].

В основе обнаруженной предикторной значимости сниженных величин коэффициента ТИМП-1/ММП-9 (превалирования ММП-9 над ТИМП-1) в отношении

гистологической активности лежит способность продуцируемой, в том числе иммунными клетками, ММП-9 нарушать процессы регенерации, усиливать паренхиматозное воспаление благодаря активации провоспалительных цитокинов и усилению миграции лейкоцитов. Предполагается, что ММП-9 больше отражает воспалительный процесс в печени, чем фиброгенез [28]. Так, при ишемически-реперфузионном повреждении печени ММП-9 обеспечивала экстравазальную миграцию лейкоцитов и развитие воспаления [11].

Таким образом, дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ связан с морфологической активностью при хронических заболеваниях печени в виде гиперпродукции ММП-9, сопряженной с усилением тяжести воспаления. Включение факторов риска (ГГТ, МНО, ТИМП-1/ММП-9) в простую для использования математическую модель облегчает персонифицированное прогнозирование умеренной/выраженной активности у пациентов хроническими заболеваниями печени.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что увеличенные показатели ГГТ и МНО, а также сниженные величины коэффициента ТИМП-1/ММП-9 являются независимыми предикторами умеренно-выраженного воспаления при хронических заболеваниях печени. Их ассоциация с тяжестью воспаления обусловлена влиянием на эндотелиальную дисфункцию, активность провоспалительных цитокинов, миграцию иммунных клеток в печеночную паренхиму. Комбинация ГГТ, МНО и ТИМП-1/ММП-9 обладает высокой значимостью в диагностике индекса гистологической активности ≥ 9 баллов, что позволяет использовать ее при хронической патологии печени в качестве неинвазивного маркера выраженного воспаления.

Вклад авторов:

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

Ягода А.В.: концепция и дизайн исследования, научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Корой П.В.: концепция и дизайн исследования, написание рукописи, редактирование статьи, сбор и обработка материала, поиск литературных источников, анализ и систематизация данных литературы, утверждение финального варианта рукописи

Дудов Т.Р.: сбор и обработка материала, поиск литературных источников, редактирование 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

Yagoda A.V.: the concept and design of the study, scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koroy P.V.: the concept and design of the study, writing of the manuscript, editing the article, collection and processing of material, search for literary sources, analysis and systematization of literature data, approval of the final version of the manuscript

Dudov T.R.: collection and processing of material, search for literary sources, editing the article

Список литературы/References:

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18: 2650-2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060
2. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
3. Jeng W., Papatheodoridis G., Lok A.S. F. Hepatitis B. *Lancet.* 2023; 401 (10381): 1039-1052. doi: 10.1016/s0140-6736(22)01468-4
4. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y. R. et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73: 523-532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
5. Petagine L., Zariwala M.G., Patel V.B. Alcoholic liver disease: current insights into cellular mechanisms. *World J. Biol. Chem.* 2021; 12 (5): 87-103. doi: 10.4331/wjbc.v12.i5.87
6. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J. Hepatol.* 2021; 75 (3): 659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
7. Pokorska-Śpiwak M., Kowalik-Mikołajewska B., Aniszewska M. et al. Non-invasive evaluation of the liver disease severity in children with chronic viral hepatitis using FibroTest and ActiTest — comparison with histopathological assessment. *Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 3 (4): 187-193. doi: 10.5114/ceh.2017.7107919
8. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P. et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Investig. Med.* 2019; 67: 303-311. doi: 10.1136/jim-2018-000864
9. Geervliet E., Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells.* 2020; 9: 1212. doi: 10.3390/cells9051212
10. Chen J., Xu W., Chen Y. et al. Matrix metalloproteinase 9 facilitates hepatitis B virus replication through binding with type I interferon (IFN) receptor 1 to repress IFN/JAK/STAT signaling. *J. Virol.* 2017; 91 (8): e01824-16. doi: 10.1128/JVI.01824-16
11. Wang X., Maretti-Mira A.C., Wang L. et al. Liver-selective MMP-9 inhibition in the rat eliminates ischemia-reperfusion injury and accelerates liver regeneration. *Hepatology.* 2019; 69: 314-328. doi: 10.1002/hep.30169
12. Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 218 (10): 153-159. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
13. Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023; 218 (10): 153-159. [In Russian]
14. Behairy O.G., El-Bakry M.M., Mansour A.I. et al. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Egypt. Liver J.* 2021; 11: 80. doi: 10.1186/s43066-021-00148-x
15. Lam S., Singh R., Dillman J.R. et al. Serum matrix metalloproteinase 7 is a diagnostic biomarker of biliary injury and fibrosis in pediatric autoimmune liver disease. *Hepatology Communications.* 2020; 4 (11): 1680-1693. doi: 10.1002/hep4.1589
16. Zhan J., Wang J., Zhang Z. et al. Noninvasive diagnosis of significant liver inflammation in patients with chronic hepatitis B in the indeterminate phase. *Virulence.* 2023; 14 (1). 2268497. doi: 10.1080/21505594.2023.2268497
17. Chen S., Huang H. Clinical non-invasive model to predict liver inflammation in chronic hepatitis B with alanine aminotrans-

- ferase \leq 2 upper limit of normal. *Front. Med.* 2021; 8: 661725. doi: 10.3389/fmed.2021.66172529
17. Jiang S., Wang J., Zhang Z. et al. Development and validation of a nomogram to predict significant liver inflammation in patients with chronic hepatitis B. *Infect. Drug Resist.* 2023; 16: 5065-5075. doi: 10.2147/IDR.S417007
 18. Li X., Xing Y., Zhou D. et al. A non-invasive model for predicting liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal serum alanine aminotransferase levels. *Front. Med.* 2021; 8: 688091. doi: 10.3389/fmed.2021.688091
 19. Xu W.S., Qiu X.M., Ou Q.S. et al. Red blood cell distribution width levels correlate with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *Medicine.* 2015; 94 (10): e612. doi: 10.1097/MD.0000000000000612
 20. Wang H., Xu H., Qu L. et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28: 997-1002. doi: 10.1097/MEG.0000000000000662
 21. Yao M., Wang L., Wang J. et al. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Dis. Markers.* 2022; 2022: 4253566. doi: 10.1155/2022/4253566
 22. Yao K., Wang J., Wang L. et al. Association of anti-HBc and liver inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus-infected patients with normal ALT and detectable HBV DNA. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (2): 659-666. doi: 10.1002/jmv.27327
 23. Liu J., Wang J., Yan X. et al. Presence of liver inflammation in Asian patients with chronic hepatitis B with normal ALT and detectable HBV DNA in absence of liver fibrosis. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (4): 855-866. doi: 10.1002/hep4.1859
 24. Mussbacher M., Brunthaler L., Panhuber A. et al. Till death do us part — the multifaceted role of platelets in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3113. doi: 10.3390/ijms22063113
 25. Negrin L.L., Carlin G.L., Ristl R. et al. Serum levels of matrix metalloproteinases 1, 2, and 7, and their tissue inhibitors 1, 2, 3, and 4 in polytraumatized patients: time trajectories, correlations, and their ability to predict mortality. *PLoS One.* 2024; 19 (3): e0300258. doi: 10.1371/journal.pone.0300258
 26. Shan L., Wang F., Zhai D. J. et al. Matrix metalloproteinases induce extracellular matrix degradation through various pathways to alleviate hepatic fibrosis. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 161: 114472. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114472
 27. Latronico T., Mascia C., Pati I. et al. Liver fibrosis in HCV mono-infected and HIV/HCV coinfected patients: dysregulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and effect of HCV protease inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 455. doi: 10.3390/ijms17040455
 28. Tsomidis I., Notas G., Xidakis C. et al. Enzymes of fibrosis in chronic liver disease. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3179. doi: 10.3390/biomedicines10123179
 29. Ando W., Yokomori H., Tsutsui N. et al. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2018; 24 (1): 61-76. doi: 10.3350/cmh.2017.0030
 30. Martinez-Castillo M., Hernandez-Barragan A., Flores-Vasconcelos I. et al. Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. *World J. Hepatol.* 2021; 13 (2): 218-232. doi: 10.4254/wjh.v13.i2.218
 31. Zdanowicz K., Kowalczyk-Kryston M., Olanski W. et al. Increase in serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations during alcohol intoxication in adolescents — a preliminary study. *Biomolecules.* 2022; 12: 710. doi: 10.3390/biom12050710
 32. Li Y., Liu H., Xu L. Expression of MMP-9 in different degrees of chronic hepatitis B and its correlation with inflammation. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16: 4136-4140. doi: 10.3892/etm.2018.6673
 33. Yu D., Li Y., Xu Y. et al. Dysregulated matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in residual splenic tissue after subtotal splenectomy due to portal hypertension. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10 (2): 1273-1282.
 34. Sufleţel R.T., Melincovici C.S., Gheban B.A. et al. Hepatic stellate cells — from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020; 61 (3): 615-642. doi: 10.47162/RJME.61.3.01
 35. Andrade T.G., Xavier L.C. D., Souza F.F. et al. Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — a survey in a university hospital in Brazil. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022; 66 (6): 823-830. doi: 10.20945/2359-3997000000514
 36. Кравченко Ю.А., Корой П.В. «Воспалительный индекс» и гистологическая картина при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023; 18 (4): 409-411. doi: 10.14300/mnnc.2023.18097
Kravchenko Yu.A., Koroy P.V. «Inflammatory index» and histological features in nonalcoholic fatty liver disease. *Medical News of North Caucasus.* 2023; 18 (4): 409-411. [In Russian]
 37. Ягода А.В., Корой П.В., Сляднев С.А. Положительная корреляция уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с показателями индекса фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 138 (2): 45-51.
Yagoda A.V., Koroy P.V., Slyadnev S.A. Positive correlation of the level of molecules of superfamily immunoglobulins ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 with the index of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017; 138 (2): 45-51. [In Russian]

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Корой Павел Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Дудов Темирлан Русланович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Pavel V. Koroy — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Temirlan R. Dudov — Assistant of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-226-232

УДК 616.127-003.821-036.88-053.9

EDN: VSAYKS

**О.В. Солдатова, И.Я. Горянская**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра внутренней медицины № 1, Симферополь, Россия

ЛЕТАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ

O.V. Soldatova, I.Y. Goryanskaya

Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky", Department of Internal Medicine № 1, Simferopol, Russia

Amyloid Cardiomyopathy: Review of A Fatal Case Report

Резюме

Пристальное внимание к проблеме амилоидной кардиомиопатии в последние годы обусловлено значительным приростом выявляемости заболевания на фоне повышения чувствительности и специфичности методов визуализации, применяемых в кардиологической практике, наряду с появлением новых перспективных методов диагностики и специфической терапии. Выбор тактики лечения системного амилоидоза напрямую зависит от результатов типирования амилоидогенных белков, которое стало возможным благодаря развитию протеомики, основанной на масс-спектрометрии. На сегодняшний день доказано, что важной и часто недогностированной причиной хронической сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма, особенно в пожилом возрасте, является амилоидная кардиомиопатия. Существует более 15 типов белков-предшественников, способных вызывать системный амилоидоз, однако только 2 из них накапливаются в интерстиции сердца: легкие цепи клонального иммуноглобулина (AL) и тетрамерный белок транстиретин (TTR). О значительной распространенности генетического транстиретинового амилоидоза дикого типа (ATTRwt), ранее именуемого старческим системным амилоидозом, говорят следующие цифры: у 13% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка диагностической находкой явилась транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, среди пациентов старше 80 лет данная патология *post mortem* выявляется в 20–25% патологоанатомических заключений, и в 37% случаев в группе долгожителей (пациентов старше 97 лет). Даже при ранней диагностике ATTR-амилоидоза продолжительность жизни от момента появления первых симптомов составляет 10–12 лет, так как заболевание необратимо прогрессирует, приводит к инвалидности вследствие тяжелого поражения сердца и полинейропатии. Поздняя же диагностика системного амилоидоза обусловлена низкой осведомленностью врачей первичного звена, наличием коморбидности у пожилых пациентов, отсутствием специфических симптомов заболевания и доступных диагностических скрининг-методов, и предопределяет неблагоприятный прогноз данного заболевания, особенно при формировании амилоидной кардиомиопатии.

Нами представлено описание клинического случая пожилой пациентки с торпидным течением прогрессирующей декомпенсированной застойной сердечной недостаточности, окончившейся летально на 3-и сутки госпитализации. Прижизненная верификация транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии не представлялась возможной. Эхокардиографические критерии приблизили нас к диагнозу, а патологоанатомические исследования позволили подтвердить диагноз системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца.

Ключевые слова: системный амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, клинический случай

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

Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 22.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 20.02.2025 г.

Принята к публикации 25.02.2025 г.

Для цитирования: Солдатова О.В., Горянская И.Я. ЛЕТАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 226-232. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-226-232. EDN: VSAYKS

Abstract

Close attention to the problem of amyloid cardiomyopathy in recent years has been caused by a significant increase in the disease detection simultaneously with increased sensitivity and specificity of imaging methods used in cardiological practice, along with the emergence of new promising diagnostic methods and specific therapy. The choice of treatment tactics for systemic amyloidosis directly depends on the results of typing of amyloidogenic proteins, which became possible due to the development of proteomics based on mass spectrometry. To date, it has been proven that amyloid cardiomyopathy is an important and often undiagnosed cause of chronic heart failure and cardiac arrhythmias, especially in the elderly. There are more than 15 types of precursor proteins capable of causing systemic amyloidosis, but only 2 of them accumulate in the interstitium of the heart: light chains of clonal immunoglobulin (AL) and tetrameric protein transthyretin (TTR). The significant prevalence of wild-type genetic transthyretin amyloidosis (ATTRwt), formerly referred to as senile systemic amyloidosis, is indicated by the following figures: in 13 % of patients hospitalized for decompensation of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, transthyretin amyloid cardiomyopathy was a diagnostic finding, among patients over 80 years of age, this pathology is detected post mortem in 20-25 % of pathoanatomic reports, and in 37 % of cases in the long-lived group (patients over 97 years of age). Even with early diagnosis of ATTR-amyloidosis, the life expectancy from the moment the first symptoms appear is 10-12 years, as the disease progresses irreversibly, leading to disability due to severe heart damage and polyneuropathy. The late diagnosis of systemic amyloidosis is due to the low awareness of primary care physicians, the presence of comorbidity in elderly patients, the absence of specific symptoms of the disease and available diagnostic screening methods, and determines an unfavorable prognosis of this disease, especially with the formation of amyloid cardiomyopathy. The relevance of this topic is due to the need to improve diagnostic algorithms and reduce the time for primary diagnosis of amyloid cardiomyopathy in order to improve the prognosis of the disease.

We have described a clinical case of an elderly patient with a torpid course of progressive decompensation of congestive heart failure, which ended fatally on the 3rd day of hospitalization. Echocardiographic criteria brought us closer to the diagnosis of amyloid cardiomyopathy, but pathoanatomic studies have confirmed the diagnosis of systemic amyloidosis with predominant heart damage.

Key words: systemic amyloidosis, amyloid cardiomyopathy, heart failure, cardiovascular diseases, clinical case

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the impossibility of identifying the patient

Article received on 22.01.2025

Reviewer approved 20.02.2025

Accepted for publication on 25.02.2025

For citation: Soldatova O.V., Goryanskaya I.Y. Amyloid Cardiomyopathy: Review of A Fatal Case Report. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 226-232. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-226-232. EDN: VSAYKS

AL — amyloidosis light chain, ATTRwt — amyloidosis transthyretin wild type (транстиретиновый амилоидоза дикого типа), NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NYHA — New York Heart Association, SpO₂ — периферическое насыщение крови кислородом, TTR — транстиретиин, АВО — атриоventрикулярное отверстие, АД — артериальное давление, АК — амилоидная кардиомиопатия, ГБУЗ РК «КРКГВВ» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский Республиканский Клинический Госпиталь для ветеранов воинов», ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Николая Александровича Семашко», ИМТ — индекс массы тела, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КП — коэффициент позитивности, КСРЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МЕ — международные единицы, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СН — сердечная недостаточность, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТСЛЖ — толщина стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМ-ЭКГ — суточное холтеровское мониторирование электрокардиографии, ХСНсФВЛЖ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, ЦРБ — центральная районная больница, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Понятие амилоидоз подразумевает мультисистемное заболевание, характеризующееся отложением во внеклеточном пространстве нерастворимых амилоидных фибрилл, состоящих из неправильно агрегированных белков. Для каждого типа амилоидоза специфичен свой тип амилоидогенного белка-предшественника, обозначение которого легло в основу современной классификации заболевания [1]. В настоящее время доказано, что амилоидная кардиомиопатия (АК) значительно утяжеляет прогноз заболевания, и в 98 % случаев развивается при таких основных системных типах амилоидоза, как AL-амилоидоз, обусловленный

отложением легкой цепи иммуноглобулина (AL), и TTR-амилоидоз (ATTR), при котором откладываются тетрамеры транстиретиина (ATTR) [2]. Интерстициальная инфильтрация амилоида в сердце патогенетически предопределяет фенотип рестриктивной кардиомиопатии с формированием миокардиальной диастолической и впоследствии систолической дисфункции. Вследствие ремоделирования сердца и отложения амилоида в его стенках могут возникать нарушения сердечного ритма и проводимости. У пожилых пациентов снижение качества жизни может быть обусловлено не только возрастом, но и неспецифическими симптомами АК вследствие ATTRwt, которые варьируют от

минимальных до симптомов прогрессирующей декомпенсации сердечной недостаточности (СН). Поэтому рутинного обследования недостаточно для верификации диагноза. Особенности диагностики АК заключаются в выявлении подозрительных клинических признаков, ассоциированных с фенотипом амилоидоза, а также подтверждении данного предположения при помощи методов визуализации и специальных лабораторных исследований, идентифицирующих заболевание [3]. Учитывая отсутствие специфических признаков и симптомов заболевания, а также доступности чувствительных методов диагностики: МРТ и сцинтиграфии сердца, эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с последующим типированием амилоидогенного белка при помощи иммуногистологических и биохимических методов, ранняя диагностика и своевременное начало специфической терапии амилоидоза остается актуальной проблемой в реальной клинической практике. Распространенность АК, низкий процент ранней верификации диагноза и, как следствие, отсутствие возможности своевременного начала специфической терапии, обуславливают важность подробного изучения летального клинического случая амилоидной кардиомиопатии у пожилой пациентки.

Описание клинического случая

Пациентка М., женщина 75 лет, госпитализирована в экстренном порядке в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) республиканского клинического кардиологического диспансера ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополь 02.09.2024 в тяжелом состоянии, тяжесть обусловлена сердечно-легочной недостаточностью и генерализованным отечным синдромом. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, перебои в работе сердца, одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба 5-10 м), отеки голеней, увеличение объема живота; отмечала потерю более 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Из анамнеза: считает себя больной с февраля 2024 года, когда появились перебои в работе сердца, за медицинской помощью не обращалась. В июне после санаторно-курортного лечения состояние ухудшилось: появилась одышка и отеки нижних конечностей, в связи с чем в июле была госпитализирована в терапевтическое отделение ЦРБ по месту жительства. На КТ ОГК от 30.07.2024 обнаружили правосторонний гидропневмоторакс, компрессионный ателектаз справа, кардиомегалию, застойные явления в легких, асцит. Проведена плевральная пункция: анализ плевральной жидкости выявил трансудат, серозного характера, с относительной плотностью 1010 г/мл, содержанием белка — 19 г/л; микроскопия: мезотелий- 5-6 в поле зрения, лимфоциты — 3-4 в поле зрения, эритроциты — 10-12 в поле зрения, атипичных клеток не обнаружено. Получала симптоматическую терапию, выписана без улучшения. В связи с сохраняющимися признаками застойной СН через месяц была госпитализирована в гериатрическое отделение ГБУЗ РК «Крымский

Республиканский Клинический Госпиталь для ветеранов войн» с диагнозом: ХСН 2Б стадии; старческая астенция. ЭхоКГ от 07.08.2024 выявила дилатацию правых отделов сердца и левого предсердия, нарушение диастолической функции миокарда, ФВ 50%, клапаны без изменений. Повторная КТ ОГК 08.08.2024 подтвердила кардиомегалию, двусторонний гидроторакс и признаки застойных явлений в легких: в правой плевральной полости свободная жидкость плотностью около 8 едН, толщина слоя до 48 мм, в левой — плотностью около 5 едН, толщина слоя до 9 мм. КТ органов брюшной полости от 08.08.2024 выявила асцит, анасарку, жировой гепатоз. Лечение включало симптоматическую терапию ХСН (фуросемид 100 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, кандесартан 32 мг/сут), стероидную (дексаметазон 8 мг/сут), липид-снижающую (розувастатин 5 мг/сут) терапию. Выписана без улучшения. По месту жительства выполнена контрольная рентгенография ОГК от 29.08.2024 — горизонтальный уровень жидкости справа на уровне IV ребра, плевро-диафрагмальный угол слева свободен. Отсутствие положительной динамики состояния вынудило обратиться в поликлинику кардиодиспансера, где была госпитализирована по экстренным показаниям.

При физикальном обследовании: общее состояние тяжелое, в сознании; температура тела 36,4° С, ИМТ=18; аускультативно: над легкими дыхание жесткое, ослаблено в боковых отделах, отсутствует в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, ЧДД 24 в мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) 96%; тоны сердца приглушены, аритмичные, шумов нет, ЧСС 60 уд/мин, пульс аритмичный, слабого наполнения, АД 85/55 мм рт.ст.; симметричные отеки нижних конечностей до уровня верхней трети голеней, живот при пальпации мягкий, увеличен в объеме за счет наличия свободной жидкости, положительный симптом флюктуации. В клиническом анализе крови патологии не выявлено: гемоглобин 133 г/л, эритроциты $4,43 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 175×10^9 /л, лейкоциты $8,6 \times 10^9$ /л, СОЭ 20 мм/ч. Данные биохимического анализа крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, холестерин 3,8 ммоль/л, билирубин 14,7 ммоль/л, мочевины 23,0 ммоль/л, креатинин 197 ммоль/л, общий белок 57 г/л, альбумин 30 г/л, АЛТ 32,9 ЕД, АСТ 24,7 ЕД, калий 4,9 ммоль/л, натрий 129,3 ммоль/л, кальций 1,27 ммоль/л. Гемостазиограмма: протромбиновое время 25,0, ПТИ 41,2%, МНО 2,0, фибриноген А 4,5 г/л, АЧТВ 41с, тромбиновое время 21с. Кардиальные маркеры: миоглобин — 72,0 нг/мл (норма <70 нг/мл), тропонин I — 0,14 нг/мл (норма <0,01 нг/мл), NT-proBNP — 9086 пг/мл. Маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ, сифилиса — не обнаружены. В общем анализе мочи выявлена протеинурия 0,12 г/л, лейкоцитурия — 10 в п/зр. ЭКГ при поступлении (рис.1) — вольтаж не снижен, трепетание предсердий с АВ-проведением, ЧСС 108 уд/мин, ЭОС не отклонена, гипертрофия левого желудочка.

Проведена трансторакальная Эхо-КГ (рис.2) 04.09.2024: ЛП 4,6 см, КДРЛЖ 3,6 см, КСРЛЖ 3,0 см, индекс КДО ЛЖ 46 мл/м², ТЗСЛЖ 1,3 см, ТМЖП 1,3 см,

ФВ ЛЖ 36%, ПЖ 2,9 см, умеренная дилатация полостей правого желудочка и обоих предсердий, размеры и объемы полости ЛЖ в пределах нормы, клапаны без особенностей, умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, эхо-структура миокарда ЛЖ визуализируется мелкозернистой и «блестящей» с характерным «свечением», выраженная относительная трикуспидальная недостаточность, умеренная легочная гипертензия при систолическом давлении в легочной артерии до 42 мм рт.ст.; сократительная способность миокарда ЛЖ значительно диффузно снижена, значительно нарушена его диастолическая функция; в правой плевральной полости определяется до 600 мл свободной жидкости, в полости перикарда и левой плевральной полости свободной жидкости не выявлено. Оценка продольной деформации ЛЖ не была выполнена в виду отсутствия технических возможностей.

На основании результатов клинического обследования был верифицирован основной диагноз: первичный амилоидоз с преимущественным поражением сердца, осложненный ХСН 2Б стадии со сниженной сократительной способностью миокарда (ФВ 36%), 4 функциональный класс (NYHA); персистирующая форма фибрилляции-трепетания предсердий (CHA2DS2-VASc 4 балла, HAS-BLED 1балл, EHRA 2b); правосторонний гидроторакс, асцит. Проводилась соответствующая клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи терапия застойной сердечной недостаточности, включающая в себя кардиотропную

(комбинация вальсартан+сакубитрил, бисопролол), дегидратационную (фуросемид, спиронолактон), антиаритмическую (амиодарон), антикоагулянтную (ривароксабан) терапию и ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин) в стандартных дозировках. Планировалось проведение ЭМБ для гистологического подтверждения типа системного амилоидоза.

На фоне проводимой антиаритмической терапии на 2-е сутки госпитализации произошло восстановление синусового ритма (рис. 3), однако состояние пациентки оставалось без изменений стабильно тяжелым. Несмотря на применение комбинированной диуретической терапии (внутривенное капельное введение 100 мг фуросемида и пероральный прием спиронолактона 100 мг), положительного диуреза достичь не удалось — сохранялась анасарка.

На 3-и сутки пребывания в стационаре состояние пациентки резко ухудшилось: произошла внезапная потеря сознания, самостоятельное дыхание не эффективно, были начаты реанимационные мероприятия. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, у пациентки внезапно произошла остановка сердечной деятельности, на мониторе — асистолия, была констатирована клиническая смерть. Проведение непрямого массажа сердца, интубации трахеи, подключение респираторной поддержки мешком Амбу и внутривенное введение адреналина по схеме не оказали должного эффекта, и через 30 минут была констатирована биологическая смерть.

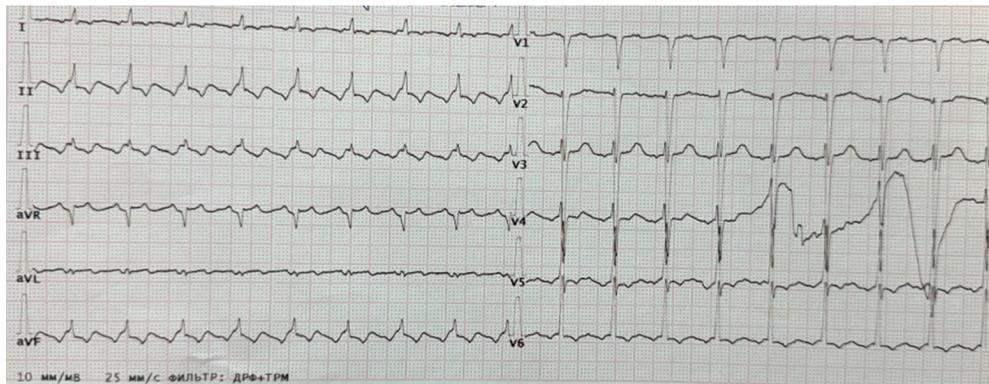


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении — трепетание предсердий
Figure 1. ECG on admission — Atrial flutter

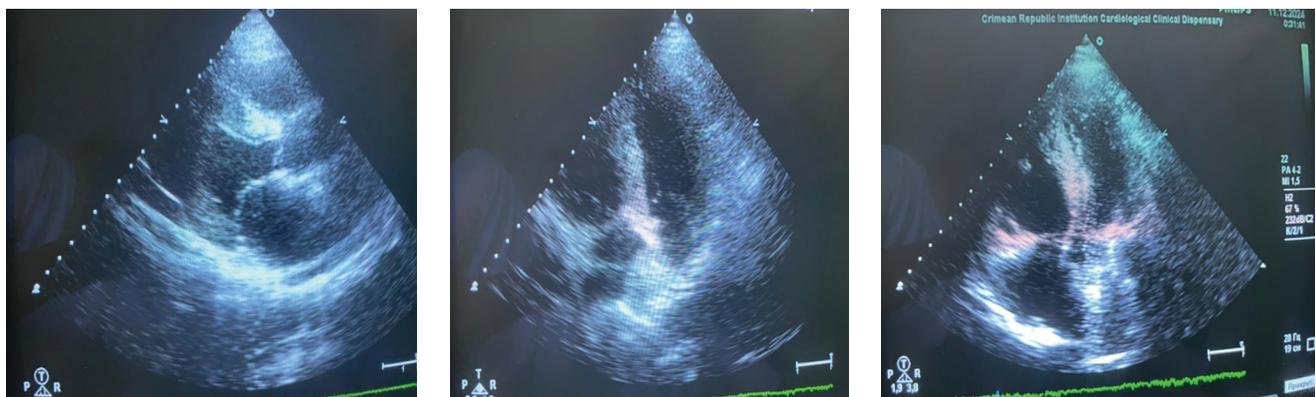


Рисунок 2. Характерное для амилоидной кардиомиопатии «свечение» при трансторакальной ЭхоКГ
 Примечание. А — парастеральная позиция по длинной оси; Б и В — верхушечная позиция по длинной оси
Figure 2. Amyloid cardiomyopathy “glow” during transthoracic echocardiography findings
 Note. A — parasternal position along the long axis; B, B — apical position along the long axis

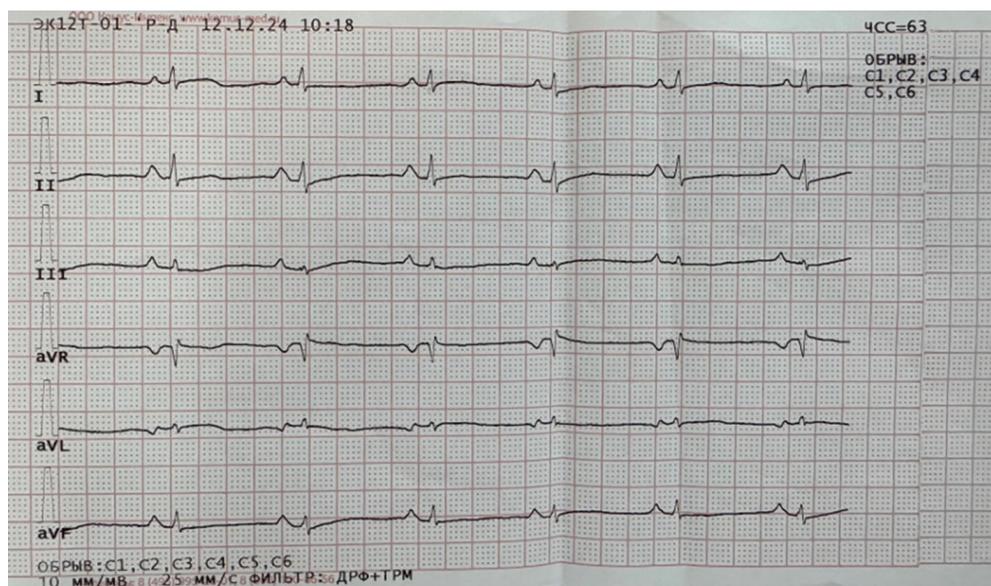


Рисунок 3. ЭКГ на 2-е сутки госпитализации — восстановление синусового ритма после фармакологической кардиоверсии
Figure 3. ECG on the second day of hospitalization — sinus rhythm restoring after pharmacological cardioversion

Результаты патологоанатомического исследования.

В брюшной полости выявлено 1000 мл, в плевральных полостях справа — 2000 мл, слева — 1000 мл, в полости перикарда — 100 мл желтой прозрачной жидкости. Сердце — 700 г, 14×11×7 см, верхушка закруглена, образована ЛЖ; полости сердца расширены, периметр правого атриовентрикулярного отверстия (АВО) — 12 см, левого — 10 см, аорты — 7 см. Миокард хрящевидной плотности светло-коричневый с салным блеском, толщина стенки ЛЖ на поперечном срезе на расстоянии 1,0 см от фиброзного атриовентрикулярного кольца 1,8 см, ПЖ — до 0,5 см. Коронарные артерии ригидные с единичными плотными серо-желтыми бляшками, занимающие до 50 % поверхности интимы, обтурирующие просвет до 50 %. Легкие обжаты жидкостью сверху, плотной консистенции, с поверхности разреза стекает большое количество пенистой жидкости и жидкой крови.

Гистологическое исследование:

Сердце — положительная окраска с использованием конго красного на амилоид с положительным зеленым свечением в поляризованном свете, неравномерное полнокровие сосудов, утолщение и амилоидоз стенок мелких и средних сосудов; периваскулярные, межмышечные очаги отложения аморфных эозинофильных масс амилоида; истончение, атрофия и извитость мышечных волокон; дистрофия и умеренная гипертрофия кардиомиоцитов; очаговая фрагментация межмышечных волокон.

Мозг — периваскулярный, перицеллюлярный отек; дистрофия глиальных клеток, очаги rareфикации мозговой ткани; полнокровие сосудов.

Легкие — малокаровые сосудов; межальвеолярные перегородки утолщены с отложением эозинофильных амилоидных масс, такие же отложения по ходу сосудов.

Печень — балочное строение сохранено; обширные отложения масс амилоида в стенках сосудов, по ходу портальных трактов; дистрофия гепатоцитов, отек.

Почки — капсула и стенки сосудов клубочков утолщены, склерозированы с отложением амилоида. В паренхиме очаговая лимфоцитарная и круглоклеточная инфильтрация, склероз и гиалиноз, по ходу сосудов обширные поля отложений амилоида. Отложения масс амилоида по ходу сосудов обнаружены также в поджелудочной железе.

По результатам патологоанатомического исследования, смерть наступила от нарастающей сердечно-легочной недостаточности, в частности отека легких и отека мозга, возникших вследствие основного заболевания: первичный системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

Обсуждение

Многочисленные исследования последних лет показывают недооцененность АТТР-амилоидоза, как причины возникновения нарушений сердечного ритма и проводимости, а также неуклонно прогрессирующей СН у пожилых пациентов [4], что нашло отражение в представленном клиническом наблюдении. Диагностический поиск причин возникновения синдрома торпидной декомпенсированной ХСН и пароксизма трепетания предсердий сводился к ишемической болезни сердца, приобретенным порокам клапанов сердца и амилоидной кардиомиопатии. В анамнезе представленной пациентки отсутствовали данные об артериальной гипертензии, хронических или острых формах ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, либо пороках клапанов сердца, способных приводить к неуклонно прогрессирующей ХСН, поэтому диагноз АК был наиболее вероятен. По современным представлениям АТТР дикого типа (АТТР-wt) ассоциируется с генерализованным отложением амилоида в интерстиции паренхиматозных органов из-за возрастных нарушений секреции тетрамеров транстиретаина печенью [5] и способен приводить к вышеупомянутым кардиологическим проявлениям. Также был выявлен характерный клинический признак АК: сниженный

вольтаж QRS на ЭКГ и несоответствие ЭКГ показателей гипертрофии миокарда ЛЖ ЭхоКг-данным, то есть сниженный индекс ЭКГ/ЭхоКГ менее 7,8; чувствительность данного признака составляет 94 %, точность — 82 %, а отрицательная прогностическая ценность — 97 % [6]. Незначительное повышение кардиальных маркеров (миоглобин — 72,0 нг/мл, тропонин I — 0,14 нг/мл) исключало массивное миокардиальное повреждение, а крайне высокий уровень NT-proBNP — 9086 пг/мл говорил о тяжелой миокардиальной дисфункции вследствие других причин. Комбинация таких кардиальных проявлений, как слабость, нарушение ритма, тяжелая декомпенсированная ХСН (анасарка) резистентная к терапии, ЭКГ-признаки и ЭхоКГ находки: дилатация правых камер сердца и ЛП, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина стенок ЛЖ до 1,3 см), диастолическая и миокардиальная дисфункция (ФВ 36 %) и патогномичная мелкозернистая структура миокарда ЛЖ со «свечением» подтвердило наличие АК. Осталось идентифицировать тип амилоидоза. Основная дифференциальная диагностика заключалась в подтверждении АТТР- либо AL-типа системного амилоидоза, имеющих схожие проявления, присутствующие у нашей пациентки, в частности возраст старше 70 лет, похудание, симптомы торпидной прогрессирующей ХСН. У представленной пациентки при отсутствии каких-либо экстракардиальных манифестаций, в пользу гипотезы о наличии фенотипа АТТРwt свидетельствовало лишь нарушение сердечного ритма (трепетание предсердий) [7], по данным исследований распространенность фибрилляции/трепетания предсердий у пациентов с АК при АТТР-wt выявлялась чаще (71 % пациентов), чем при AL-амилоидозе (26 %) [8]. Наличие минимальной протеинурии (0,12 г/л) не помогло достоверно отличить АТТР- и AL-амилоидоз, хотя для последнего более характерен нефротический уровень протеинурии. К сожалению, мы не успели выполнить запланированную прижизненную идентификацию типа системного амилоидоза: биопсию подкожной жировой клетчатки и ЭМБ с последующим типированием амилоидогенного белка, исследования на наличие плазмноклеточной дискразии (биопсия костного мозга с цитофлуориметрией, анализ секретируемых парапротеинов: иммунофиксация и электрофорез белков сыворотки и мочи с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов). Даже посмертно окончательно верифицировать диагноз системного АТТР-амилоидоза посредством рутинных методов патологоанатомического исследования не удалось, так как не было проведено иммуногистологическое и биохимическое исследование амилоида [9]. Согласно литературным данным, появление симптомов ХСН является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с системным амилоидозом, так, без лечения средняя выживаемость составляет около года, а при наличии симптомов тяжелой ХСН — около полутора [10]. Данный факт нашел своё подтверждение у нашей пациентки: спустя 6 месяцев после появления первых кардиальных симптомов в виде аритмии и 3 месяца после присоединения симптомов ХСН пациентка

скончалась вследствие прогрессирования торпидной ХСН. Независимыми факторами риска ухудшения выживаемости при АК вследствие АТТР являются также возраст, III-IV ФК по NYHA, систолическое АД <100 мм рт.ст., резистентность к диуретической терапии, а уровень NT-proBNP ≥ 1800 нг/л увеличивает также показатель смертности от всех причин [11]. Следует отметить, что все вышеперечисленные факторы риска неблагоприятного исхода присутствовали у представленной пациентки, что значительно утяжеляло её прогноз. Выявленное у нашей пациентки несоответствие толщины стенки ЛЖ по данным ЭхоКГ (1,3 см) и аутопсии (1,8 см) является скорее закономерностью, чем исключением. Так, согласно литературным данным, диагностическая эффективность распознавания прижизненной гипертрофии ЛЖ при посмертном измерении была низкой: разница между аутоптическими и ЭхоКГ значениями для толщины стенки ЛЖ составляла от 3,3 до 5,2 мм, а для МЖП от 1,3 до 1,4 мм. Данный феномен может быть обусловлен посмертными изменениями в сердце, которые необходимо учитывать при диагностике патологии сердца [12]. К сожалению, несмотря на многочисленные госпитализации, ни врачи санатория, ни ЦРБ, ни республиканского госпиталя не смогли заподозрить системный амилоидоз, что, по нашему мнению, свидетельствует об их недостаточной осведомленности. Ранняя и быстрая диагностика АК при подозрении на амилоидоз является первоочередной задачей и залогом эффективности терапии, поскольку раннее начало лечения может предотвратить дальнейшее отложение амилоида и прогрессирующее повреждение органов-мишеней [1, 3]. До 2018 года единственно возможным методом лечения АК при АТТР была трансплантация сердца, доступность которой существенно ограничивалась преклонным возрастом пациентов и необходимостью трансплантации нескольких органов (сердца и печени). Прорывом в лечении АТТР явились недавно появившиеся и одобренные фармакологические методы лечения, основанные на ингибировании гена TTR (подавление синтеза белка TTR), или стабилизация TTR (предотвращение диссоциации тетрамеров TTR на фибриллы) [13].

У нашей пациентки время было упущено, и, даже несмотря на научный прорыв в лечении таких пациентов с возможностью использования специфической терапии [14], был предопределен летальный исход. Всего 2 дня нахождения в стационаре после постановки диагноза АК не позволили провести прижизненную диагностику типа амилоидогенного белка и начать специфическую терапию.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает необходимость повышать информированность врачей первичного звена о системном амилоидозе у пожилых пациентов, его диагностических критериях и возможностях применения специфической терапии. Пациентам с АК необходим персонализированный диагностический и терапевтический подход мульти-

дисциплинарной команды врачей для выработки терапевтической стратегии и оценки потенциальной роли современных методов лечения СН. Благодаря значительным достижениям современной медицины в лечении данной категории больных, своевременная диагностика позволит оперативно проводить терапевтические вмешательства, направленные на улучшение выживаемости, физических функций и/или качества жизни пациентов.

Вклад авторов:

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

Солдатова О.В.: написание статьи, редактирование рукописи, интерпретация данных клинического случая утверждение окончательного варианта статьи, поиск литературных источников.

Горянская И.Я.: научное консультирование, разработка дизайна и редактирование статьи, утверждение окончательного 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

Soldatova O.V.: manuscript editing, drafting articles, approval of the final status of articles, interpretation clinical case data, search of references

Goryanskaya I.Y.: scientific consulting, manuscript editing, design development and approval of the final status of articles

Список литературы/References:

- Writing Committee; Kittleson M.M., Ruberg F.L., Ambardekar A.V., et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21; 81(11):1076-1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022.
- Терещенко С.Н., Насонова С.Н., Жиров И.В. и др. Амилоидоз сердца (Учебное пособие) Москва, 2022; 35с Tereshchenko S.N., Nasonova S.N., Zhiron I.V., et al. Amyloidosis of the heart. Moscow, 2022; 35[in Russian].
- Witteles R.M., Bokhari S., Damy T., et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail.* 2019 Aug;7(8):709-716. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.010.
- Gioeva Z.V., Mikhaleva L.M., Gutyrchik N.A., et al. Histopathological and Immunohistochemical Characteristics of Different Types of Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 3;25(19):10667. doi: 10.3390/ijms251910667.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив. 2022;94(4):584–595. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465 Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Moiseeva O.M., et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Ter Arkh.* 2022 May 26; 94(4):584-595. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201465. [in Russian].
- Pagura L., Porcari A., Cameli M., et al. ECG/echo indexes in the diagnostic approach to amyloid cardiomyopathy: A head-to-head comparison from the ACTIVE study. *European Journal of Internal Medicine.* 2023 doi: 10.1016/j.ejim.2023.09.026
- Ali G.M. S., Seme W.A. E., Dudhat K. Examining the Difficulties in Identifying and Handling Cardiac Amyloidosis; Acquiring Important Knowledge and Robust Treatment Methods. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2024;24(2):65-82. doi: 10.2174/011871529X301954240715041558.
- Giancaterino S., Urey M.A., Darden D., et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol.* 2020; Apr;6(4):351-361. doi: 10.1016/j.jacep.2020.01.004.
- Riefolo M, Conti M., Longhi S., et al. Amyloidosis: what does pathology offer? The evolving field of tissue biopsy. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Dec 5;9:1081098. doi: 10.3389/fcvm.2022.1081098.
- Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021 Mar;289(3):268-292. doi: 10.1111/joim.13169.
- Nicol M., Denev A., Lairez O., et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:231–239. doi: 10.1002/ejhf.2016. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33006180.
- Lohner L., Ondruschka B., Garland J., et al. Comparison of ante- and postmortem ventricular wall thickness using echocardiography and autopsy findings. *Virchows Arch.* 2024 Nov 8. doi: 10.1007/s00428-024-03960-z. Epub ahead of print.
- Senigarapu S., Driscoll J.J. A review of recent clinical trials to evaluate disease-modifying therapies in the treatment of cardiac amyloidosis. *Front Med (Lausanne).* 2024 Oct 30;11:1477988. doi: 10.3389/fmed.2024.1477988.
- Siddiqi O.K., Mints Y.Y., Berk J.L., et al. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid.* 2022;29:71–78. doi: 10.1080/13506129.2021.2000388.

Информация об авторах:

Солдатова Ольга Валериевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: olgasolda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>

Горянская Ирина Ярославовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: irina_gor@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>

Authors Information

Olga V. Soldatova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1 of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, e-mail: olgasolda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>

Irina Ya. Goryanskaya — MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1 of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, e-mail: irina_gor@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-233-240

УДК [616.12-008.46-06:616.127-002.17]-073

EDN: WHQDOA

**О.В. Пономарева^{1,2}, Е.А. Смирнова¹, К.А. Шукис^{1,2}**¹— ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия²— Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Рязань, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА: ВОПРОСЫ ВЕРИФИКАЦИИ «СЛОЖНОГО» ДИАГНОЗА

O.V. Ponomareva^{1,2}, E.A. Smirnova¹, K.A. Shukis^{1,2}¹— Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia²— State budgetary institution of the Ryazan region «City Clinical Hospital № 11», Ryazan, Russia

Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in A Comorbid Patient: Issues in Verification of A «Difficult» Diagnosis

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) — это сложный, гетерогенный, полиорганный системный синдром, который характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью. В настоящее время он приобрел характер эпидемии XXI века. В клиническом наблюдении описана история пациентки пожилого возраста, страдающей ишемической болезнью сердца (ИБС), дислипидемией, стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий на фоне артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, осложненного диабетической ретинопатией, полинейропатией, нефропатией с развитием хронической болезни почек (ХБП) и ХСНсФВ. Состояние отягощалось наличием хронического пиелонефрита единственной почки после нефрэктомии справа по поводу абсцесса почки, бронхиальной астмы. Продемонстрированы ограничения в использовании современных шкал для определения предтестовой вероятности ХСНсФВ, низкий показатель натрийуретических пептидов (НУП). Коморбидность, плохо контролируемые АГ, СД, низкая приверженность к терапии привели к развитию острой сосудистой катастрофы, повторное нарушение мозгового кровообращения — к летальному исходу. Гистологически обнаружен выраженный периваскулярный и интерстициальный склероз в миокарде и эпикарде, который является основой диастолической дисфункции при ХСНсФВ.

Клинический пример отражает трудности диагностики ХСНсФВ, а также взаимное патогенетическое влияние сопутствующей патологии, что привело к неблагоприятному исходу при несоблюдении рекомендаций.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, фиброз миокарда, коморбидность

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

Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 12.12.2024 г.

Одобрена рецензентом 25.02.2025 г.

Принята к публикации 10.03.2025 г.

Для цитирования: Пономарева О.В., Смирнова Е.А., Шукис К.А. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА: ВОПРОСЫ ВЕРИФИКАЦИИ «СЛОЖНОГО» ДИАГНОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 233-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-233-240. EDN: WHQDOA

Abstract

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex, heterogeneous, multi-organ systemic syndrome characterized by significant morbidity and mortality. Currently, it has acquired the character of an epidemic of the 21st century.

The clinical observation describes a typical story of an elderly patient suffering from coronary artery disease (CAD), dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries against the background of arterial hypertension (AH), obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), complicated by diabetic retinopathy, polyneuropathy, nephropathy with development of chronic kidney disease (CKD) and HFpEF. The condition was aggravated by the presence of chronic pyelonephritis of a single kidney (right nephrectomy for renal abscess in 2013), bronchial asthma. The limitations of modern scales for determining the pre-test probability of HFpEF and low natriuretic peptide levels are demonstrated. Comorbidity, poorly controlled hypertension, diabetes, low adherence to therapy led to the development of acute vascular accident, then, repeated cerebrovascular accident — to a fatal outcome. Histologically, perivascular and interstitial sclerosis in the myocardium and epicardium was detected, which is the basis of diastolic dysfunction in HFpEF.

A clinical example reflects the difficulties of verification of HFpEF-diagnosis, as well as the mutual pathogenetic influence of concomitant pathology, which can lead to an unfavorable outcome if recommendations are not followed.

Key words: chronic heart failure, preserved ejection fraction, myocardial fibrosis, comorbidity

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the impossibility of identifying the patient

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.12.2024

Reviewer approved 25.02.2025

Accepted for publication on 10.03.2025

For citation: Ponomareva O.V., Smirnova E.A., Shukis K.A. Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in A Comorbid Patient: Issues in Verification of A «Difficult» Diagnosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 233-240. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-233-240. EDN: WHQDOA

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретические пептиды, СД — сахарный диабет, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Коморбидность (в особенности наличие СД, АГ, ожирения и фибрилляции предсердий) лежит в основе патофизиологии ХСНсФВ. В современном мире количество пациентов, имеющих избыточную массу тела, нарушения липидного и углеводного обмена, дисфункцию почек неуклонно растет, эти заболевания запускают клеточные и молекулярные изменения в тканях сердца: воспаление; фиброз; нарушение синтеза оксида азота; дисфункцию саркомеров; митохондриальные и метаболические нарушения, которые приводят к развитию диастолической дисфункции, играющей ключевую роль в формировании ХСНсФВ [1]. Особенно актуально клиническое фенотипирование ХСНсФВ с целью подбора индивидуального подхода к терапии. Пациенты «кардиоренометаболического фенотипа», страдающие ожирением, ИБС, СД 2 типа, ХБП, характеризуются плохим прогнозом и имеют высокий риск смерти от всех причин или госпитализации по поводу ХСН [2]. Повышение смертности от острых сердечно-сосудистых событий у больных с абдоминальным ожирением, дислипидемией, АГ и гипергликемией связывают с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне инсулинорезистентности, как универсального дефекта сосудистой стенки [3]. Диагностика ХСНсФВ в условиях реальной клинической практики часто затруднена. Современные клинические рекомендации регламенти-

руют постановку диагноза на основании характерных жалоб, подтвержденных объективными признаками (или реакцией на диуретическую терапию), маркерами диастолической дисфункции левого желудочка при эхокардиографии (ЭхоКГ), повышенным уровнем натрийуретических пептидов. Рекомендовано пользоваться шкалами H2FPEF и HFA-PEFF, а при незначительных нарушениях диастолической функции и других противоречивых результатах исследования больного — использовать диастолический стресс-тест, который не имеет широкой доступности в нашей стране [4].

Приводим клиническое наблюдение, отражающее особенности течения и трудности диагностики ХСНсФВ у пациента «кардиоренометаболического» профиля.

Клиническое наблюдение

Представляем историю болезни пациентки С., (рис. 1) которая наблюдалась в поликлиническом отделении ГБУ РО ГКБ № 11. С ноября 2023 г. предъявляла жалобы на одышку и боли за грудиной при физической нагрузке, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., головную боль, общую слабость, отеки лодыжек периодически.

Из анамнеза заболевания известно, что страдала гипертонической болезнью с 1997 г., антигипертензивные препараты принимала нерегулярно, в основном при



Рисунок 1. Временная шкала развития кардиоренометаболического континуума и его исходов у наблюдаемой пациентки

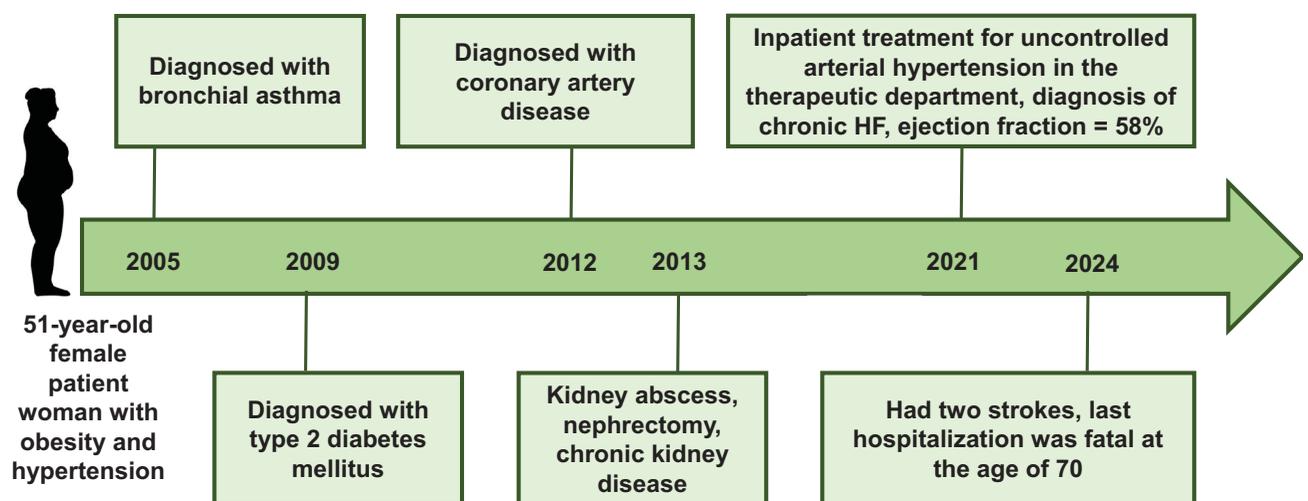


Figure 1. Timeline of development of the cardiorenometabolic continuum and its outcomes in the observed patient

повышении АД. Затем выявлена бронхиальная астма, по поводу которой получала будесонид+формотерол (с частичным контролем симптомов), далее установлен СД 2 типа, назначались метформин, глибенкламид, гликлазид, видаглиптин в различных комбинациях, диагностирована ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса (ФК), принимала ацетилсалициловую кислоту, статины, нитроглицерин по потребности, курсами триметазидин, никорандил. ХБП развилась в исходе течения АГ, СД и перенесенной нефрэктомии правой почки по поводу абсцесса. В 2021 г. проходила стационарное лечение в терапевтическом отделении ГБУ РО ГКБ № 11, где впервые установлен диагноз ХСНсФВ (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) = 58%). Больше госпитализаций не было, ухудшение с ноября 2023 г. Из анамнеза жизни: инвалид 2-й группы с 2011 г., на момент наблюдения работала вахтером в музыкальной школе (работа сменная, суточные дежурства). Объективно: Рост 150 см, вес 85 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,7 кг/м². Окружность талии 114 см. Сатурация 98%. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. В легких дыхание

везикулярное, единичные сухие хрипы в нижних отделах при форсированном выдохе. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 64 в минуту, АД 150/90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пастозность голеней и стоп. Физиологические отправления в норме. Данные лабораторных и инструментальных исследований: N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (31.10.2023) — 106,8 пг/мл., в общем анализе крови (28.11.2023) увеличена скорость оседания эритроцитов до 25 мм/ч, в остальном без патологии, в общем анализе мочи (27.11.2023): следы белка, экспресс-тестирование альбуминурии с использованием тест-полосок — 20 мг/л. В биохимическом анализе крови (27.11.2023): общий холестерин 7,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,9 ммоль/л, глюкоза плазмы 8,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,9%, креатинин 112 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 43,2 мл/мин/1,73м². Электрокардиография (27.11.2023): отклонение электрической оси влево,

ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 70-77 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), диффузные изменения миокарда. При ежегодной флюорографии органов грудной клетки теней патологического характера не обнаружено. Установлен диагноз: ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Гипертоническая болезнь 3 ст., неконтролируемая. Гипертрофия ЛЖ. Ожирение 2 степени. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа, диабетическая ретинопатия, полинейропатия, нефропатия. ХБП 3Б стадии, А1 стадия альбуминурии. Риск 4 (очень высокий). ХСНсФВ 2А ст., 2 ФК (ФВЛЖ 64%). Хронический пиелонефрит единственной почки (нефрэктомия справа по поводу абсцесса почки, 2013 г.). Бронхиальная астма, смешанного генеза, персистирующая, легкое течение, контролируемая. Хронический холецистит, ремиссия. Дорсопатия на фоне поясничного остеохондроза, ремиссия. Консультирована кардиологом, эндокринологом, пульмонологом, рекомендовано: лозартан 100 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг/сутки, нитроглицерин 0,5 мг по потребности, торасемид 2,5 мг/сутки, аторвастатин 40 мг/сутки, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сутки, метформин 2000 мг/сутки, гликлазид 60 мг/сутки, вилдаглиптин 100 мг/сутки, будесонид+формотерол 400+12 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза в день, ипратропия бромид+фенотерол 20+50 мкг/доза 2 ингаляции по потребности. По шкале комплаентности Мориски-Грина (ММАС-8) больная набрала 4 балла, что свидетельствует о низкой приверженности к терапии. На фоне приема торасемида пациентка отметила снижение отеков, одышки при физической нагрузке и самостоятельно отменила препарат через 1 месяц. Нерегулярный прием препаратов в недостаточных дозировках объясняла большим количеством назначений, сложными схемами приема, дороговизной лечения, перебоями поступления препаратов в рамках льготного лекарственного обеспечения. В марте 2024 г. выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (11.03.2024): признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозом левой внутренней сонной артерии до 65% в проксимальной части. Гипоплазия левой позвоночной артерии. ЭхоКГ (11.03.2024): конечный диастолический размер ЛЖ — 4,9 см, конечный систолический размер ЛЖ — 3,2 см, конечный диастолический объем ЛЖ — 110 мл, конечный систолический объем ЛЖ — 39 мл, ФВЛЖ — 64%, толщина межжелудочковой перегородки — 1,4 см, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу — 0,9 см, индекс массы миокарда ЛЖ — 116 г/м², относительная толщина стенки ЛЖ — 0,56, размеры левого предсердия — 43*54*38 мм, индексированный объем левого предсердия — 27,7 мл/м², систолическое давление в легочной артерии — 20 мм.рт.ст., E/e' — 14. Результат теста с шестиминутной ходьбой — 389 м., соответствует 2 ФК. По шкале H2FPEF — 5 баллов, HFA-PEFF — 2 балла. Промежуточная вероятность ХСНсФВ [4]. 17.04.2024 обратилась в кабинет неотложной помощи поликлиники с жалобами на повышение АД до 160/100 мм.рт.ст., головную боль, головокружение, одышку при ходьбе. Проведена коррекция

антигипертензивной терапии, добавлены амлодипин 2,5 мг/сут, моксонидин 0,2 мг/сут, открыт листок нетрудоспособности по поводу неконтролируемой АГ. На фоне повышения АД до 190/100 мм.рт.ст. 22.04.2024 появилась шаткость при ходьбе, потемнение в глазах, слабость в нижних конечностях, скорую помощь не вызывала, так как на 23.04.2024 назначены явка к терапевту и консультация эндокринолога. На приеме у терапевта 23.04.2024 АД 160/100 мм.рт.ст., разговаривает с трудом, выраженная слабость в конечностях, шаткость при ходьбе. На электрокардиографии без острой коронарной патологии. После осмотра неврологом в экстренном порядке направлена в нейрососудистое отделение ГБУ РО ГKB № 11 с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения, где находилась

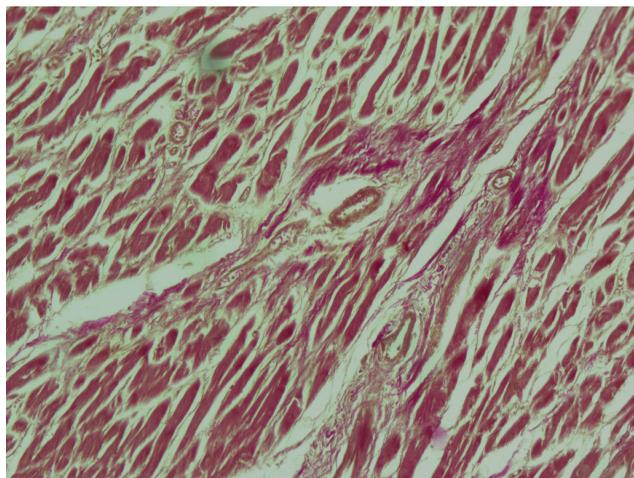


Рисунок 2. Фрагмент миокарда

Примечание. Окраска по Ван Гизону. В яркий розовый цвет окрасилась соединительная ткань в периваскулярной и интерстициальной зоне. Отек интерстиция и гипертрофия кардиомиоцитов

Figure 2. Fragment of the myocardium.

Note. Van Gieson's staining. The connective tissue in the perivascular and interstitial zone turned bright pink. Edema of the interstitium and hypertrophy of cardiomyocytes

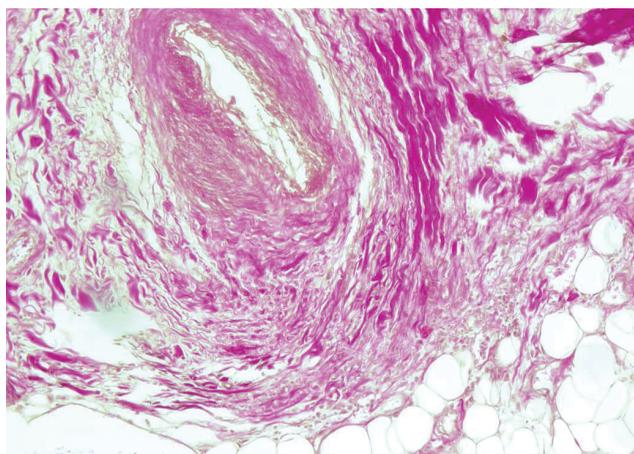


Рисунок 3. Фрагмент эпикарда

Примечание. Окраска по Ван Гизону. В яркий розовый цвет окрасилась соединительная ткань в периваскулярной зоне (выраженный склероз стенок сосуда)

Figure 3. Fragment of the epicardium

Note. Van Gieson's staining. The connective tissue in the perivascular zone turned bright pink (severe sclerosis of the vessel walls)

с 23.04.2024 по 13.05.2024 с диагнозом: ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне с дизартрией, атеротромботический подтип, с вторичным стволовым синдромом. ЭхоКГ (23.04.2024): ФВЛЖ — 60 %, E/e' — 14, индекс объема левого предсердия — 24 мл/м², индекс массы миокарда левого желудочка — 110 г/м², систолическое давление в легочной артерии — 20 мм.рт.ст. Выписана под наблюдение невролога и терапевта, рекомендован прием лизиноприла 20 мг/сут, амлодипина 5 мг/сут, аторвастатина 40 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, гликлазида 90 мг/сут, ситаглиптина 100 мг/сут. При осмотре на дому (14.05.2024): лежит в постели, физиологические отправления не контролирует, тетрапарез, дизартрия, требует постороннего ухода. В связи с ухудшением состояния 18.05.2024, выраженным нарушением речевой функции, нарастанием одышки в покое повторно госпитализирована в нейро-сосудистое отделение ГБУ РО ГKB № 11, переведена на искусственную вентиляцию лёгких, скончалась 19.05.2024. При аутопсии обнаружен ишемический инфаркт в стволе головного мозга; гипертрофия миокарда (масса сердца 398 г, толщина стенки левого желудочка 1,6 см, межжелудочковой перегородки 1,6 см); расширение полостей сердца; крупноочаговый кардиосклероз нижней стенки левого желудочка сердца (старый серый рубец диаметром 2,2 см); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (3 степень, 3 стадия, стеноз 56%); хроническое общее венозное полнокровие внутренних органов: мускатная печень, цианотическая индурация селезенки, отеки подкожной клетчатки нижних конечностей; хронический пиелонефрит в стадии обострения. При гистологическом исследовании микропрепаратов тканей сердца выявлен выраженный интерстициальный и периваскулярный фиброз (рис. 2, рис. 3).

Выраженное развитие фиброзных изменений обнаружено в почке (рис. 3).



Рисунок 4. Фрагмент почки.

Примечание. Окраска по Ван Гизону. Соединительная ткань в периваскулярной зоне, соединительная ткань в строме органа. Некробiosis эпителия канальцев

Figure 4. A kidney fragment

Note. Van Gieson's staining. The connective tissue in the perivascular zone and the connective tissue in the stroma of the organ. Necrobiosis of the tubular epithelium

Обсуждение

Пациент с ХСНсФВ коморбиден, каждый второй имеет более 5 сопутствующих заболеваний, не связанных с патологией сердца, процесс запускается совокупным воздействием различных факторов риска и сопутствующих состояний, включая возраст, женский пол, гиподинамию, ожирение, фибрилляцию предсердий, ИБС, СД, дислипидемию, АГ, метаболический синдром, ХБП, анемию, хроническую обструктивную болезнь лёгких и апноэ во сне. Не существует конкретных заболеваний, которые могли бы быть однозначной причиной ХСНсФВ, так как это системное воспалительное или метаболическое расстройство [5]. Специфических симптомов или признаков ХСНсФВ не существует, они такие же, как и у пациентов с сердечной недостаточностью в целом — одышка, плохая переносимость физических нагрузок, утомляемость, дискомфорт в груди [6]. Пациентка имела симптомы и признаки ХСН, нарушение диастолической функции по данным ЭхоКГ, что даже при отсутствии повышения NT-proBNP, подтверждает диагноз ХСНсФВ, несмотря на недостаточное количество баллов по шкалам HFA-PEFF и H2FPEF [4]. В реальной клинической практике диагностические алгоритмы зачастую не реализуются в связи с недоступностью повсеместного исследования НУП, недостаточным оснащением поликлиник современными ультразвуковыми приборами, невозможностью детального изучения диастолы врачом функциональной диагностики. Подробная оценка ЭхоКГ имеет фундаментальное значение в определении диастолической дисфункции и верификации ХСНсФВ. Миокардиальный фиброз, формирующийся в итоге воспалительных и метаболических нарушений, повышает жесткость камер сердца, что приводит к повышению давления заполнения ЛЖ, давления в левом предсердии. Неинвазивным маркером этого процесса служит величина E/e' — отношение силы, которую необходимо преодолеть левому предсердию для заполнения ЛЖ кровью в диастолу к скорости расслабления ЛЖ. Однако при проведении ЭхоКГ только 20,6% специалистов функциональной диагностики измеряют ФВЛЖ по Симпсону, 13,5% до настоящего времени используют метод Тейхольца, 62,6% применяют оба способа, а 3,2% вообще не определяют ФВЛЖ. Индексированный объем левого предсердия рутинно измеряют 56,8% врачей, E/e' — 51,6%, крайне редко выполняются спекл-трекинг ЭхоКГ и диастолический стресс-тест. В этих условиях симптомные коморбидные пациенты с ожирением, СД, фибрилляцией предсердий, ХБП попадают в «серую зону» при оценке вероятности ХСНсФВ по современным шкалам [7, 8]. Определение НУП в клинической практике произвело революцию в тактике ведения ХСН, однако NT-proBNP не идеальный биомаркер при ХСНсФВ. Границей, исключающей ее наличие, является показатель ниже 125 пг/мл, при этом у пациентов, уже получающих терапию ХСН, допускается более низкое значение [4]. Существуют причины, завышающие уровень НУП: пожилой возраст, ХБП, острый коронарный синдром, легочная гипертензия, легочная эмболия, транзиторное повышение

на старте лечения валсартаном+сакубитрилом, применение кардиотоксических лекарств, фибрилляция предсердий и другие аритмии, сепсис, тиреотоксикоз, клапанные пороки. В литературе активно обсуждается синдром дефицита НУП, выявлено множество факторов, влияющих на снижение их уровня при наличии ХСН: ожирение, отек легких, констриктивный перикардит, тампонада сердца, полиморфизмы гена *NPPB*, повышенный уровень андрогенов у женщин, гиперкортицизм, инсулинорезистентность, постоянный прием валсартана+сакубитрилла, повышение уровня андрогенов, незначительные нарушения структуры и функции миокарда. [9, 10]. Точный механизм обратной связи между ожирением и уровнем NT-proBNP остается неясным. Предполагается, что ожирение увеличивает клиренс НУП в адипоцитах, что может быть генетически запрограммировано и снижает их высвобождение. Существует мнение, что более низкий уровень НУП наблюдается у пациентов с ХСНсФВ и ожирением из-за повышенной механической нагрузки на перикард (по аналогии с констриктивным перикардитом) [6, 11, 12]. Поэтому современные исследователи рекомендуют при ИМТ от 30 до 35 кг/м², пороговое значение NT-proBNP

снижать на 25 %; при ИМТ от 35 до 40 кг/м² на 30 % и более 40 кг/м² на 40 % [13]. Согласно данным рекомендациям при наличии ожирения 2 степени нижняя граница NT-proBNP для пациентки составляла 87,5 пг/мл. При этом у нее существовали факторы, повышающие уровень NT-proBNP — пожилой возраст и наличие ХБП. «Кардиоренометаболический» фенотип ХСНсФВ широко представлен во многих исследованиях — это пациенты, страдающие ожирением, СД, ХБП, их количество может достигать 1/3 всей популяции с ХСНсФВ [2]. Возникающие метаболические нарушения и воспалительный процесс, играют важную роль в патогенезе ХСНсФВ, а взаимосвязь этих двух биологических процессов имеет отдельный термин — «метавоспаление», или воспалительно-фиброзная парадигма [14, 15]. Ожирение, характеризующееся постоянным системным воспалением низкой интенсивности, инициирует каскад развития кардиоренометаболического синдрома, способствует инфильтрации миокарда моноцитами, которые высвобождают воспалительные цитокины, приводящие к активации фибробластов и последующему фиброзу миокарда, лежащему в основе ХСНсФВ [16, 17]. Запуская инсулинорезистентность, ожирение ведет к развитию

Таблица 1. Вопросы ведения пациентов кардиоренометаболического профиля, возникающие на пересечении коморбидных состояний

Проблема	Пути решения
Снижение массы тела и контроль гликемии	Гипокалорийная диета, повышение физической активности пациента (аэробные нагрузки), рассмотреть назначение АГПП1. Подбор терапии с учетом СКФ. При СКФ >30 мл/мин/1,73м ² — основные препараты это ИНГЛТ2 и метформин [4].
Достижение целевого уровня АД	Воздерживаться от применения короткодействующих препаратов. У пациента с БА можно применять АК и БРА, поскольку они реже, чем ИАПФ провоцируют кашель [20, 21].
Предотвращение ухудшения функции почек	Старт с низких доз, титрация до оптимальных с учетом регулярного контроля СКФ и электролитов. Недопустимость приема каких-либо препаратов без консультации врача [4, 20].
Нарушения липидного обмена и атеросклероз сосудов	Статины для достижения целевых уровней ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л или его снижения на 50 % от исходного уровня). При неэффективности — добавить эзетимиб [4, 21].
Наличие бронхиальной астмы	Постоянное использование базисной терапии. Избегать применения КДБА и СГКС (неблагоприятно влияют на углеводный и липидный профиль), ББ — если польза превышает риск, низкие дозы [20, 21].
Обучение пациента, профилактика	Занятия в школе диабета, ХСН. Направление на 3 этап медицинской реабилитации, диспансерное наблюдение. Вакцинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции [4].

Сокращения: АГПП1 — агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, БА — бронхиальная астма, ББ — бета-блокаторы, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, КДБА — короткодействующие бета-агонисты, СГКС — системные глюкокортикостероиды

Table 1. Management considerations for patients with a cardiorenal-metabolic profile and comorbid conditions

Issue	Approach
Weight management and glycemic control	Low-calorie diet, increased physical activity (aerobic exercises), and consideration of GLP-1 receptor agonists. If eGFR >30 ml/min/1.73m ² , SGLT2i and metformin are the primary options [4].
Achieving target blood pressure	Avoid short-acting antihypertensive drugs. In patients with asthma, CCB and ARB are preferable, as they are less likely than ACEi to induce cough [20, 21].
Preserving kidney function	Initiate treatment with low doses and titrate up carefully while monitoring eGFR and electrolytes. Avoid any medications without prior consultation with a physician [4, 20].
Lipid disorders and atherosclerosis	Statins should be used to achieve LDL targets (<1.4 mmol/L or a 50 % reduction from baseline). If statins are insufficient, ezetimibe should be added [4, 21].
Bronchial asthma management	Regular use of maintenance therapy is essential. Avoid short-acting β-agonists due to their adverse cardiovascular effects, systemic glucocorticoids (which negatively impact glucose and lipid metabolism), and β-blockers unless absolutely necessary, using only at low doses [20, 21].
Patient education and preventive care	Participation in diabetes education programs and heart failure management clinics. Referral for stage 3 medical rehabilitation and routine medical follow-ups. Vaccination against influenza and pneumococcal infections [4].

Abbreviations: GLP-1 — Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, eGFR — estimated Glomerular Filtration Rate, SGLT2i — Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, CCB — Calcium channel blockers, ARB — Angiotensin receptor blockers, ACEi — Angiotensin-converting enzyme inhibitors, LDL — Low-density lipoproteins

СД, которым страдает каждый третий пациент с ХСН, без учета нарушения толерантности к глюкозе, гликемии натощак и предиабета. Еще более выраженное микрососудистое воспаление у больного с СД формирует диффузный миокардиальный фиброз, атеросклероз-независимый. При неконтролируемом уровне гликемии усиливается эндотелиальная дисфункция, сосудистая стенка поражается атеросклерозом, что в дальнейшем может привести к острому нарушению кровообращения [18]. СД приводит к значительному снижению уровня NT-proBNP, что объясняется его повышенным гликозилированием, которому способствует повышенный уровень глюкозы в крови и резистентность к инсулину, связанная с ожирением [11]. СД, ожирение, АГ влияют на возникновение ХБП. Общие патологические механизмы, общие факторы риска или системные нарушения влияют на сердце и почки, вызывая их одновременную дисфункцию. Каждый второй пациент с ХСН страдает от ХБП. Гипоперфузия органов, возникающая в результате неадекватной функции сердца, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатическую нервную систему, окислительный стресс, некробиотические и фиброзные изменения в почке, приводя к развитию и активному прогрессированию ХБП. Пациентка имела хронический кардиоренальный синдром 2 типа — нарушение сердечной функции на фоне АГ, ИБС, СД, ХСН, ведущий к прогрессирующему повреждению почек, нефрэктомия по поводу абсцесса почки явилась немаловажным фактором развития ХБП, усугубившая ренальную функцию [19, 20].

Наблюдая этот взаимосвязанный патологический каскад, становится очевидным насколько важно контролировать уровень глюкозы крови, АД, липидов у коморбидного пациента, который должен не просто знать свои заболевания, а понимать, что назначенная терапия улучшает прогноз, продлевает жизнь. В качестве болезнь-модифицирующей терапии при ХСНсФВ необходимо применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов [4]. В связи с недостаточным контролем АД следовало обсудить замену лозартана на кандесартан, либо валсартан+сакубитрил, добавить препарат из группы антагонистов альдостерона [4, 21]. Недостижение целевых уровней липопротеидов низкой плотности у пациентки очень высокого риска со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий диктует добавление к статину эзетимиба. В связи с наличием бронхиальной астмы, для контроля частоты сердечных сокращений бета-блокаторам следовало предпочесть ивабрадин или дигидропиридиновые антагонисты кальция (амло-/фелодипин) [4]. Совместный прием вышеперечисленных лекарственных средств обеспечивал бы высокую кардионефропротекцию.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует сложности верификации ХСНсФВ у коморбидного пациента кардиоренометаболического фенотипа в амбулаторных

условиях, связанные с низким уровнем НУП и нехваткой ультразвуковых критериев для однозначной постановки диагноза, что ограничивает применение шкал-алгоритмов для верификации ХСНсФВ в реальной клинической практике. Своевременная диагностика и медикаментозная коррекция сопутствующей патологии, назначение болезнь-модифицирующей терапии, улучшение приверженности — факторы, способные влиять на прогноз.

Вклад авторов:

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

Пономарева О.В.: разработка концепции, написание текста рукописи, сбор данных и обработка материала, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Смирнова Е.А.: научное руководство, разработка концепции, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания, доработка текста статьи, итоговые выводы.

Шукис К.А.: проведение аутопсии, подготовка и описание гистологических микропрепаратов, предоставление иллюстративного материала, итоговые выводы.

Author Contribution:

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

Ponomareva O.V.: concept development, manuscript writing, data collection and material processing, interaction with the editors during the preparation of the publication and printing.

Smirnova E.A.: scientific supervision, concept development, critical revision of the article for important intellectual content, revision of the article text, final conclusions.

Shukis K.A.: autopsy, preparation and description of histological micropreparations, provision of illustrative material, final conclusions.

Список литературы/References:

1. Hamo CE, DeJong C, Hartshorne-Evans N. et al. Heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):55. doi: 10.1038/s41572-024-00540-y.
2. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
3. Низов А.А., Сучкова Е.И., Гиривенко А.И., и др. Возможности применения метформина для коррекции эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма у больных метаболическим синдромом. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(4):458-467. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274458-467.
4. Низов АА, Сучкова ЕИ, Гиривенко АИ, et al. Possibilities of use of metformin for correction of endothelial dysfunction and adaptation reserves of an organism in patients with metabolic syndrome. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(4):458-467. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274458-467. [in Russian]
4. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Российское кардиологическое общество*. 2024. Galjovich A.S., Tereshhenko S.N., Uskach T.M. i dr. Klinicheskie rekomendacii "Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'" Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii. *Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo*. 2024. [in Russian]
5. Lin Y, Fu S, Yao Y, et al. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities. *J Transl Med*. 2021;19(1):291. doi: 10.1186/s12967-021-02935-x.

6. Stoicescu L, Crişan D, Morgovan C, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):794. doi: 10.3390/ijms25020794.
7. Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. *Кардиология.* 2022;62(12):4-10. doi: 10.18087/cardio.2022.12.n2280. Ageev F.T., Yarovaya E.B., Ovchinnikov A.G. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. *Kardiologiya.* 2022;62(12):4-10. doi: 10.18087/cardio.2022.12.n2280. [in Russian]
8. Иванова А.А., Джиоева О.Н., Лавренова Е.А., и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(5):3565. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3565. Ivanova A.A., Dzhioeva O.N., Lavrenova E.A., et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3565. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3565. [in Russian]
9. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1952-1954. doi: 10.1093/eurheartj/ehac121.
10. Clemente G, Soldano JS, Tuttolomondo A. Heart Failure: Is There an Ideal Biomarker? *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(11):310. doi: 10.31083/j.rcm2411310.
11. Ha Manh T, Do Anh D, Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *The Egyptian Heart Journal.* 2023;75:75. doi: 10.1186/s43044-023-00401-1
12. Николаев К.Ю., Шилова А.В., Ковалева А.Я., и др. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5188. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5188. Nikolaev K.Yu., Shilova A.V., Kovaleva A.Ya., et al. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5188. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5188. [in Russian]
13. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-1898. doi: 10.1002/ejhf.3036.
14. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):423-434. doi: 10.1093/cvr/cvaa217.
15. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-1467. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
16. Stencil J, Alai HR, Dhore-Patil A, et al. Obesity, Preserved Ejection Fraction Heart Failure, and Left Ventricular Remodeling. *J Clin Med.* 2023;12(9):3341. doi: 10.3390/jcm12093341.
17. Пономарева О.В., Смирнова Е.А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2024;12(2):303-316. doi: 10.23888/HMJ2024122303-316. Ponomareva O.V., Smirnova E.A. Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2024;12(2):303-316. doi: 10.23888/HMJ2024122303-316. [in Russian]
18. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
19. Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, et al. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2988. doi: 10.3390/ijms24032988.
20. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(3):3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(3):3996. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996
21. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117.

Информация об авторах:

Пономарева Ольга Владимировна  — очный аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Врач-терапевт ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Рязань, e-mail: olgaponomaryeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-5524>

Смирнова Елена Амишевна — д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, e-mail: Smirnova-EA@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>

Шукис Кристина Алексеевна — ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Рязань, e-mail: shukiska@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-6682>

Authors Information

Olga V. Ponomareva  — full-time postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation; General Practitioner, City Clinical Hospital No. 11, Ryazan Region, Ryazan, e-mail: olgaponomaryeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-5524>

Elena A. Smirnova — MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, e-mail: Smirnova-EA@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0334-6237>

Kristina A. Shukis — Assistant of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Pathology Department, Pathologist of the State Budgetary Institution of the Ryazan Region «City Clinical Hospital No. 11», Ryazan, e-mail: shukiska@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-6682>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

