

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

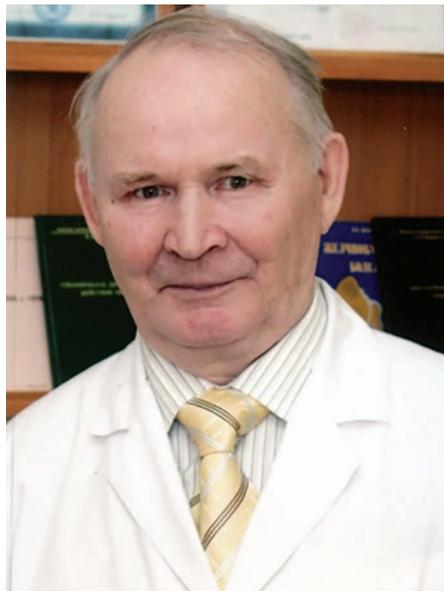
2025 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 15

№ 4



16 сентября 2025 года исполняется 85 лет Якову Максимовичу Вахрушеву —

выдающемуся учёному, врачу-гастроэнтерологу, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ и заслуженному работнику здравоохранения Удмуртии.

Жизненный путь

Родился в деревне Верх-Узгино Якшур-Бодьинского района Удмуртии в семье колхозников. После службы в Советской Армии (1960–1963) с отличием окончил Ижевский мединститут (1969), после чего продолжил обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии под руководством профессора Л.А. Лещинского. В 1974 г. защитил кандидатскую, а в 1986 г. — докторскую диссертацию под руководством академика А.М. Уголева.

Научная и педагогическая деятельность

С 1986 г. возглавляет кафедру пропедевтики внутренних болезней ИГМА. Под его руководством защищены 65 диссертаций (15 докторских). Автор более 1200 научных работ, 30 монографий, учебников по внутренним болезням. Его исследования в области гастроэнтерологии, особенно в вопросах нейроэндокринной регуляции пищеварения, получили признание как в России, так и за рубежом. Благодаря его усилиям в академии был возрождён диссертационный совет по специальностям «внутренние болезни», «кардиология» и «педиатрия». Яков Максимович щедро отдаёт свои знания и большой опыт своим ученикам, воспитывая молодые кадры в духе лучших врачебных традиций, он воспитал не одно поколение врачей, сочетая классические методы обучения с инновационными подходами. Его учебники по внутренним болезням и диагностике переиздавались неоднократно, а лекции всегда собирают полные аудитории.

Врачебная и общественная работа

Яков Максимович — не только учёный, но и высококлассный диагност, чьи консультации помогают пациентам Удмуртской республики. По его инициативе в республике была создана «Астма-школа» и центр лечебного питания для больных с аллергическими заболеваниями, он автор целевой комплексной программы республики по охране окружающей среды. С 1985 года он возглавляет научное общество гастроэнтерологов Удмуртии, является членом правления научного общества гастроэнтерологов России, входит в редколлегии ведущих медицинских журналов.

Награды и признание

За многолетний труд и неоценимые заслуги в развитии здравоохранения и медицинской науки, подготовку научных и медицинских кадров Яков Максимович Вахрушев удостоен высоких наград, включая Почётные грамоты Государственного совета Удмуртской Республики и Президента Удмуртской Республики, значок «Отличник здравоохранения СССР», медаль им. Альфреда Нобеля, ему присвоено почётное звание «Основатель научной школы». Яков Максимович является Лауреатом государственной премии Удмуртской республики. Он почётный академик Ижевской медицинской академии, член ряда зарубежных академий. Его имя занесено на Республиканскую доску почёта и доску почёта ИГМА.

Коллеги и ученики ценят Якова Максимовича за высокий профессионализм, принципиальность и преданность делу, преклоняются перед его талантом и перед его золотыми руками. Коллектив кафедры сердечно поздравляет Якова Максимовича с юбилеем и желает ему здоровья, благополучия и творческого долголетия.

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)
Копелева 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 21.07.2025 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: 10.20514/2226-6704-2025-4



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru

АВГУСТ 2025 (№ 4(84))

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 21.07.2025
 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: 10.20514/2226-6704-2025-4

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Л.М. Фархутдинова

О врачебной деятельности Антона Павловича Чехова.
К 165-летию со дня рождения 245

О.В. Малинин

Терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом:
патофизиологическое обоснование и практическое применение 252

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.Г. Никитин, А.В. Стародубова, О.А. Кисляк,

Т.Ю. Демидова, Л.Ю. Ильченко

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с нормальной массой тела:
эпидемиология, актуальные вопросы скрининга и диагностики, подходы к терапии 262

П.А. Сучкова, С.А. Панова, О.Я. Лисенко,

К.П. Раевский

Муковисцидоз: новые тенденции в методах терапии 275

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.В. Масалкина, Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова,

А.И. Чернявина

Особенности состояния системы коллагенолиза и факторы риска ее изменений
у пациентов при длительном постковидном синдроме 284

В.С. Шрамко, Е.М. Стахнёва, Е.В. Капитанова,

Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино

Изменение состава ненасыщенных жирных кислот плазмы крови у мужчин,
проживающих в сельских районах Новосибирской области, в зависимости
от употребления алкоголя 296

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

М.А. Тяпкина, А.А. Ордякова, Е.Ю. Пономарева,

Е.В. Яковлева

Церебральная маска синдрома такоцубо 303

Е.В. Резник, П.А. Могутова, М.Х. Шурдумова,

Е.В. Асташкевич, А.Л. Лукьянов, Л.М. Михалева,

К.Ю. Мидибер, А.П. Смирнов, Г.Н. Голухов

Синдром Гийена-Барре у пациента с инфекционным эндокардитом:
клиническое наблюдение и обзор литературы 310

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

LECTURES

L.M. Farkhutdinova

- On the Medical Activities of Anton Pavlovich Chekhov.
On the 165th Anniversary of His Birth 245

O.V. Malinin

- Treatment of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome:
Pathophysiologic Rationale and Practical Application 252

REVIEW ARTICLES

I.G. Nikitin, A.V. Starodubova, O.A. Kislyak,

T.Yu. Demidova, L.Yu. Ilchenko

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Normal Body Weight:
Epidemiology, Current Issues of Screening and Diagnosis, Approaches to Therapy 262

P.A. Suchkova, S.A. Panova, O.Ya. Lisenko,

K.P. Raevskij

- Cystic Fibrosis: New Trends in Therapy Methods 275

ORIGINAL ARTICLE

O.V. Masalkina, E.A. Polyanskaya, N.A. Koziolova,

A.I. Chernyavina

- Features of the State of the Collagenolysis System and risk factors of Its Changes
in Patients with Long-Term Post-COVID Syndrome 284

V.S. Shramko, E.M. Stakhneva, E.V. Kashtanova,

L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya, Yu.I. Ragino

- Changes In the Composition of Unsaturated Fatty Acids in The Blood Plasma
In Men Living in Rural Areas of the Novosibirsk Region,
Depending on Alcohol Consumption 296

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

M.A. Tyapkina, A.A. Ordyakova, E.Yu. Ponomareva,

E.V. Yakovleva

- Cerebral Mask of Takotsubo Syndrome 303

E.V. Reznik, P.A. Mogutova, M.Kh. Shurdumova,

E.V. Astashkevich, A.L. Lukyanov, L.M. Mikhaleva,

K.Yu. Midiber, A.P. Smirnov, G.N. Golukhov

- Guillain-Barre Syndrome in A Patient with Infectious Endocarditis:
Clinical Observation and Literature Review 310

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: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-245-251

УДК 61(470+571)(092)

EDN: JNXTYH

**Л.М. Фархутдинова**

ИРО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия

О ВРАЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АНТОНА ПАВЛОВИЧА ЧЕХОВА. К 165-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

On the Medical Activities of Anton Pavlovich Chekhov. On the 165th Anniversary of His Birth

Резюме

Антон Павлович Чехов приобрел всемирную славу как писатель, вместе с тем по образованию он был врачом и немалую часть жизни посвятил медицине. В университете его учителями были выдающиеся ученые — терапевт Григорий Антонович Захарьин, хирург Николай Васильевич Склифосовский, гигиенист Федор Федорович Эрисман. К медицинской практике Чехов приступил, будучи студентом 2-го курса, на базе Чикинской земской больницы в подмосковном городе Воскресенске, там же получил место уездного врача после окончания университета. Позднее занимался частной практикой в Москве. По отзывам коллег Антон Павлович Чехов был превосходным диагностом и талантливым психотерапевтом. Отличался исключительной доброжелательностью, терпением и деликатностью по отношению к пациентам. В 1890 г. совершил поездку на Сахалин, где впервые осуществил перепись населения, изучил условия жизни ссыльных, собрал сведения о заболеваниях и причинах смерти. По результатам исследования написал фундаментальный труд «Остров Сахалин». В 1890-е гг. приобрел усадьбу в Мелихово, в 70 км от Москвы, где выполнял обязанности земского врача, боролся с холерой, построил четыре школы, пожарный пункт, почтовую станцию, колокольню и дорогу до станции, организовал общественную библиотеку. В своих литературных произведениях Чехов создал целую галерею реалистичных портретов врачей. Благодаря врачебному опыту и знаниям, он профессионально точно отобразил клинические портреты пациентов с различными заболеваниями, такими как туберкулез, сыпной и брюшной тиф, депрессивное расстройство, мания преследования и др. В 1897 г. у Чехова случилось сильное легочное кровотечение, был диагностирован туберкулез. С 1899 г., по совету врачей, Антон Павлович переехал в Ялту, где по-прежнему помогал всем, кто к нему обращался за врачебной помощью. Организовал строительство туберкулезного санатория и лично внес крупную сумму, делал многочисленные пожертвования больным. В 1904 г. состояние Антона Павловича значительно ухудшилось, ему порекомендовали лечение в Германии, на курорте Баденвейлер, где 2-го июля 1904 г. Чехова не стало.

Ключевые слова: *врачебная деятельность А.П. Чехова, роль Чехова-врача*

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 14.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.04.2025 г.

Принята к публикации 22.05.2025 г.

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. О ВРАЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АНТОНА ПАВЛОВИЧА ЧЕХОВА. К 165-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 245-251. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-245-251. EDN: JNXTYH

Abstract

Anton Pavlovich Chekhov gained worldwide fame as a writer, but he was also a doctor by education and dedicated a significant part of his life to medicine. At the university, he studied under outstanding scientists — therapist Grigory Antonovich Zakharyin, surgeon Nikolai Vasilyevich Sklifosovsky, hygienist Fyodor Fyodorovich Erisman. Chekhov began his medical practice as a second-year student at the Chikinskaya Zemstvo Hospital in the Moscow Region town of Voskresensk, where he secured a position as a district physician after graduating from the university. Later, he practiced privately in Moscow. According to colleagues, Anton Pavlovich Chekhov was an excellent diagnostician and a talented psychotherapist. He was distinguished by exceptional kindness, patience and tact in relation to patients. In 1890, he went to Sakhalin, where he was the first to conduct a population census, studied the living conditions of exiles, collected data on diseases and causes of death. Based on the results of his research, he wrote a fundamental work, Sakhalin Island. In the 1890s, he acquired an estate in Melikhovo, 70 km from Moscow, where he served as a zemstvo doctor, fought cholera, built four schools, a fire station, a post office, a bell tower and a road to the railway station, and organized a public library. In his literary works, Chekhov created a vast gallery of realistic portrayals of doctors. Thanks to his medical experience and knowledge, he professionally accurately depicted clinical portraits of patients with such various diseases as tuberculosis, typhus and typhoid fever, depressive disorder, persecution mania, etc. In 1897, Chekhov suffered from severe pulmonary hemorrhage and was diagnosed with tuberculosis. From 1899, following medical advice, Anton Pavlovich

moved to Yalta, where he continued to help everyone who turned to him for medical help. He initiated the construction of a tuberculosis sanatorium and personally contributed a large sum, made numerous charitable donations to the sick. In 1904, Anton Pavlovich's condition worsened significantly, he was recommended treatment in Germany, at the Badenweiler resort, where Chekhov died on July 2, 1904.

Key words: *medical activity of A.P. Chekhov, the role of Chekhov the doctor*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.03.2025

Reviewer approved 30.04.2025

Accepted for publication on 22.05.2025

For citation: Farkhutdinova L.M. On the Medical Activities of Anton Pavlovich Chekhov. On the 165th Anniversary of His Birth. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 245-251. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-245-251. EDN: JNXYTH

Не сомневаюсь, занятия медицинскими науками имели серьезное влияние на мою литературную деятельность; они значительно раздвинули область моих наблюдений, обогатили меня знаниями, истинную цену которых для меня как для писателя может понять только тот, кто сам врач...

Тля ест траву, ржа — железо, а лжа — душу.

А.П. Чехов

Таганрог — Москва (1860–1884 гг.)

Антон Павлович Чехов известен всему миру как выдающийся писатель, но вместе с тем немалую часть жизни он посвятил медицине. Чехов родился в 1860 г., в Таганроге, в семье купца второй гильдии. Примечательно, что оба деда Антона Павловича, как по отцовской, так и по материнской линии, были крепостными, выкупившими себя и свою семью, что в крепостной России было явлением редким¹. Отец Чехова — Павел Егорович, оказался не очень удачливым коммерсантом, но был музыкально одаренным, хорошо играл на скрипке и пел, мать — Евгения Яковлевна, жила заботами о муже и детях и отличалась редкой добротой. Кроме Антона у них было еще четыре сына и дочь. Все дети получили хорошее образование и стали представителями интеллигенции. Антон — писатель и врач, Александр² и Михаил — писатели, Николай — художник, Иван — педагог. Дочь Мария преподавала в гимназии и занималась живописью. Чехов говорил по этому поводу, что таланты у них от отца, а душа — от матери.

Литературой Чехов увлекся еще в юности, во время учебы в гимназии, но после ее окончания выбрал медицину. На этом выборе настаивали и родители — они надеялись, что профессия врача даст сыну надежный заработок. Дело в том, что отец Чехова в 1876 г. разорился и бежал с семьей от «долговой тюрьмы»³ в Москву, куда к тому времени уже перебрались старшие сыновья — Александр учился в университете, а Николай — в художественном училище. В Таганроге остался только 16-летний Антон — заканчивал гимназию, содержал себя частными уроками, распродал оставшееся имущество и отсылал деньги в Москву, где семья первые несколько лет едва сводила концы с концами. Чехов и в дальнейшем всегда заботился о материальном благополучии семьи, особенно стараясь облегчить жизнь

матери, правда, заработок ему принесла не медицина, а литература [1-3].

В 1879 г. Чехов — студент 1-го курса отделения врачебных или медицинских наук Императорского Московского университета (в настоящее время — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Москва полюбилась Чехову, здесь кипела жизнь. Вторая половина XIX в. — время знаменательных либеральных преобразований,



Рисунок 1. А.П. Чехов в кругу семьи и друзей (1890 г.)
Figure 1. A.P. Chekhov among his family and friends (1890)

¹ По Указу о вольных хлебопашцах от 1803 г. крепостной крестьянин, выплатив выкуп, получал свободу. С 1803 по 1861 г. по указу освободилось 1,5% крестьян (около 150 тысяч).

² Сын Александра — Михаил Чехов — выдающийся актер и театральный педагог.

³ Долговые тюрьмы были отменены в Российской империи в 1895 г.

проведенных Александром II. Освобождение крестьян, земская реформа, автономия университетов, ослабление цензуры и другие реформы, все это явилось стимулом для расцвета науки и культуры. Отечественными учеными были сделаны фундаментальные открытия: Дмитрием Менделеевым — периодический закон, Ильей Мечниковым — явление фагоцитоза, Иваном Сеченовым и Иваном Павловым — законы деятельности мозга. Целое созвездие российских писателей — Лев Толстой, Николай Лесков, Михаил Салтыков-Щедрин, Федор Достоевский, Владимир Короленко и др. составили славу мировой литературы.

Переживала расцвет и московская медицинская школа. В университете учителями Чехова были выдающиеся ученые — терапевт Григорий Антонович Захарьин, хирург Николай Васильевич Склифосовский, гигиенист Федор Федорович Эрисман.

Самым авторитетным врачом для Чехова был Захарьин. Писатель говорил, что в литературе предпочитает Толстого, а в медицине — Захарьина. Захарьин считался самым выдающимся клиницистом в России того времени и непревзойденным диагностом. Он создал терапевтическую школу, в которой суждение о диагнозе основано в первую очередь на подробном опросе пациента, в противоположность «объективистам», полагавшимся главным образом на результаты лабораторно-инструментальных исследований. В лечении Захарьин пропагандировал индивидуальный подход и отводил большую роль, наряду с медикаментами, влиянию личности врача на больного. Даже через полтора столетия такие подходы в медицине остаются основополагающими, несмотря на развитие высоких технологий.

Чехов следовал принципам Захарьина и особое внимание уделял душевному состоянию пациента. По воспоминаниям современников, у Чехова была мечта преподавать студентам медицинскую психологию. В этом отношении он опередил время, потому что такая дисциплина в программах медицинских ВУЗов начала появляться только во второй половине XX в.

Чехов учился на первом курсе, когда впервые был опубликован его юмористический рассказ — «Письмо к ученому соседу», по одной из версий, написанный под впечатлением от лекций по теории эволюции Дарвина. После успешного дебюта Чехова стали приглашать и другие издательства. Журналы платили по 5 копеек за строчку, и гонорары Чехова стали источником дохода для всей семьи. На помощь старших братьев, живших божемной жизнью, рассчитывать не приходилось. Сам же Чехов считал литературу делом временным и свои произведения подписывал псевдонимами.

К медицинской практике Чехов приступил, будучи студентом 2-го курса. Младший брат Антона Павловича Иван получил место учителя и большую квартиру в подмосковном городе Воскресенске (ныне Истра), в 30 километрах от Москвы, куда семья стала приезжать на лето. Здесь Чехов познакомился с выдающимся терапевтом Павлом Арсеньевичем Архангельским — главным врачом Чикинской земской больницы, и стал помогать при приеме пациентов в летние месяцы. А после окончания университета в 1884 г. здесь же получил место уездного врача. Архангельский тепло отзывался

о молодом докторе: «Все он делал с вниманием и видимой любовью к делу, особенно с любовью к тому больному, который проходил через его руки. Он всегда терпеливо выслушивал больного, ни при какой усталости не возвышая голоса, хотя бы больной говорил и не относящееся к уяснению болезни...» [1, 2].

Врач и писатель (1885–1890 гг.)

Получив удостоверение лекаря, Чехов с головой погрузился в работу, принимал по 30–40 больных в день, выезжал на вызовы, участвовал во вскрытиях и судебных заседаниях, во время отпуска замещал главного врача больницы в Звенигороде. Стоит отметить, что работа уездного врача давала значительно меньший доход, чем могла дать работа в центральных клиниках, к тому же Чехов половину больных лечил бесплатно.

В мыслях Чехова — диссертация на докторскую степень, и он в течение года собрал обширный материал по истории врачебного дела в России. В этом труде Чехов привел медицинское доказательство, что Лжедмитрий, объявивший себя сыном Ивана Грозного, был самозванцем. Дело в том, что сын Ивана Грозного Дмитрий, умерший в 9 лет, страдал эпилепсией, которая не проходит с возрастом, тогда как у Лжедмитрия она отсутствовала.

Чехов намеревался полностью посвятить себя медицине, оставив литературу, по его словам, «свою писанину». Но в 1886 г. он получил письмо от Дмитрия Григоровича, известнейшего в то время писателя, который восхищался талантом Чехова и убеждал его подписывать свои произведения настоящим именем.

Воодушевленный столь высокой оценкой патриарха литературы, в свое время предсказавшего мировую славу Достоевскому, Чехов продолжил литературную деятельность и вернулся в Москву. Диссертация осталась незавершенной, но собранные им материалы и сегодня представляют собой ценный источник по истории медицины.

В Москве Чехов лечил как частнопрактикующий врач — на двери его квартиры была вывеска «Доктор Чехов», а ночью садился за письменный стол. С присущим ему юмором Чехов говорил, что медицина — жена, а литература — любовница, когда одна надоест, идет к другой, но нужны обе. «Лечу и пишу», — говорил он о себе. В летние месяцы по-прежнему работал в Чикинской больнице или выполнял обязанности главного врача в Звенигороде. Писал о себе: «Принял за лето несколько сот больных, а заработал всего один рубль» [1, 2].

Коллеги отзывались о Чехове как о превосходном диагносте. В воспоминаниях современников сохранилось немало историй о диагностическом таланте Чехова и его проницательности. Так, Чехов первым поставил диагноз Исааку Левитану — аневризма аорты, заболевание, которое впоследствии стало причиной смерти художника. Писателя Владимира Короленко он убедил, что болезнь его не опасна, и он обязательно выздоровеет, так и случилось. Когда заболел 73-летний Лев Толстой, именно Чехов предсказал благоприятный исход, в то время как другие врачи в это не верили. Константин Станиславский вспоминал, как к нему пришел один из давних знакомых, когда у него гостил Чехов. Писатель наблюдал за этим человеком, а после его ухода

стал о нем расспрашивать Станиславского, на вопрос которого, почему он так интересуется, Чехов ответил, что этот человек — самоубийца. Действительно, спустя несколько лет тот покончил с собой, выпив яд. Интересно, что, увидев впервые Сергея Рахманинова, Чехов сказал, что из него выйдет большой человек. А на вопрос Рахманинова, откуда он знает, Чехов ответил, что это написано на его лице.

Талантливый психотерапевт, он ставил на ноги тех больных, которым другие врачи были помочь не в силах. Левитан, будучи на грани самоубийства из-за глубокой депрессии, считал Чехова единственным, кто может его спасти, и он спас. Сестра писателя Мария Павловна вспоминала, как пациенты Чехова делились, что им становилось легче, даже если посидеть рядом с Антоном Павловичем. По-видимому, немалую роль играло его личное обаяние — улыбающиеся глаза, простота в общении, способность сопереживать, деликатность.

Но были и трагические неудачи, к сожалению, неизбежные в работе врача. Чехов справедливо писал, что только у врачей бывают отвратительные дни и часы. В 1887 г. к нему обратился знакомый художник, у которого мать и три сестры заболели брюшным тифом.

В то время инфекционные заболевания, включая брюшной тиф, являлись главной причиной смерти. В 1884 г. был установлен возбудитель брюшного тифа, вызывавший тяжелую лихорадку с помрачением сознания, отсюда название болезни — тиф, что в переводе с латинского «туман». В отсутствие антибиотиков, которые появятся только через полвека, половина больных брюшным тифом умирала. Чехов делал все, что было в его силах, но мать художника, а затем одна из сестер умерли, причем сестра умерла у Чехова на глазах. Глубоко потрясенный случившимся, Чехов снял со своей двери табличку «Доктор Чехов»...

К концу 1880-х Чехов уже известный писатель, в 1888 г. ему присуждена самая престижная литературная премия в России — Пушкинская премия Академии наук. А следующий год был омрачен трагедией — от туберкулеза скончался его старший брат Николай.

Туберкулез — одно из самых распространенных заболеваний в XIX в., среди горожан от этой болезни умирал каждый десятый. В 1882 г., когда Чехов учился на 3-м курсе университета, Роберт Кох выделил возбудитель туберкулеза, но первый противотуберкулезный препарат — стрептомицин, появится только в 1943 г. Кох в 1890 г. предложил было для лечения болезни туберкулин⁴ — смесь живых и мертвых туберкулезных микробактерий. Но вскоре выяснилось, что препарат вызывал смертельные исходы. Чехов был одним из первых, кто сообщил об опасности применения туберкулина. Главными лечебными методами при туберкулезе оставались усиленное питание, полноценный отдых и южное солнце.

Смерть 30-летнего Николая Чехова потрясла семью. У Антона Павловича тоже не раз бывало кровохаркание — характерный симптом туберкулеза, но он тщательно скрывал это от родных, не обследовался и не лечился, возможно, понимая, что болезнь неизлечима.

А когда умер брат, Чехов неожиданно для всех принял решение ехать на Сахалин, куда в то время ссылали каторжан. Через всю Сибирь на край света, холодный и неприкаянный каторжный остров.

Сахалин (1890–1891 гг.)

Чехов поставил перед собой задачу своими глазами увидеть и описать условия жизни ссыльных на Сахалине, судьба которых до сих пор никого не интересовала. Добровольцев, желающих отправиться туда ради исследований, еще не находилось. Антон Павлович снова задумал написать научный труд и тщательно к этому готовился — изучил всю имеющуюся литературу.

На Сахалине российский флаг был поднят в 1853 г., а через несколько лет, после неудачных попыток переселить сюда вольных крестьян, этот остров стал местом каторги⁵. Надо сказать, что с середины XVIII в. и вплоть до начала XX в. смертная казнь в России применялась редко, за уголовные преступления осуждали на каторгу в Сибирь, и чем более тяжким было преступление, тем дальше на восток отправляли преступника. Сахалин был самой дальней точкой.

Чехов отправился на Сахалин в апреле 1890 г., на свои деньги, один. Преодолевал 11 тысяч верст за 2,5 месяца, из них почти половина — на лошадях, в тряской повозке. Пьяные извозчики, порой отсутствие какой бы то ни было еды на постоялых дворах кроме водки, непролазная грязь вместо дороги, из-за чего повозка не раз опрокидывалась, и остаток пути приходилось ехать в мокрой одежде. А весна в тех краях выдалась самой холодной за 40 лет.

На Сахалине Чехов провел три месяца и три дня. Впервые провел перепись населения — 10 тысяч человек, объехав все тюремные поселения и заполнив каждую карточку лично. Собрал сведения о заболеваниях и причинах смерти. Изучая состояние медицинской помощи, он обнаружил, что лекарств не было вовсе, врач осматривал каторжников главным образом для того, чтобы определить, сколько плетей тот выдержит, а фельдшер процедуру наказания ссыльных принимал за развлечение. Как всегда Чехова интересовало психологическое состояние жителей острова, оказавшихся здесь не по своей воле. Он пришел к выводу, что безысходность и нечеловеческие условия лишали людей человеческого облика, делая их равнодушными к чужому горю и боли, причем как ссыльных, так и их надзирателей.

Отчетом о поездке стала книга «Остров Сахалин», которую Чехов писал 5 лет. Это фундаментальный труд об истории острова, условиях жизни ссыльных и их состоянии здоровья с обширными фактическими и статистическими данными. Завершив книгу, Чехов сказал, что медицинская наука не может обвинять его в измене, он внес свой посильный вклад. Но декан Московского университета не принял труд Чехова в качестве диссертации [4].

Однако эта история не нова. Например, такие выдающиеся ученые, как Николай Лобачевский и Дмитрий Менделеев, не были избраны в Российскую академию

⁴ Впоследствии туберкулин стали изготавливать из убитых кипячением микробактерий туберкулеза и применять только для диагностики.

⁵ Решение об отмене каторги на Сахалине было принято Государственным Советом в 1906 г.

наук. Можно также предполагать, что на решение университета повлияла острая социальная направленность научного труда Чехова, в то время как после убийства Александра II в 1881 г. в стране начались контрреформы — ограничивалась свобода университетов, вновь ужесточалась цензура и т.д.

Картину красноречиво дополняет опубликованное сахалинскими чиновниками официальное опровержение, в котором они доказывали, что критические очерки Чехова о Сахалине не имеют ничего общего с действительностью [5].

Но как бы ни было, «Остров Сахалин» заставил общественность и власти обратить внимание на условия жизни каторжан и частично реализовать меры по их улучшению, предложенные Чеховым. Были отменены телесные наказания для женщин, увеличена сумма на содержание детских приютов, обеспечено снабжение лекарствами, отменена вечная ссылка и пожизненная каторга. Сам Чехов отправил на Сахалин две тысячи детских книг для организации библиотеки. Совместными усилиями с княгиней Е. Нарышкиной, ведавшей обществами попечительства о ссыльнокаторжных, открыл на Сахалине приют для 120 малолетних преступников.

В 1891 г. Черноземье и Среднее Поволжье были охвачены голодом из-за неурожая, и Антон Павлович начал активную кампанию помощи голодающим, для сборника «Помощь голодающим» подготовил главу из будущей книги о Сахалине. Находясь под тяжелыми сахалинскими впечатлениями, он два года не мог писать ни о чем другом, «просахалинился» — говорил о себе. Поездка на Сахалин подорвала здоровье Антона Павловича — появилась аритмия.

После Сахалина в творчестве Чехова еще более остро стала звучать тема смысла жизни. В его дневнике есть запись: «Мусульманин для спасения души копает колодезь. Хорошо, если бы каждый из нас оставлял после себя школу, колодезь или что-то вроде, чтобы жизнь не проходила и уходила в вечность бесследно» [2]. Повидимому, с реализацией этой идеи связано приобретение Чеховым подмосковной усадьбы.

Мелихово (1892–1898 гг.)

В 1892 г. Чехов приобрел заброшенную усадьбу в Мелихово, в Серпуховском уезде, в 70 км от Москвы, перевез сюда родителей и сестру и развернул самую активную деятельность.

Знакомство с мелиховскими крестьянами Антон Павлович начал с просьбы не называть его барином, потому что он доктор и будет их лечить. В отдельном флигеле был оборудован медицинский пункт, над которым поднимался флаг, чтобы крестьяне видели, что доктор Чехов на месте. В такие дни перед флигелем с раннего утра выстраивалась очередь из подвод и людей, взрослых и детей. Единственной помощницей Чехова была



Рисунок 2. А.П. Чехов за рабочим столом (1891 г.)

Figure 2. A.P. Chekhov at his desk (1891)

сестра Мария Павловна — вела учет пациентов, выдавала лекарства, выполняла перевязки и другие несложные манипуляции. Вся медицинская помощь, включая лекарства, была бесплатной. Чехов быстро завоевал доверие и любовь жителей уезда. Крестьяне о нем говорили: «Дохтур у нас такой, что и в Москве не сыщешь лучше...» [2].

Антон Павлович отстаивал интересы крестьян в земстве и только благодаря его вмешательству было запрещено строительство кожевенного предприятия на реке Люторке, откуда местные жители брали воду. Заброшенную Мелиховскую усадьбу Чехов превратил в сад — высадил тысячу плодовых деревьев, яблонь и вишен.

Летом 1892 г. в южных губерниях России разразилась эпидемия холеры, и Чехов посчитал своим долгом взять на себя обязанности земского врача в Мелихово, отказавшись от жалованья.

Следует пояснить, что холера, наряду с чумой и сибирской язвой, является особо опасной инфекцией. Так, предыдущая эпидемия холеры в России, в 1850-е гг., унесла более миллиона жизней. В 1883 г. была открыта холерная бактерия и установлено, что источником инфекции является больной человек, а распространяется бактерия с загрязненной водой и пищей. Высокая летальность холеры была связана с развитием диареи и тяжелого обезвоживания — с рвотой и стулом больной терял до 20 литров жидкости, отчего смерть могла наступить буквально за несколько дней. Требовались антибиотики и инфузионная терапия, но ни того, ни другого в XIX в. не было, поэтому лечение фактически отсутствовало, а наиболее распространенные лечебные методы того времени — кровопускание и рвотные средства, еще более утяжеляли состояние больных.

Борьба с эпидемиями ложилась в первую очередь на плечи земских врачей, труд которых был нелегким — один врач обслуживал до 20–30 тысяч жителей, проживавших в радиусе около 20 км.

В ведении земского врача Чехова было 25 деревень, 4 школы и 1 монастырь. Своему издателю Чехов объявил, что вернется к литературе только тогда, когда уйдет опасность холерной эпидемии, а пока «ловит холеру за хвост», хотя самому Чехову это грозило безденежьем. Он выхлопотал у владельцев фабрик дезинфицирующие средства, объезжал вверенные ему деревни и следил за их санитарным состоянием, организовал строительство барачков для больных, выезжал к больным, иногда по 4–5 раз за день, принял за год около тысячи пациентов.

Если в 1848 г. эпидемия холеры в Серпуховском уезде унесла более 4000 жизней, то на этот раз случаев заболевания было 14, из них 4 со смертельным исходом. На вверенном Чехову участке случаев холеры не было. В 1894 г., когда опасность эпидемии миновала, Чехов сложил с себя официальные полномочия земского

врача и возобновил литературный труд, но по-прежнему лечил всех, кто обращался к нему за помощью — стетоскоп и неврологический молоточек всегда были у него на письменном столе [1, 5-7].

Благодаря богатому врачебному опыту и знаниям, Чехов профессионально точно отображал клиническую картину того или иного заболевания в своих произведениях. Например, рассказы «Черный монах» и «Гусев», повесть «Цветы запоздалые» дают представление о туберкулезе. Рассказ «Тиф» содержит детальное описание клинической картины сыпного тифа, «Архиерей» — брюшного тифа, «Случай из практики» — депрессивного расстройства, а повесть «Палата № 6» — мании преследования. Произведения Чехова содержат также самую обширную галерею портретов врачей и иного медицинского персонала, правдиво описывают жизнь больничных заведений.

Помимо литературного труда Антон Павлович сосредоточился на общественной деятельности. Он активно участвовал в комиссии по проведению мер против алкоголизма в России, созданной при Обществе охранения народного здравия. В 1895 г. был избран земским гласным и много времени посвятил вопросам организации медицинской помощи и народного образования. В том же году к Чехову обратились за помощью коллеги в связи с отсутствием средств на продолжение издания журнала «Хирургическая летопись». Он в это время строил в Мелихово школу и был не в состоянии субсидировать издание, но сделал все, чтобы спасти медицинский журнал, и это ему удалось.

Обустроив сельскую жизнь, Антон Павлович на свои деньги построил четыре школы, пожарный пункт, почтовую станцию, колокольню, дорогу до станции Лопасня (переименована в станцию Чехов в 1965 г.). Организовал в Мелихово общественную библиотеку. В тот же год направил две тысячи книг в родной Таганрог. Мечтал построить больницу в Мелихово, но не успел.

В 1897 г., во время встречи с издателем, у Чехова случилось сильное легочное кровотечение, которое удалось остановить только к утру, его госпитализировали в клинику. Для остановки кровотечения был назначен лед на грудь и внутрь, а также максимальный покой. С целью восстановления показателей крови — усиленное питание и мышьяк подкожно. Боль в груди снимали компрессами, натираниями, смазыванием йодной настойкой, приемом внутрь кодеина и морфия [1, 2, 8, 9].

На фоне лечения состояние Чехова значительно улучшилось, и уже через две недели он настоял на выписке. А через год, в 1899 г., вняв советам врачей, поселился в Ялте.



Рисунок 3. А.П. Чехов (1893 г.)

Figure 3. A.P. Chekhov (1893)

Ялтинская «ссылка» (1899–1904 гг.)

Приехав в Ялту, Чехов сразу включился в общественную жизнь. Он был избран членом попечительского совета ялтинской гимназии, членом ялтинского комитета «Красного Креста», участвовал в проведении юбилейных пушкинских празднеств, организовывал сборы денег для голодающих детей Самарской губернии.

Летом 1901 г. Антон Павлович лечился кумысом в Башкирии, под Уфой, в Андреевском санатории, считавшимся одним из лучших в Уфимской губернии. В тот год он женился, его супругой стала актриса Ольга Леонардовна Книппер, вместе с которой сразу после венчания отправился в Башкирию. Кумысолечебница представляла собой

40 расположенных среди берез домиков. Свежий воздух, земляничные поляны, июньское тепло, живописный вид на степные дали, рыбалка на Деме, где порой попадалась форель, внимание и добрая забота доктора Варавки, калорийное питание и четыре бутылки кумыса в день. Здесь впервые за много лет Антон Павлович поправился на пять с лишним килограммов, хотя любителем кумыса он все-таки не стал. Через месяц, несмотря на уговоры доктора остаться, Чехов выехал в Ялту.

В память о писателе в 1904 г. на «Чеховской горе» — напротив санатория, откуда Антон Павлович часами любовался окрестным пейзажем, была установлена «Чеховская беседка». В 1920-е гг. Андреевский санаторий был переименован в санаторий имени А.П. Чехова, а в доме, где жил Антон Павлович, организован дом-музей.

В Ялте из-под пера Чехова вышли его знаменитые пьесы. Но и с медициной он не расставался. По-прежнему помогал всем, кто к нему обращался за врачебной помощью. Местные врачи в сложных случаях приглашали Чехова на консилиумы. Живя в Ялте, Чехов написал воззвание о помощи нуждающимся туберкулезным больным, которое опубликовали многие газеты и журналы, в результате со всех сторон стали приходить пожертвования. Организовал строительство пансионата Яузлар в Ялте (ныне санаторий им. А.П. Чехова) для больных туберкулезом и внес 5 тысяч рублей. У Чехова все время просили помощи, совета или денег, и он старался никому не отказывать. Он устраивал пациентов в клиники, оплачивал лечение, делал многочисленные пожертвования больным.

В письме своему редактору и другу Алексею Суворину Антон Павлович как-то написал: «Хорош божий свет. Одно только нехорошо: мы. Как мало в нас справедливости...» [11]. Всю свою жизнь Чехов был ее поборником. В 1902 г. общественный резонанс получил его протест в связи с так называемым «академическим инцидентом». Дело в том, что в 1902 г. Максим Горький был избран почетным академиком по изящной словесности⁶,

⁶ Звание «Почетный академик по разряду изящной словесности Отделения Русского языка и словесности Императорской академии наук» было учреждено в 1899 г., в 1900 г. почетными академиками стали Чехов, Лев Толстой, Владимир Короленко и другие.

но по указанию свыше, Академия наук отменила свое решение. В ответ на это Чехов, являвшийся почетным академиком того же отделения с 1900 г., отказался от звания.

В январе 1902 г. в Москве состоялся VIII Пироговский съезд врачей под эгидой Пироговского общества — самого авторитетного сообщества медиков в России. Антон Павлович тоже планировал участие в съезде, но самочувствие не позволило ему покинуть Ялту [12,13].

И хотя южное солнце и море были благотворными для здоровья, в Ялте Чехов оказался оторванным от привычного окружения и творческой атмосферы, от насыщенной общественной жизни, он тосковал по шумной Москве, по подмосковному дому, где часто гостили его друзья и знакомые. Летом Ялта оживала от наплыва отдыхающих, а зимой пустела, жены тоже не было рядом, она предпочитала театр, холодный дом был не приспособлен для жизни в зимние месяцы. Чехов называл Ялту ссылкой. Самочувствие его ухудшалось. Завещание, адресованное сестре, Антон Павлович закончил словами: «Помогай бедным. Береги мать. Живите мирно» [1, с. 741].

Курорт Баденвейлер — Москва (июнь — июль 1904 г.)

Весной 1904 г. болезнь Чехова значительно обострилась, мучили одышка и кашель, от болей приходилось спасаться наркотиками. Кто-то порекомендовал повезти его на курорт Баденвейлер в Германии, жена Чехова так и сделала. Немецкий врач осмотрел Чехова при его прибытии в Баденвейлер и вышел, не сказав ни слова. Он недоумевал, как можно было ехать сюда в таком тяжелом состоянии, тем более что Чехов сам врач и должен это понимать. Чехов все прекрасно понимал, перед отъездом сказал знакомому: «Подышать еду» [1, с. 810]. Возможно, жалея охваченную горем семью, он и сам стремился уехать, внушая этим надежду. Через месяц, 2 июля 1904 г., Чехова не стало... Гроб с телом писателя был доставлен в Москву, и 9 июля состоялись похороны на кладбище Новодевичьего монастыря (ныне — Новодевичье кладбище).

Как-то в разговоре с Иваном Буниным Антон Павлович сказал, что помнить и читать его самого будут лишь лет семь после его смерти. На самом деле и сегодня, спустя более полторы сотни лет, Чехов — один из самых читаемых авторов в мире. Что касается вклада в медицину, Чехов был замечательным врачом и, несмотря на короткую жизнь, так много успел на этом поприще. Это не только помощь множеству людей, самоотверженная борьба с холерой, героическая поездка на Сахалин и высоко гуманный научный труд о жизни каторжного острова, широкая благотворительность и организаторская деятельность, создание галереи портретов врачей и клинических портретов больных. Произведения Чехова считаются одним из самых эффективных источников психотерапии, и в этом смысле роль Чехова-врача неизмерима.

Список литературы / References:

1. Рейфилд Д. Жизнь Антона Чехова. М., Колибри, Азбука-Аттикус. 2024; 944 с.
Rejfeld D. The life of Anton Chekhov. KoLibri, Azbuka-Attikus. 2024; 944 с. [In Russian].
2. Шубин Б.М. Доктор Чехов. М., Знание. 1977; 128 с.
SHubin B.M. Doctor Chekhov. M., Znanie. 1977; 128 с. [In Russian].

3. Алферьева А. «Матери целую руки». Таганрогский вестник. 1994; 16 июля: 4–5.
Alfer'eva A. "I kiss my mother's hands". Taganrog Vestnik. 1994; 16 июля: 4–5. [In Russian].
4. Россолимо Г.И. Воспоминания о Чехове. 2008. [Электронный ресурс]. URL: <http://chehov-lit.ru/chehov/vospominaniya/rossolimo.htm> (дата обращения: 26.12.2024).
Rossolimo G.I. Memories of Chekhov. 2008. [Electronic resource]. URL: <http://chehov-lit.ru/chehov/vospominaniya/rossolimo.htm> (date of the application: 26.12.2024). [In Russian].
5. Приставкин А.И. Творческая командировка лекаря Чехова. 1991. [Электронный ресурс]. URL: <http://chehov-lit.ru/chehov/bio/pristavkin-tvorcheskaya-komandirovka-lekarya-chehova.htm> (дата обращения: 14.01.2025).
Pristavkin A.I. The creative mission of the doctor Chekhov. 1991. [Electronic resource]. URL: <http://chehov-lit.ru/chehov/bio/pristavkin-tvorcheskaya-komandirovka-lekarya-chehova.htm> (date of the application: 14.01.2025). [In Russian].
6. Кореченкова Е. Доктор Чехов (1860–1904). Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (2): 237.
Korechenkova E. Doctor Chekhov (1860–1904). Issues of modern pediatrics. 2011; 10 (2): 237. [In Russian].
7. Химич В.В. Чехов в роли Чехова. Филологический класс. 2010; 4: 16–21.
Himich V.V. Chekhov as Chekhov. Philological class. 2010; 4: 16–21. [In Russian].
8. Пайгамова Э.Х. А.П. Чехов как писатель-врач. Влияние медицины на творчество. Вестник науки. 2019; 4 (5): 341–345.
Pajgamova Z.H. Chekhov as a writer-doctor. The influence of medicine on creativity. Science Bulletin. 2019; 4 (5): 341–345. [In Russian].
9. Шарбанова Х.С. Жанровое разнообразие творчества А.П. Чехова и его видение реальности. Litera. 2024; 3: 176–179.
Shagbanova H.S. Genre diversity of A.P. Chekhov's works and his vision of reality. Litera. 2024; 3: 176–179. [In Russian].
10. Свице Я.С. А.П. Чехов в Уфимской губернии в 1901 году. Часть I. Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2010; 4 (23): 75–94.
Svice YA.S. Chekhov in the Ufa province in 1901. Part I. Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University named after. M. Akmulla. 2010; 4 (23): 75–94. [In Russian].
11. Чехов А.П. Письмо Суворину А.С., 9 декабря 1890 г. Москва. Письма: В 12 т. Т. 4. М.: Наука, 1975. С. 138–141.
Chekhov A.P. Pis'mo Suvorinu A.S., 9 dekabrya 1890 g. Moskva. Pis'ma: V 12 t. T. 4. M.: Nauka, 1975. S. 138–141. [In Russian].
12. Мелкова А.С. Новые материалы о Чехове и его современниках. Чеховские чтения в Ялте. М., 1987. С. 110–122.
Melkova A.S. New materials about Chekhov and his contemporaries. Chekhov readings in Yalta. M., 1987. S. 110–122. [In Russian].
13. Пашко Н.В. История дома-музея Антона Павловича Чехова в Ялте в автографах: друзья и гости белой дачи. Гуманитарная парадигма. 2020; 13 (2): 35–54.
Pashko N.V. The History of the Anton Pavlovich Chekhov House-Museum in Yalta in Autographs: Friends and Guests of the White Dacha. Humanitarian Paradigm. 2020; 13 (2): 35–54. [In Russian].

Информация об авторах

Лейла Муратовна Фархутдинова  — д.м.н., профессор кафедры терапии, общей врачебной практики и гериатрии Института развития образования Башкирского государственного медицинского университета, e-mail: farkhutdinova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

Information about the authors

Leila M. Farkhutdinova  — MD, Professor, Department of Therapy, General Medical Practice and Geriatrics, Institute for Education Development, Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: farkhutdinova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261

УДК [616.98:616.61-002.151]-092-085

EDN: LASKIO



О.В. Малинин

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
Ижевск, Россия

ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

O.V. Malinin

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Treatment of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathophysiologic Rationale and Practical Application

Резюме

Современная терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) преимущественно основывается на мнении экспертов и данных небольших обсервационных исследований, результаты которых не всегда воспроизводятся в клинической практике. В связи с отсутствием эффективных противовирусных средств лечения ГЛПС продолжается поиск оптимальной патогенетической терапии. Клиническое течение ГЛПС характеризуется последовательным развитием периодов лихорадки, гипотензии, олигурии, полиурии и реконвалесценции. Для каждого из периодов свойственны определенные патофизиологические механизмы, знание которых необходимо для правильной организации лечения больных ГЛПС. В данной работе рассмотрены патогенетическое обоснование и опыт практического применения используемых при ГЛПС методов лечения, таких как противовоспалительная терапия, коррекция водно-электролитных, гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений, экстракорпоральная детоксикация и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусы, патогенез, терапия

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 26.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 27.05.2025 г.

Принята к публикации 04.06.2025 г.

Для цитирования: Малинин О.В. ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 252-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261. EDN: LASKIO

Abstract

Current treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is primarily based on expert opinion and data from small observational studies, the results of which are not always confirmed in clinical practice. Due to the lack of effective antiviral agents for the treatment of HFRS, the search for optimal supportive therapy continues. The clinical course of HFRS is characterized by the sequential development of phases of fever, hypotension, oliguria, polyuria and convalescence; each of these phases is characterized by certain pathophysiological mechanisms, knowledge of which is necessary for the correct management of patients with HFRS. This narrative review provides the pathophysiologic rationale and practical experience of using treatment methods for HFRS, such as anti-inflammatory therapy, correction of fluid, electrolyte, hemodynamic and hemocoagulation disorders, as well as, renal replacement therapy and symptomatic therapy.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus, pathogenesis, treatment

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 24.04.2025

Reviewer approved 27.05.2025

Accepted for publication on 04.06.2025

For citation: Malinin O.V. Treatment of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathophysiologic Rationale and Practical Application. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 252-261. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-252-261. EDN: LASKIO

АД — артериальное давление, ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ОПП — острое повреждение почек, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ХПС — хантавирусный пульмональный синдром, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация крови

Введение

Распространенная на территории Евразии геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), наряду с эндемичным для стран Северной и Южной Америки хантавирусным пульмональным синдромом (ХПС), является клиническим проявлением хантавирусных инфекций человека и характеризуется тяжелым течением с частым развитием угрожающих жизни осложнений.

Ежегодно, в среднем, регистрируются около 23 500 случаев ГЛПС, каждый третий из них в Российской Федерации. Летальность, находящаяся в зависимости от разновидности возбудителя, природного очага и уровня выявляемости легких форм болезни, составляет от 0,1 % при Пуумала-вирусной инфекции в странах северо-запада Европы до 14 % при Добрава/Белград-вирусной инфекции на юго-западе России [1, 2].

ГЛПС — острое, «самоограничивающееся» вирусное заболевание, заканчивающееся при легком течении полным выздоровлением без какого-либо терапевтического вмешательства. В то же время, при тяжелом течении болезни, отмечаемом у 20-25 % госпитализированных пациентов, отсутствие лечения, его несвоевременность, недостаточность или избыточность могут приводить к неблагоприятным исходам.

Возможность специфической профилактики ГЛПС, вызванной циркулирующими на территории России хантавирусами, остаётся ограниченной. Культуральные инактивированные бивалентная и поливалентная вакцины против ГЛПС, разработанные сотрудниками Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова под руководством профессора Е.А. Ткаченко, успешно прошли доклинические исследования и находятся на этапе подготовки к клиническим испытаниям [3].

Современная терапия ГЛПС основывается на мнении экспертов и данных небольших обсервационных исследований, результаты которых не всегда воспроизводятся в клинической практике. Опубликованы данные только четырех рандомизированных клинических исследований, в двух из которых оценивалось применение рибавирина при ГЛПС [4, 5], в одном — применение рибавирина при ХПС [6] и в одном исследовании изучалась эффективность глюкокортикоидов при ХПС [7]. Нередко в лечении предлагаются способы синдромальной терапии, разработанные для бактериального сепсиса и не учитывающие особенности патогенеза ГЛПС. Некоторые из традиционно используемых при ГЛПС средств фармакотерапии, такие как

нестероидные противовоспалительные препараты, могут быть небезопасными [8]. В связи с этим актуальным представляется аналитический обзор терапевтических подходов к ГЛПС в свете новых сведений о патофизиологии данного заболевания и с учетом имеющихся результатов клинических наблюдений.

Патофизиологическое обоснование терапии ГЛПС

Для ГЛПС характерна цикличность течения, при которой каждому из периодов свойственны определенные патофизиологические механизмы и соответствующие им возможности терапевтического воздействия. Наиболее отчетливо периодичность прослеживается при тяжелом течении болезни, при этом в разгаре заболевания основные клинико-патогенетические признаки периодов ГЛПС могут «накладываться» друг на друга (Рисунок 1).

Инкубационный период

При инфицировании достаточной для развития болезни дозой вирусных частиц, попадающих на слизистые оболочки дыхательных путей и/или пищеварительной системы, вслед за контактом хантавирусов с антигенпрезентирующими клетками происходит их контакт с клетками эндотелия сосудов микроциркуляции, поверхностные рецепторы которых являются «мишенью» для хантавирусов. Внедрение вирусов в эндотелиоциты и их репликация с последующим выведением новых вирусных частиц на поверхность эндотелия не сопровождается каким-либо заметным цитопатическим эффектом [9, 10]. Обнаружение хантавирусов внутри или на поверхности клеток других типов (дендритные клетки, макрофаги, эпителиоциты и др.), вероятно отражает фагоцитарную и адгезивную функции этих клеток, но не обязательно свидетельствует о вирусной репликации в них. Общепринятым является предположение о преимущественном инфицировании эндотелия венозного русла микроциркуляции в почках при ГЛПС и в легких при ХПС. Продолжительность инкубационного периода в большинстве случаев составляет 1-2 недели. Сведения об удлинении инкубации до 6 недель могут отражать факт инфицирования после возвращения из природного очага при контакте с контаминированными в нём предметами. Количество инфицированных эндотелиоцитов и уровень вирусемии, по-видимому, достигают максимума в конце инкубационного периода, начиная снижаться с началом синтеза

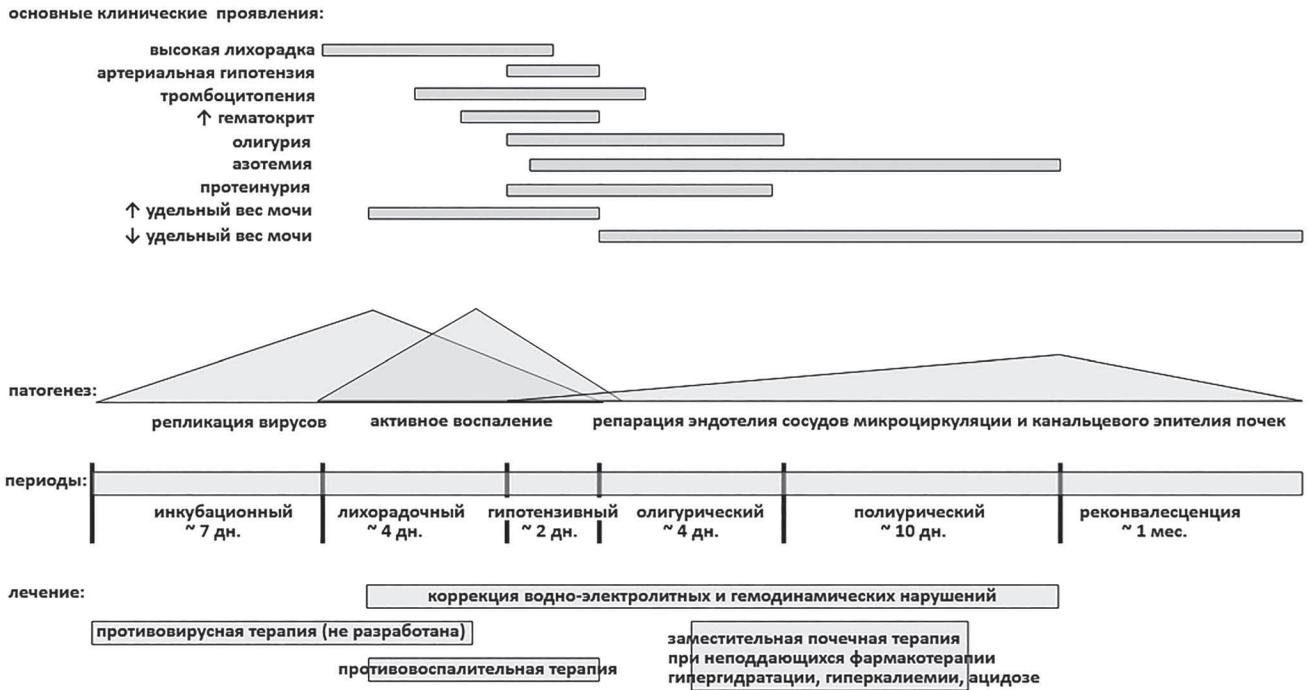


Рисунок 1. Примерная схема клинического течения, патогенеза и терапии ГЛПС

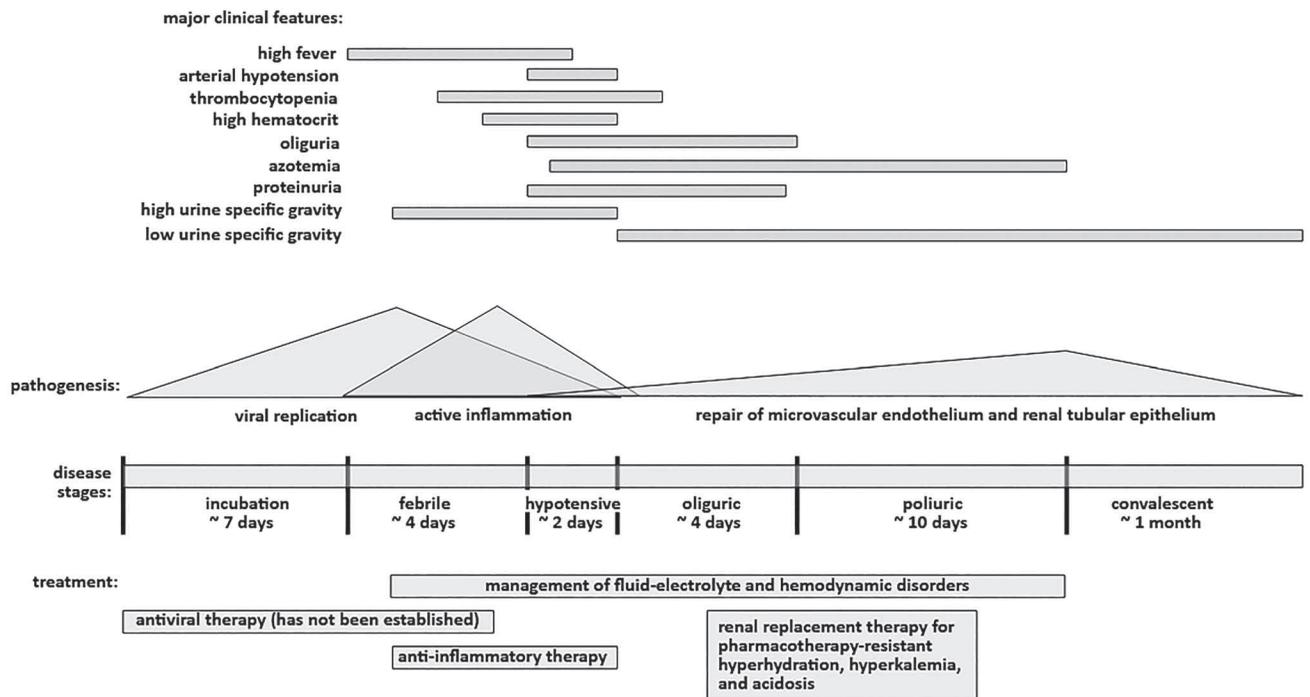


Figure 1. Proposed framework for clinical timeline, pathogenesis and management of HFRS

вируснейтрализующих антител и опосредованного ими воспалительного ответа [9, 10].

Возможность диагностики ГЛПС в инкубационном периоде по обнаружению вирусемии у лиц, подвергшихся риску инфицирования, явилась основанием для поиска средств пост-экспозиционной пассивной иммунизации и противовирусной химиопрофилактики [11, 12]. Однако, вероятность внедрения этих терапевтических подходов в клиническую практику представляется отдаленной.

Лихорадочный период

Острое развитие высокой лихорадки отражает начало воспалительной реакции, направленной на прекращение репликации вирусов. Связывание антителами вирусных частиц, находящихся на поверхности инфицированного эндотелия, является сигналом для активации цитотоксических эффекторных клеток иммунитета (полиморфноядерные лейкоциты, моноциты/макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты) [13, 14]. Атакуя инфицированные эндотелиоциты, клетки-эффекторы

генерируют провоспалительные цитокины и повреждающие факторы (синтезируемые фагоцитами гидролазы и атомарный кислород) [15, 16]. Активность воспаления достигает максимума в конце лихорадочного периода и остается высокой в гипотензивном периоде [17]. Повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции, соответствующее активности воспаления, проявляется повышением их проницаемости с плазмопотерей и развитием интерстициального отека (так называемая «капиллярная утечка»), а также вазодилатацией и тромбообразованием, наблюдаемыми преимущественно в венозном отделе микроциркуляторного русла [18, 19]. Клинические проявления воспалительных микроциркуляторных нарушений могут наблюдаться во второй половине лихорадочного периода в виде гиперемии и пастозности кожи лица, шеи и плеч, отека и инъецированности конъюнктив, снижения остроты зрения (в результате отека структур зрительной системы), тошноты, рвоты, диареи (при дисфункции гастроинтестинальной микроциркуляции), боли в пояснице и животе (в результате отека почек), головной боли (при начинающемся отеке головного мозга) и сухого кашля (при начинающемся интерстициальном отеке легких).

Основными направлениями терапии в лихорадочном периоде следует считать применение противовирусных и противовоспалительных препаратов, а также (как при любом лихорадочном заболевании) обеспечение нормального водного баланса.

Гипотензивный период, прослеживаемый при тяжелом течении заболевания, является наиболее опасным для пациентов с ГЛПС. Генерализованная эндотелиальная дисфункция в результате гиперергической воспалительной реакции, приводя к гиповолемии (вследствие плазмопотери при повышенной сосудистой проницаемости и обезвоживания при высокой лихорадке) и вазодилатации с депонированием крови в венозном русле, может провоцировать развитие шока. У отдельных больных ГЛПС, при преимущественном поражении эндотелия легочных капилляров и венул, развитию шока может предшествовать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Шок и ОРДС являются основными жизнеугрожающими осложнениями ГЛПС, приводящими к летальным исходам [18]. Массивное повреждение эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляции, сопровождающееся тромбообразованием и фибринолизом, при нарушении их равновесия может приводить к манифестации синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) в виде тромботических или геморрагических осложнений. Крайне тяжелое течение ГЛПС может развиваться при тромбгеморрагическом поражении гипофиза. При более благоприятном течении ГЛПС нарушения микроциркуляции в сроки гипотензивного периода преимущественно происходят в почках и проявляются только развитием преренального (ишемического) острого повреждения почек (ОПП), которое быстро трансформируется в ренальное ОПП в результате острого канальцевого (тубулярного) некроза при затянувшейся ишемии почек.

Интенсивное воспаление обеспечивает прекращение репликации вирусов, что в ряде исследований было продемонстрировано быстрым снижением «вирусной нагрузки» в сроки, соответствующие гипотензивному периоду [5, 20-22]. В свою очередь, снижение антигенной нагрузки сопровождается быстрым угасанием активности воспаления, что проявляется к началу олигурического периода прекращением высокой лихорадки и исчезновением признаков воспалительного поражения сосудов микроциркуляции.

Патогенетически обоснованным в сроки гипотензивного периода является продолжение противовоспалительной и противовирусной терапии, а также обеспечение нормального волемического статуса и, при необходимости, применение вазопрессоров и обеспечение респираторной поддержки. В связи с неустойчивостью равновесия между одновременно происходящими тромбообразованием и фибринолизом [19, 23], опасными следует считать попытки применения антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов, ингибиторов фибринолиза, препаратов крови и факторов гемокоагуляции. По той же причине, в сроки активного воспаления опасно применение методов экстракорпоральной детоксикации, провоцирующих декомпенсацию имеющегося ДВС-синдрома [24, 25]. Интоксикация при ГЛПС опосредована кратковременно действующими производными воспаления (цитокины и др.) и тканевой ишемии (лактат и др.), следовательно, дезинтоксикационный эффект может быть достигнут противовоспалительной терапией и восстановлением перфузии тканей.

Олигурический период ГЛПС является клинической манифестацией острого канальцевого некроза, развивающегося вследствие перенесенной гипоперфузии почек при воспалительных микроциркуляторных нарушениях в лихорадочном и гипотензивном периодах. Ишемия почек, ведущая к некрозу эпителия канальцев, связана как с общей гиповолемией («капиллярная утечка» и обезвоживание), так и с нарушениями микроциркуляции в почках (тромбирование венул и повышенная проницаемость сосудов с развитием интерстициального отека, препятствующего нормальной гемо- и уродинамике).

Характеристика поражения почек при ГЛПС как интерстициальный или тубулоинтерстициальный нефрит, основанная на результатах исследования биопсийного материала у реконвалесцентов заболевания [26, 27], по нашему мнению, является недостаточно верной. В разгаре ГЛПС гистологическая картина почек не соответствует критериям интерстициального/тубулоинтерстициального нефрита, а характеризуется как острый канальцевый некроз на фоне воспалительных микроциркуляторных нарушений [18, 28].

В олигурическом периоде, при прекратившемся активном воспалении, начинается репарация эндотелия сосудов. С нормализацией сосудистой проницаемости и прекращением тромбообразования в микроциркуляторном русле почек, заболевание переходит в полиурический период. Для ГЛПС характерна кратковременность олигурического периода. Более продолжительная

олигурия возможна у пациентов, перенесших длительно сохранявшийся шок. Кроме того, удлинение периода олигурии может наблюдаться при повторном тромбировании сосудов микроциркуляции почек (провоцируется экстракорпоральными методами лечения и трансфузиями факторов свертывания крови или тромбоцитов) или при несоблюдении водного баланса (при гипергидратации, препятствующей разрешению интерстициального отека почек). Гипергидратация, часто являющаяся ятрогенной, может быть причиной таких жизнеугрожающих осложнений олигурического периода как гидростатический отек легких или головного мозга, а также предрасполагает к спонтанному разрыву ткани почек при их отеке.

Необходимым и в большинстве случаев достаточным лечебным мероприятием в сроки олигурического периода является обеспечение нормального водного баланса, для чего требуется строгий контроль объемов поступления и выделения жидкости. При правильно организованном ведении пациентов, даже в случаях анурии, удастся избежать развития осложнений, требующих проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), которая остаётся небезопасной до восстановления структурной целостности эндотелия и стабилизации гемостаза.

Полиурический период отражает постепенное восстановление клубочковой фильтрации при более медленном восстановлении реабсорбционной способности канальцев [26, 27]. В начале полиурического периода скорость клубочковой фильтрации может составлять всего лишь несколько миллилитров в минуту, и выделяемая моча представляет собой ультрафильтрат плазмы, не подвергшийся реабсорбции в канальцах. В связи с этим, в полиурическом периоде может прогрессировать азотемия, гиперкалиемия, ацидоз и, в крайне редких при ГЛПС случаях, может развиваться уремическая энцефалопатия или перикардит. Характерной для этого периода ГЛПС является артериальная гипертензия (вплоть до развития гипертонического криза с энцефалопатией и судорожным синдромом), как результат перенесенной ишемии почек и сохраняющейся эндотелиальной дисфункции. Часто, вследствие перенесенных нарушений микроциркуляции в системе гастроинтестинального кровотока, у пациентов отмечаются явления пареза кишечника и желудка.

Терапия в полиурическом периоде должна быть направлена на поддержание водно-электролитного баланса. При неэффективности фармакологической коррекции гипергидратации, гиперкалиемии или ацидоза, может потребоваться проведение ЗПТ. Азотемия у больных ГЛПС, даже при 10-кратном и более повышении уровня сывороточного креатинина, обычно не сопровождается уремической интоксикацией и благополучно разрешается без остаточных явлений.

Период реконвалесценции, начинающийся с прекращением полиурии, продолжается от одного до нескольких месяцев, в течение которых происходит полное выздоровление практически у всех пациентов,

перенесших ГЛПС. Отмечающиеся в сроки реконвалесценции астения и лабораторные признаки дисфункции почек не требуют проведения какой-либо фармакотерапии.

Организация лечения больных ГЛПС

Предварительный диагноз ГЛПС должен предполагаться у пациентов с необъяснимыми другими причинами высокой лихорадкой, при указании на посещение природного очага в сроки инкубационного периода. Клинический диагноз ГЛПС устанавливается при определении типичного течения с характерными для каждого из периодов симптомами. Окончательный диагноз ГЛПС определяется по обнаружению в крови антихантавирусных IgM и по возрастанию титра антихантавирусных IgG в динамике заболевания.

При диагностике ГЛПС необходимо исключить вероятность клинически похожих заболеваний, для которых требуется проведение специфической диагностики и терапии (генерализованные бактериальные инфекции, тропическая малярия, системные васкулиты и др.).

Госпитализация больных ГЛПС, осуществляемая в большинстве случаев на 3-4-й день болезни, предпочтительна в стационар, оснащенный средствами для проведения ЗПТ. При тяжелом течении заболевания, перед госпитализацией должны быть приняты меры, предупреждающие ухудшение состояния пациента в ходе транспортировки. В связи с риском быстрого развития осложнений (шок, ОРДС, ОПП с отеком легких или головного мозга, клиническая манифестация ДВС-синдрома и др.) и необходимостью постоянного медицинского наблюдения, лечение больных с тяжелым течением ГЛПС требуется проводить в отделении интенсивной терапии под руководством специалиста, имеющего опыт работы с этим заболеванием [29].

Выписка пациентов из стационара (для продолжения наблюдения в амбулаторных условиях) возможна в сроки полиурического периода при удовлетворительном самочувствии и стойкой тенденции к нормализации функционального состояния почек и других систем организма.

Противовирусная (этиотропная) терапия

В настоящее время этиотропная терапия хантавирусных инфекций не разработана [1]. Эффективность рибавирина, предложенного для лечения ГЛПС почти 40 лет назад на основании полученных *in vitro* данных, остается неопределенной. Положительный эффект препарата, отмеченный при ГЛПС в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [4], не был подтвержден результатами другого РКИ [5]. Кроме того, отсутствие клинического эффекта рибавирина было продемонстрировано в РКИ, проведенном при ХПС [6]. В современных схемах терапии ГЛПС рибавирин, если и предлагается, то только как не являющийся обязательным в лечении препарат [30].

В исследованиях, проведенных на клеточных культурах и лабораторных животных, была показана способность ряда препаратов к подавлению репликации хантавирусов [31, 32]. Однако, ни один из них не был предложен для применения в клинической практике.

Следует отметить, что возможность клинического применения противовирусной терапии при ГЛПС ограничена кратковременностью активной вирусной репликации. С появлением симптомов заболевания уровень вирусной нагрузки быстро снижается и к моменту госпитализации пациента репликация вирусов может быть уже прекращена иммунным ответом на инфекцию.

В связи с характерным для ГЛПС гиперергическим характером иммунной реакции вызывает сомнение перспективность применения средств пассивной иммунизации, как в виде донорского иммуноглобулина, так и в форме моноклональных противовирусных антител. Низкие титры антител, отмечаемые у пациентов в первые дни болезни, скорее всего свидетельствуют об активном связывании иммуноглобулинов на поверхности вирионов, чем о дефиците антителообразования.

Применение в лечении ГЛПС интерферонов и индукторов интерфероногенеза, усиливающих воспалительную реакцию, может быть небезопасным.

Противовоспалительная терапия

Наиболее оптимальным выбором противовоспалительной терапии ГЛПС в настоящее время являются глюкокортикоиды [30]. Основным эффектом действия этих препаратов следует считать подавление активности полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов/макрофагов, что проявляется снижением синтеза и секреции медиаторов воспаления, вызывающих повышение сосудистой проницаемости («капиллярную утечку»), вазодилатацию, нарушение структурной целостности эндотелия и связанное с деструкцией эндотелия тромбообразование в системе микроциркуляции.

Применение глюкокортикоидов в лечении ГЛПС было предложено 70 лет назад [33], однако, до настоящего времени остаются неопределенными конкретные показания, дозы и продолжительность глюкокортикоидной терапии.

В согласованном заключении экспертов Китайской Медицинской Ассоциации [30], располагающих наиболее богатым опытом ведения больных ГЛПС, рекомендуется применение глюкокортикоидов в лихорадочном периоде заболевания у пациентов с выраженными симптомами «экссудации» (гиперемия/отек лица и конъюнктив, признаки выпота в серозные полости, гемоконцентрация, протеинурия и др.) и/или при развитии шока в гипотензивном периоде. Китайскими специалистами предлагается кратковременное внутривенное применение глюкокортикоидов (не более 7 дней, обычно от 3 до 5 дней) по одной из схем: гидрокортизон по 100 мг 1-2 раза в день или дексаметазон по 5-10 мг 1-2 раза в день или метилпреднизолон по 20-40 мг 1-2 раза в день.

По нашему мнению, показания к применению глюкокортикоидов при ГЛПС совпадают с показаниями к ин-

фузионной терапии в лихорадочном и гипотензивном периодах, при этом введение первой дозы глюкокортикоидного препарата должно предшествовать началу инфузии, с целью снижения сосудистой проницаемости. Дозу глюкокортикоидов и кратность их введения следует определять индивидуально, по противовоспалительному эффекту в виде прекращения высокой лихорадки и предупреждения её рецидивов. С началом олигурического периода противовоспалительная терапия не требуется и глюкокортикоиды должны быть отменены.

Сохраняющийся при применении глюкокортикоидов риск летальных исходов, определенный в РКИ у 60 больных ХПС (30 из которых получали метилпреднизолон и 30 — плацебо) [7], нередко служит основанием для категоричного заявления о неэффективности глюкокортикоидной терапии при хантавирусных инфекциях. Однако, при этом не учитывается, что оценивавшаяся в данном исследовании «пульс-терапия» метилпреднизолоном (16 мг/кг/день в течение 3 дней) проводилась в сроки кардиопульмональной фазы ХПС, т.е. после уже совершившегося гиперергического воспалительного ответа. Кроме того, авторы исследования сами указывают на недостаточную «статистическую силу» этого РКИ для оценки различия показателей летальности в сравниваемых группах (8 летальных исходов в группе получавших метилпреднизолон и 12 — в группе плацебо).

Возможности применения других методов противовоспалительной терапии при ГЛПС ограничены. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушающих компенсаторный механизм обеспечения ренального кровотока, приводит к более значительному повреждению почек у больных ГЛПС [8, 30]. В отдельных работах рассматривалась эффективность целенаправленного воздействия на отдельные медиаторы воспаления. В частности, сообщалось об успешном применении икатибанта (селективного антагониста брадикининовых рецепторов 2 типа) в лечении двух пациентов с крайне тяжелым течением ГЛПС [34, 35], однако последующие единичные наблюдения не подтвердили безусловную эффективность этого дорогостоящего препарата и для решения о целесообразности его внедрения в клиническую практику требуется проведение клинических исследований [36]. Применение противовоспалительных препаратов длительного действия (антицитокиновые и др. моноклональные антитела) или с отсроченным началом действия (ингибиторы янус-киназ, производные аминоксинолина) следует считать нерациональным при кратковременной активации воспаления у больных ГЛПС.

Коррекция водно-электролитных, гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений

Обеспечение нормального водного баланса является необходимым компонентом терапии ГЛПС. Мероприятия по нормализации водного статуса должны проводиться в два этапа: восполнение дефицита воды в первые 3-6 часов от начала терапии и последующая поддержка равновесия поступления-выделения воды [30].

Госпитализации больных ГЛПС обычно предшествуют 2-4 дня высокой лихорадки с ежедневной потерей воды в объёме около 1% от веса тела пациента. Самостоятельному восполнению потерь воды препятствуют отсутствие выраженной жажды (в связи с типичным для ранних сроков ГЛПС изо- или гипотоническим характером дегидратации) и часто присоединяющиеся тошнота и рвота. При этом обезвоживание сочетается с гиповолемией в результате «капиллярной утечки» и вазодилатации, внешние проявления которых (напр., пастозность и гиперемия лица) могут создавать ложное впечатление об отсутствии дефицита воды.

Инфузионная терапия должна проводиться изотоническими полиионными растворами или 0,9% раствором хлорида натрия. Объём и скорость начальной инфузии определяются индивидуально в зависимости от предполагаемого дефицита воды и с учетом состояния гемодинамики. При проведении начальной инфузии требуется постоянное медицинское наблюдение.

Для пациентов без артериальной гипотензии примерная скорость инфузии в первые 1-2 часа терапии составляет 500 мл/час (около 8 мл/кг веса пациента/час), с продолжением введения изотонического кристаллоидного раствора со скоростью 250 мл/час в следующие 2-4 часа. Объём начальной инфузионной терапии, обычно составляющий 1500-2000 мл, можно считать достаточным при существенном улучшении самочувствия пациента и его способности к самостоятельному приёму жидкости.

У пациентов с систолическим АД ниже 90 мм рт. ст. или средним АД ниже 65 мм рт. ст. инфузионная терапия должна начинаться на догоспитальном этапе (с одновременным применением глюкокортикоидов). При этом объём инфузии в течение первого часа терапии должен составлять не менее 1000 мл (около 15 мл/кг веса пациента). В случае достижения целевых показателей гемодинамики (систолическое АД выше 90 мм рт. ст. и среднее АД выше 65 мм рт. ст.) инфузия продолжается со скоростью 500 мл/час в следующие 2 часа, а затем со скоростью 250 мл/час в течение 4 часов и может быть остановлена через 6 часов от стабилизации АД. Общий объём начальной инфузии при этом составляет около 3 литров.

При гипотензии, сохраняющейся в течение первого часа терапии, скорость инфузии должна быть увеличена и при отсутствии эффекта после введения изотонического раствора в дозе около 30 мл/кг веса пациента, лечение должно быть дополнено применением вазопрессорных препаратов и раствора альбумина. Следует отметить, что степень обезвоживания при ГЛПС редко превышает 5% от веса тела пациента и для восполнения дефицита воды требуется инфузия в объёме не более 50 мл/кг, после чего инфузионная терапия должна проводиться в строгом соответствии с текущими потерями воды. Ошибочным при ГЛПС является продолжение объёмной инфузии с целью восстановления центрального венозного давления, снижение которого связано не столько с гиповолемией, сколько с воспалительной вазодилатацией венозного отдела микроциркуляции.

Скорость инфузии должна быть замедлена при клинических признаках начинающегося воспалительного

отека легких (непродуктивный кашель, одышка). В случае развития ОРДС, наряду с его стандартной терапией (респираторная поддержка в «протективных» режимах и дексаметазон), должно быть продолжено медленное, на протяжении 12-18 часов, восполнение минимально предполагаемого дефицита воды. При прогрессирующем ОРДС и невозможности обеспечения достаточного газообмена должно быть рассмотрено применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [1]. Вено-венозный вариант ЭКМО, рекомендуемый для лечения ОРДС при сепсисе [37], может быть небезопасен для лечения ОРДС при ГЛПС в связи с характерной для этого заболевания предрасположенностью к тромбированию микроциркуляторного русла легких. При ошибках, допущенных в проведении инфузионной терапии (чрезмерный объём и/или скорость) у пациентов с ОРДС при ГЛПС, может возникнуть потребность в «продленной» ЗПТ с целью удаления избыточно введенной воды [38, 39]. Принимая решение о проведении ЗПТ в гипотензивном периоде ГЛПС, при сохраняющейся активности воспаления и нестабильном гемостазе, следует тщательно оценить соотношение «риск-польза» этой процедуры.

Вазопрессоры, в соответствии с имеющимися рекомендациями по лечению ГЛПС, применяются только при неэффективности инфузионной терапии (определяемой как «гипотензия, сохраняющаяся у взрослого пациента после инфузии 3000 мл за 2-3 часа») или при повторном развитии гипотензии после первоначально успешной инфузионной терапии [30]. Доза вазопрессоров, предпочтительным из которых является норэдреналин, должна обеспечивать среднее АД в пределах от 65 до 75 мм рт. ст. Более высокие дозы усугубляют нарушения микроциркуляции крови в тканях. При ГЛПС ошибочной является оценка эффекта вазопрессоров по восстановлению диуреза, отсутствие которого лишь отчасти связано с низким АД. Также ошибочным при ГЛПС является мнение о целесообразности начала применения вазопрессоров одновременно с началом инфузионной терапии, основанное на опыте лечения бактериального сепсиса [37], при котором сепсис-индуцированная гипотензия имеет преимущественно «дистрибутивный» механизм, развиваясь при хирургических или внутрибольничных инфекциях у пациентов с уже устраненной (если она и была) гиповолемией. В случае неэффективности вазопрессорных препаратов следует оценить вероятность кровоизлияния в гипофиз с острой гипофизарно-надпочечниковой недостаточностью и необходимостью заместительной терапии гидрокортизоном [40], а также рассмотреть возможность гемодинамической поддержки проведением вено-артериальной ЭКМО [1].

После начального восполнения волемического статуса, в большинстве случаев требуется только продолжение противовоспалительной терапии и обеспечение нормального водного баланса.

Несоблюдение водного баланса (с суточным поступлением жидкости, превышающим потери более, чем на 750 мл), особенно опасное в олигурическом периоде, может спровоцировать развитие гидростатического

отека легких и/или головного мозга. Избыток воды сопровождается гипонатриемией («гипонатриемия разведения»), что может привести к ошибочному применению натрийсодержащих препаратов и к ятрогенному прогрессированию гипергидратации.

При клинических признаках гипергидратации у больных ГЛПС в олигурическом периоде возможно применение петлевых диуретиков. В соответствии с рекомендациями экспертов Китайской Медицинской Ассоциации при ГЛПС препаратом выбора является фуросемид в начальной дозе 20-40 мг внутривенно, с увеличением дозы (при отсутствии эффекта в течение 2-4 часов) до 100-200 мг, вводимых 2-4 раза в день, с максимально допустимой суточной дозой 800 мг [30]. При отсутствии эффекта диуретиков, гипергидратация с явлениями отека легких и/или головного мозга является показанием для проведения ЗПТ. Следует отметить, что олиго(ан)урия без клинических признаков гипергидратации не должна оцениваться как показание к применению диуретиков.

Вторым по частоте встречаемости (после гипергидратации) показанием к проведению ЗПТ при ГЛПС является неподдающаяся фармакологической коррекции гиперкалиемия, развитие которой обычно наблюдается в полиурическом периоде заболевания. Фармакотерапия «бессимптомной» гиперкалиемии требуется при уровне сывороточной концентрации калия выше 6,5 ммоль/л, а в случае её нейромышечных или электрокардиографических проявлений — при уровне выше 5,5 ммоль/л. Коррекция гиперкалиемии у больных ГЛПС обычно достигается инфузией инсулиноглюкозной смеси. Дополнительно, при ЭКГ-нарушениях, требуется внутривенное введение хлорида или глюконата кальция. При недостаточном эффекте возможно применение фуросемида, калий-связывающих катионообменных смол (калимейт и др.), бета-2-адреномиметиков (сальбутамол и др.). В случае сочетания гиперкалиемии с метаболическим ацидозом внутривенно применяется гидрокарбонат (бикарбонат) натрия в дозе 50-100 ммоль в виде инфузии 50-100 мл 4% раствора.

Метаболический ацидоз развивается у больных ГЛПС преимущественно в результате накопления лактата при воспалительных нарушениях в системе микроциркуляции крови. Компенсация ацидоза обычно достигается восстановлением перфузии тканей при противовоспалительной и инфузионной терапии. Попытки коррекции лактатацидоза проведением ЗПТ в сроки активного воспаления (в периодах лихорадки, гипотензии и в первые дни олигурии) могут сопровождаться дополнительным тромбированием сосудов микроциркуляторного русла и быть безуспешными и небезопасными. В редких для ГЛПС случаях затянувшейся олигурии ацидоз может прогрессировать вследствие нарушения экскреторной функции почек и, при неэффективности его фармакологической коррекции, являться показанием для ЗПТ.

Уремическая интоксикация, требующая проведения ЗПТ, является крайне редким проявлением ОПП при ГЛПС. Обычно, уремическая энцефалопатия и/или перикардит ошибочно диагностируются у больных ГЛПС

с гипергидратацией (отек мозга, трансудация в серозные полости) или с энцефалопатией при артериальной гипертензии.

Анурия и гиперазотемия у больных ГЛПС имеют обратимый характер и, по нашему мнению, без прогрессирующих гипергидратации, гиперкалиемии и ацидоза не должны рассматриваться как безусловные показания к ЗПТ.

Артериальная гипертензия (с возможным развитием гипертонической энцефалопатии и судорожного синдрома) является характерной для полиурического периода ГЛПС. В большинстве случаев достаточно эффективен кратковременный курс терапии комбинацией ингибитора ангиотензин-превращающего фермента с блокатором кальциевых каналов. При развитии гипертонического криза требуется неотложная терапия вазодилататором (нитропруссид натрия или нитроглицерин) или альфа-адреноблокатором (урапидил), которая должна проводиться под постоянным медицинским наблюдением.

Синусовая брадикардия, предрасположенность к которой отмечается во все периоды ГЛПС, обычно протекает доброкачественно, но требует проведения кардиомониторинга и готовности к применению атропина или электрокардиостимуляции при гемодинамической нестабильности [41].

Коррекция нарушений гемостаза при ГЛПС необходима только в случаях активного кровотечения. Более 97% случаев ГЛПС на территории России вызваны Пуумала-вирусной инфекцией [42], протекающей без явных клинических признаков геморрагического синдрома. При Пуумала-вирусной инфекции манифестация ДВС-синдрома в виде тромботических или геморрагических проявлений обычно происходит после воздействия факторов, провоцирующих нарушение баланса между процессами тромбообразования и фибринолиза, таких как трансфузии тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы (с целью коррекции лабораторных показателей), применение ингибиторов фибринолиза и проведение ЗПТ [18]. Следует отметить, что тромбоцитопения при ГЛПС (часто рассматриваемая как показание для трансфузии тромбоцитарной массы) вероятно отражает не истинный дефицит тромбоцитов, а их обратимую агрегацию и депонирование в микроциркуляторном русле, о чём может свидетельствовать быстрое и значительное увеличение количества тромбоцитов в олигурическом периоде, когда после прекращения активного воспаления уровень тромбоцитов в крови за 2-3 дня возрастает от 20-40 тыс./мкл до 200-400 тыс./мкл и более.

Так же, по нашему мнению, небезопасным при ГЛПС следует считать проведение профилактической антикоагулянтной терапии. Характерная для этого заболевания активация тромбообразования в микроциркуляторном русле является следствием воспаления (т.н. «иммунотромбоз») [19] и можно ожидать, что правильно организованная противовоспалительная терапия глюкокортикоидами должна быть достаточной для профилактики тромботических нарушений при ГЛПС.

Дополнительная симптоматическая терапия

При болевом синдроме, обычно связанном с комбинацией воспалительного и гидростатического отека почек, после исключения вероятности неотложных состояний (разрыв почки, тромбоз почечных вен или артерий, обструкция мочевыводящих путей, мезентериальный тромбоз, панкреатит, острый коронарный синдром и др.) в ряде случаев может потребоваться применение опиоидных анальгетиков.

Гастроинтестинальная дисфункция, развивающаяся при ГЛПС в результате воспалительных нарушений микроциркуляции, может быть причиной повышенного интраабдоминального давления, ведущего к усугублению мочеиспускания и препятствующего нормальному дыханию. В таких случаях для тяжелобольных пациентов требуется зондовая декомпрессия кишечника и желудка, а при менее тяжелом течении заболевания — очистительная клизма.

Нарушения гастроинтестинального кровотока могут прогрессировать при терапии вазопрессорами и приводить к эрозивно-геморрагическому повреждению слизистой оболочки желудка и кишечника [43, 44]. В связи с этим, при необходимости применения вазопрессорных препаратов лечение больных ГЛПС должно быть дополнено назначением одного из антацидных средств (ингибиторы протонной помпы и др.).

Тошнота, рвота и икота, часто беспокоящие больных ГЛПС, могут быть следствием как гастропатии, так и метаболических нарушений. При длительном сохранении этих симптомов в лечении могут быть использованы блокаторы центральных дофаминовых и серотониновых рецепторов (метоклопрамид, домперидон, ондансетрон).

К прочим, часто рекомендуемым при ГЛПС средствам фармакотерапии, относятся витамины, ангио(кардио)цитопротекторы и антиагреганты, однако, целесообразность их применения окончательно не определена.

Заключение

Инфекционный и патологический процессы при ГЛПС имеют обратимый характер, и правильно организованная «поддерживающая» терапия может считаться достаточной для обеспечения выздоровления пациентов. Особенности патогенеза ГЛПС («самоограничивающееся» течение инфекции и генерализованное иммуноопосредованное поражение эндотелия сосудов микроциркуляции), отличающие это заболевание от бактериального сепсиса, должны учитываться при синдромальной терапии таких проявлений тяжелого течения ГЛПС, как шок, ОРДС, ДВС-синдром и ОПП. Сохраняющаяся неопределенность в рекомендациях по лечению ГЛПС, прослеживаемая при обзоре медицинской литературы, связана с недостаточной доказательной базой и неудовлетворительной воспроизводимостью многих исследовательских работ. Определению оптимальных подходов к терапии этого заболевания могло бы способствовать проведение многоцентровых клинических исследований.

Список литературы / References:

- Vial P.A., Ferrés M., Vial C. et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):e371-e382. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7
- Арбузова Т.В., Гладких А.С., Токаревич Н.К. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: эпидемическая ситуация на территории Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2024;22(3):66-75. doi: 10.20953/1729-9225-2024-3-66-75
- Arbuzova T.V., Gladkikh A.S., Tokarevich N.K. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: epidemic situation in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2024;22(3):66-75. doi: 10.20953/1729-9225-2024-3-66-75 [In Russian].
- Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A. et al. Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent HFRS Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:545372. doi: 10.3389/fcimb.2020.545372.
- Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164(6):1119-1127. doi: 10.1093/infdis/164.6.1119
- Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(7):514-520. doi: 10.1080/23744235.2017.1293841
- Mertz G.J., Miedzinski L., Goade D. et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1307-1313. doi: 10.1086/425007
- Vial P.A., Valdivieso F., Ferrés M. et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):943-951. doi: 10.1093/cid/cit394
- Wagner R., Leicht-Biener U., Mucsi I. et al. Ibuprofen or diclofenac is associated with more severe acute kidney injury in nephropathia epidemica. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(1):65-69. doi: 10.3109/00365599.2011.625041
- Noack D., Goeijenbier M., Reusken C.B.E.M. et al. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:399. doi: 10.3389/fcimb.2020.00399
- Sehgal A., Mehta S., Sahay K. et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023;15(2):561. doi: 10.3390/v15020561
- Mittler E., Wec A.Z., Tynell J. et al. Human antibody recognizing a quaternary epitope in the Puumala virus glycoprotein provides broad protection against orthohantaviruses. *Sci Transl Med*. 2022;14(636):eabl5399. doi: 10.1126/scitranslmed.abl5399
- Safronetz D., Falzarano D., Scott D.P. et al. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4673-4680. doi: 10.1128/AAC.00886-13
- Klingström J., Smed-Sörensen A., Maleki K.T. et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes. *J Intern Med*. 2019;285(5):510-523. doi: 10.1111/joim.12876
- Yao L., Wang X., Wang Z. et al. Comprehensive Analysis Exploring the Vital Role of the Systemic Immune-Inflammatory Index Upon Admission in Severe Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Int J Gen Med*. 2024;17:4857-4866. doi: 10.2147/IJGM.S480204
- Малинина Г.А., Рябов В.И., Малинин О.В. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1994;71(1):100-103.
- Malinin G.A., Riabov V.I., Malinin O.V. The functional activity of neutrophilic granulocytes in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1994;71(1):100-103. [In Russian].

16. Schönrich G., Krüger D.H., Raftery M.J. Hantavirus-induced disruption of the endothelial barrier: neutrophils are on the payroll. *Front Microbiol.* 2015;6:222. doi: 10.3389/fmicb.2015.00222
17. Outinen T.K., Mäkelä S., Pörssti I. et al. Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses.* 2021;14(1):45. doi: 10.3390/v14010045
18. Malinin O.V., Kiryanov N.A.. Fatal cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Udmurtia, Russia, 2010 to 2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(7):1059-1064. doi: 10.1007/s10096-022-04463-y
19. Koskela S., Mäkelä S., Strandin T. et al. Coagulopathy in Acute Puumala Hantavirus Infection. *Viruses.* 2021;13(8):1553. doi: 10.3390/v13081553
20. Evander M., Eriksson I., Pettersson L. et al. Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol.* 2007;45(8):2491-2497. doi: 10.1128/JCM.01902-06
21. Pettersson L., Thunberg T., Rocklöv J. et al. Viral load and humoral immune response in association with disease severity in Puumala hantavirus-infected patients--implications for treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20(3):235-241. doi: 10.1111/1469-0691.12259
22. Yi J., Xu Z., Zhuang R. et al. Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1457-1461. doi: 10.1093/infdis/jis475
23. Chen W.J., Du H., Hu H.F. et al. Levels of peripheral blood routine, biochemical and coagulation parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and their relationship with prognosis: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):75. doi: 10.1186/s12879-023-08777-w
24. Shiri P., Rezaeian S., Abdi A. et al. Prevalence of thrombosis in patients undergoing dialysis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Nurs.* 2024;42(4):251-263. doi: 10.1016/j.jvn.2024.08.003
25. Engelen M.M., Verhamme P., Vanassche T. Clotting of the Extracorporeal Circuit in Hemodialysis: Beyond Contact-Activated Coagulation. *Semin Nephrol.* 2023;43(6):151473. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151473
26. Mustonen J., Outinen T., Laine O. et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(5):321-332. doi: 10.1080/23744235.2016.1274421
27. Koehler F.C., Di Cristanziano V., Späth M.R. et al. The kidney in hantavirus infection-epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Clin Kidney J.* 2022;15(7):1231-1252. doi: 10.1093/cjk/sfac008
28. Gnemmi V., Verine J., Vrigneaud L. et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Hum Pathol.* 2015;46(6):827-835. doi: 10.1016/j.humpath.2015.02.002
29. Малинин О.В., Дьяченко И.И., Михайлов С.В. и др. Профилактика, диагностика и терапия осложнений при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2020; 140. Malinin O.V., Dyachenko I.I., Mihaylov S.V. et al. Complications of hemorrhagic fever with renal syndrome: prevention, diagnostics and therapy. In the book: *Infectious diseases in the modern world: epidemiology, diagnostics, treatment and prevention. Collection of works of the XII Annual National Internet Congress on Infectious Diseases.* Moscow, 2020; 140. [In Russian].
30. Jiang H., Huang C., Bai X. et al. Expert consensus on the prevention and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infect Dis Immun* 2022;2(4):224-232. doi: 10.1097/ID9.0000000000000054
31. Brocato R.L., Hooper J.W. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses.* 2019;11(7):610. doi: 10.3390/v11070610
32. Afzal S., Ali L., Batool A. et al. Hantavirus: an overview and advancements in therapeutic approaches for infection. *Front Microbiol.* 2023;14:1233433. doi: 10.3389/fmicb.2023.1233433
33. Sayer W.J., Entwistle G., Uyeno B. et al. Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever: a preliminary report. *Ann Intern Med.* 1955;42(4):839-851. doi: 10.7326/0003-4819-42-4-839
34. Antonen J., Leppänen I., Tenhunen J. et al. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(6):494-496. doi: 10.3109/00365548.2012.755268
35. Vaeheri A., Strandin T., Jääskeläinen A.J. et al. Pathophysiology of a severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Antiviral Res.* 2014;111:23-25. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.08.007
36. Mustonen J., Antonen J., Vaeheri A. Icatibant in viral infections. *Infect Dis (Lond).* 2023;55(6):444-445. doi: 10.1080/23744235.2023.2200563
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Сепсис (у взрослых): Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1 (дата обращения 25.04.2025). Ministry of Health of the Russian Federation. Sepsis (in adults): Clinical guidelines. 2024. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1. (date of the application: 25.04.2025). [In Russian].
38. Seitsonen E., Hynninen M., Kolho E. et al. Corticosteroids combined with continuous veno-venous hemodiafiltration for treatment of hantavirus pulmonary syndrome caused by Puumala virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):261-266. doi: 10.1007/s10096-006-0117-z
39. López R., Pérez-Araos R., Salazar Á. et al. Targeted high volume hemofiltration could avoid extracorporeal membrane oxygenation in some patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Med Virol.* 2021;93(8):4738-4747. doi: 10.1002/jmv.26930
40. Chen H., Li Y., Zhang P. et al. A case report of empty Sella syndrome secondary to Hantaan virus infection and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(14):e19734. doi: 10.1097/MD.0000000000019734
41. Pastissier A., Humbert S., Naudion P. et al. Severe Sinus Bradycardia in Puumala virus infection. *Int J Infect Dis.* 2019;79:75-76. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.019
42. Tkachenko E., Balkina A., Trankvilevsky D. et al. The Specificity of Epizootic and Epidemiological Processes in Natural Foci of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Tick-Borne Encephalitis in Russia, as the Basis for the Prospects of Creating a Combined Vaccine for the Prevention of These Infections. *Viruses.* 2024;16(8):1292. doi: 10.3390/v16081292
43. Piton G., Cypriani B., Regnard J. et al. Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients. *Shock.* 2015;43(5):437-442. doi: 10.1097/SHK.0000000000000327
44. Habes Q.L.M., van Ede L., Gerretsen J. et al. Norepinephrine Contributes to Enterocyte Damage in Septic Shock Patients: A Prospective Cohort Study. *Shock.* 2018;49(2):137-143. doi: 10.1097/SHK.0000000000000955

Информация об авторах

Малинин Олег Витальевич  — к.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск, e-mail: igma.030@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3025-0866>

Information about the authors

Oleg V. Malinin  — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, e-mail: igma.030@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3025-0866>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274

УДК 616.36-003.826-036-07-085

EDN: MQICUP



И.Г. Никитин, А.В. Стародубова, О.А. Кисляк,
Т.Ю. Демидова, Л.Ю. Ильченко

Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

I.G. Nikitin, A.V. Starodubova, O.A. Kislyak,
T.Yu. Demidova, L.Yu. Ilchenko

Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Normal Body Weight: Epidemiology, Current Issues of Screening and Diagnosis, Approaches to Therapy

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящий момент времени представляет собой серьезную медико-социальную проблему для общественных систем здравоохранения в связи с ее широким распространением, потенциальным риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, наличие НАЖБП в соматическом континууме пациента сопряжено с достоверно большей частотой развития сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета типа 2 (СД2). Наиболее часто НАЖБП регистрируется у пациентов с избыточной массой тела. Отдельного внимания исследователей и клиницистов заслуживают пациенты с НАЖБП, имеющие нормальную массу тела. Несмотря на, казалось бы, относительно благоприятный профиль «метаболического здоровья» риск прогрессирования НАЖБП в ЦП и ГЦК, а также сопряженность с сердечно-сосудистыми событиями в обсуждаемой группе пациентов ничуть не меньше, чем в группе пациентов с НАЖБП и высоким индексом массы тела (ИМТ). Отсутствие ранних симптомов и нарушений со стороны некоторых показателей, характеризующих «метаболическое здоровье» у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела, способствует поздней и несвоевременной диагностике заболевания печени и, как следствие, его прогрессированию и формированию тяжелых сосудистых и метаболических нарушений в последующем. В представленном обзоре авторы предлагают некоторые эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, вариантах клинического течения НАЖБП у обсуждаемой группы пациентов и предлагают сделать особый акцент на очевидную необходимость значительно более широкого вовлечения пациентов с нормальной массой тела в клинические и научные исследования, посвященные детальному изучению патогенеза, вопросов организации медицинской помощи и лечения НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, индекс массы тела, сахарный диабет 2, цирроз печени

Конфликт интересов

Соавтор статьи Никитин И.Г. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Никитин И.Г. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи.

Соавтор статьи Ильченко Л.Ю. является главным редактором журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Решение о публикации статьи было принято редакционной коллегией без участия главного редактора.

Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Статья получена 29.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 16.03.2025 г.

Принята к публикации 22.03.2025 г.

Для цитирования: Никитин И.Г., Стародубова А.В., Кисляк О.А. и др. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 262-274. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274. EDN: MQICUP

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently a serious medical and social problem for public health systems due to its high prevalence, potential development of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC). In addition, the presence of NAFLD in the patient's somatic continuum is associated with a significantly higher incidence of cardiovascular events and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The most frequent NAFLD is registered in patients with excessive body weight. Patients with normal body weight deserve special attention of researchers and clinicians. Despite the seemingly relatively favorable profile of "metabolic health", the risk of progression of NAFLD to CKD and HCC, as well as conjugation with cardiovascular events in this group of patients is no less than in the group of patients with NAFLD and high body mass index (BMI). The absence of early symptoms and abnormalities of some indicators characterizing "metabolic health" in patients with NAFLD and normal body weight contributes to late and untimely diagnosis of liver disease and, as a consequence, its progression and the formation of severe vascular and metabolic disorders in the future. In the presented review the authors offer some epidemiological data on the prevalence of NAFLD in patients with normal body weight, variants of the clinical course of NAFLD in the discussed group of patients and propose to make a special emphasis on the obvious need for a much wider involvement of patients with normal body weight in clinical and scientific studies devoted to a detailed study of the pathogenesis, issues of organization of medical care and treatment of NAFLD

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, body mass index, diabetes mellitus, liver cirrhosis*

Conflict of interests

Co-author of the article Nikitin I.G. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. Nikitin I.G. did not participate in the decision to publish this article.

Co-author of the article Ilchenko L.Yu. is the editor-in-chief of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. The decision to publish the article was made by the editorial board without the participation of the editor-in-chief. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 29.01.20254

Reviewer approved 16.03.2025

Accepted for publication on 22.03.2025

For citation: Nikitin I.G., Starodubova A.V., Kislyak O.A. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Normal Body Weight: Epidemiology, Current Issues of Screening and Diagnosis, Approaches to Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 262-274. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-262-274. EDN: MQICUP

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет тип 2, РЕМТ — фосфатидилэтанол-амин N- метил трансфераза, НОМА-IR — индекс резистентности к инсулину

НАЖБП — это хроническое, прогрессирующее заболевание, причина которого кроется в накоплении жира в клетках печени и последующим перипеллюлярным воспалением, запускающим универсальные процессы фиброгенеза, способствующие развитию ЦП и ГЦК [1-3]. При этом следует подчеркнуть, что диагноз НАЖБП — это диагноз исключения: необходимо в процессе формирования окончательной диагностической концепции исключить многие моногенные причины — вирусные; аутоиммунные; иные обменные заболевания печени, морфологически проявляющиеся стеатозом; некоторые варианты лекарственного поражения печени; злоупотребление алкоголем. Со времени первого описания НАЖБП в конце 90-х годов прошлого века [1-3] данный клинко-морфологический вариант поражения печени прочно занял лидирующие позиции в качестве основного по своей распространенности и связанных с ним случаев ЦП и трансплантации в соответствующих отчетных формах государственного статистического наблюдения в Европе и США [3]. Более того, многочисленные эпидемиологические экспериментальные модели развития некоторых хронических неинфекционных заболеваний однозначно свидетельствуют, что заболеваемость НАЖБП будет только расти [4, 5], а это, в свою очередь, означает существенное повышение частоты выявления СД2 и сердечно-сосудистых событий,

а также связанной с ними хронической сердечной недостаточности (ХСН).

1. Именно избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как основной и во многом инициирующий фактор развития НАЖБП, что очевидно подтверждается и широкомасштабными популяционными исследованиями — распространенность НАЖБП растет практически параллельно с увеличением ИМТ [1, 4]. В то же время клиницисты могут отчетливо выделить среди своих пациентов две особые категории: первая — лица с ожирением и *нормальным* содержанием жира в печеночной ткани, вторая — лица с *нормальным* ИМТ, отсутствием инсулинорезистентности и СД 2 и *клинко-морфологическими проявлениями* НАЖБП. По данным предыдущих эпидемиологических исследований (европейское исследование Dionysos) распространенность НАЖБП у лиц с нормальным ИМТ может составлять 16-18% [1, 4, 6]. Азиатские эпидемиологические исследования хронических неинфекционных заболеваний констатировали наличие НАЖБП у 20-22% населения, не страдающего ожирением, при этом в анализируемой когорте чаще присутствовали такие факторы «метаболического нездоровья» как гиперурикемия, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, возраст старше 50 лет, мужской пол [3, 7, 8]. Обобщенные к настоящему моменту времени данные позволили

ряду исследователей ввести в клинический обиход некий новый дефинитивный термин — «НАЖБП у худых людей/НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела» (изначально подобный фенотип описывался как НАЖБП у людей с ИМТ <30 кг/м², но, поскольку масса тела не является диагностическим критерием НАЖБП, был предложен термин, упомянутый выше — «НАЖБП у худых людей/НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела») [1,4]. В этой связи целесообразно напомнить, как классифицируется ожирение по ИМТ:

- Дефицит массы — если ИМТ меньше или равно 18,5 кг/м².
- Нормальная масса тела — ИМТ варьирует в пределах от 18,5 до 25 кг/м².
- Предожирение — ИМТ имеет значения от 25 до 30 пунктов кг/м².
- Ожирение 1 степени соответствует значениям ИМТ от 30 до 35 кг/м².
- Ожирение 2 степени ИМТ составляет 36 — 40 кг/м².
- Ожирение 3 степени диагностируется тогда, когда индекс массы превышает 40 кг/м², при этом практически всегда клинически ярко очерчена сопутствующая ожирению патология.

Несмотря на то, что НАЖБП у людей с нормальной массой тела — относительно нередкий фенотип заболевания, патофизиологические механизмы его формирования остаются все еще далеки от полного понимания. Очевидно, что не у всех людей с нормальной массой тела и НАЖБП есть метаболические нарушения, которые бы предрасполагали к печеночной дисфункции. В связи с этим подробное изучение причин и детальная расшифровка патофизиологических механизмов развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела становится чрезвычайно важной задачей для последующих исследований и клинической практики. Изучение факторов внешней среды, профессиональных особенностей, генетического статуса, особенностей образа жизни становятся реперными точками для пристального и глубокого изучения в обсуждаемой популяции лиц. Предполагая различные причины и возможные механизмы НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, следует считать, что заболевание, вероятно, развивается аналогично, как и у пациентов с повышенным ИМТ. Данное обстоятельство может свидетельствовать в пользу того, что избыточное количество жировой ткани у пациента совсем необязательное условие для развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего фиброза, ЦП и ГЦК. Более того, некоторые клинические и патоморфологические исследования демонстрируют и более высокую тяжесть гистологической вовлеченности в процесс печени, и более высокую смертность среди пациентов с нормальной массой тела или даже худощавых пациентов с НАЖБП по сравнению с таковыми с избыточным ИМТ [9].

Учитывая относительную малосимптомность НАЖБП в отсутствие выраженных изменений со стороны лабораторных показателей, практически нормальные антропометрические параметры, заподозрить развитие печеночного заболевания у людей с нормальной массой тела — достаточно трудная задача для клинициста.

Эпидемиология НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Традиционно распространенность НАЖБП в популяции оценивалась практически всегда с помощью единственного критерия — ИМТ, «нормальные» значения которого составляют сегодня менее 25 кг/м². При этом данное значение ИМТ используется в основном в европейских или североамериканских популяционных эпидемиологических исследованиях, в то время как во многих аналогичных исследованиях азиатского или тихоокеанского регионов «нормальные» значения ИМТ обозначены уровнем не более 23 кг/м² [4]. Так или иначе, используя отдельно эти значения для различных популяционных групп населения с нормальным ИМТ, распространенность НАЖБП колеблется в достаточно широком диапазоне и составляет 5-34% (**Рисунок 1**).

Значительное влияние на столь широкий разброс в полученных значениях распространенности НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела продемонстрировали многие факторы: дизайн исследования; методы диагностики НАЖБП, как уже упоминалось выше; география исследования; однородность выборки, ее размер; и, конечно, выбираемые группы для сравнительного анализа. В части исследований фигурировали очень глубокие и объективные методы диагностики НАЖБП, например, пункционная биопсия печени, до сего дня являющаяся «золотым стандартом» диагностики заболевания, у других пациентов это были иные методы — магнитно-резонансная томография с использованием узкоспециализированных программ обработки и интерпретации полученных данных, компьютерная томография, контролируемый параметр затухания сигнала, традиционное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а в ряде случаев диагноз базировался в большей степени на интерпретации лабораторных показателей (уровень трансаминаз, билирубина, показателей белково-синтетической функции печени). Как следует из данных, представленных на **Рисунке 1**, наиболее высокая распространенность НАЖБП была отмечена у населения Индии (по большей части это были мужчины), внешне совершенно здоровых и некурящих людей, с малоподвижным образом жизни. В целом этно-популяционные исследования показали, что у мужчин-азиатов распространенность инсулинорезистентности практически в 3,5 раза выше, чем у мужчин-афроамериканцев и мужчин-европеоидов, кроме того, содержание жира в печени у мужчин-азиатов практически в 2 раза превышало таковое по сравнению с иными этническими популяционными группами [4,10]. Таким образом, можно предположить, что именно эта популяционная группа — мужчины индийско-азиатского происхождения — наиболее подвержена развитию НАЖБП когорты лиц. Один из опубликованных в литературе метаанализов, включающий в себя обобщенные данные 84 исследований с общим числом пациентов более 10 млн. человек продемонстрировал, что среди пациентов с НАЖБП около 20% от общего числа, включенных в анализ, были с нормальной массой тела

или даже худыми (95 % ДИ; 15.9 — 23.0) [11]. Анализ общей популяции в 23 исследованиях с более 113 тыс. пациентов вне зависимости от исходного наличия НАЖБП продемонстрировал, что лишь у 5.1 % участников (95 ДИ; 3.7 — 7.0) была диагностирована НАЖБП при нормальном ИМТ. В то же время, в 19 исследованиях с более чем 45 тыс. пациентов с нормальным ИМТ, включенных в анализ, у 11 % (95 % ДИ; 7.8 — 14.1) была диагностирована НАЖБП. Совершенно очевидна выраженная неоднородность полученных данных, однако, в целом, в европейских странах распространенность НАЖБП у лиц с нормальной массой тела была выше, нежели в иных географических регионах. Интересные данные были представлены Глобальным реестром НАЖБП/НАСГ из 18 стран, которые продемонстрировали, что около 8 % всех пациентов имели нормальный ИМТ, меньшее число отдельных диагностических признаков метаболического синдрома и меньшую частоту развития цирроза печени (признак оценивался на момент первичного обращения к врачу с учетом предполагаемой длительности заболевания) [4, 12].

Современные эпидемиологические данные демонстрируют рост распространенности НАЖБП не только у пациентов с ожирением, но и у лиц с нормальной массой тела. В современных исследованиях продемонстрировано, что за последние 15 лет заболеваемость НАЖБП выросла практически вдвое — 5.6 % в 2000 году и 12.6 % в 2023 году соответственно [11, 12]. Отдельные популяционные исследования при этом демонстрируют все же неодинаковую распространенность НАЖБП в различных географических регионах и этнических группах с избыточным весом, но не страдающих ожирением (ИМТ <30 кг/м² для европейцев и <25 кг/м² у азиатов). Гонконгское исследование, включавшее в себя 911 человек, отвечающих заявленным параметрам включения в анализ и отобранных из баз данных переписи населения, показало, что распространенность НАЖБП в этой группе составляла 19.4 %, в Японии — 15,2 %, в Бельгии — 2.8 % [11, 13]. В связи с этим весьма интересным остается вопрос — «насколько надежно использование ИМТ в качестве ориентира для скрининга пациентов на предмет выявления НАЖБП?».

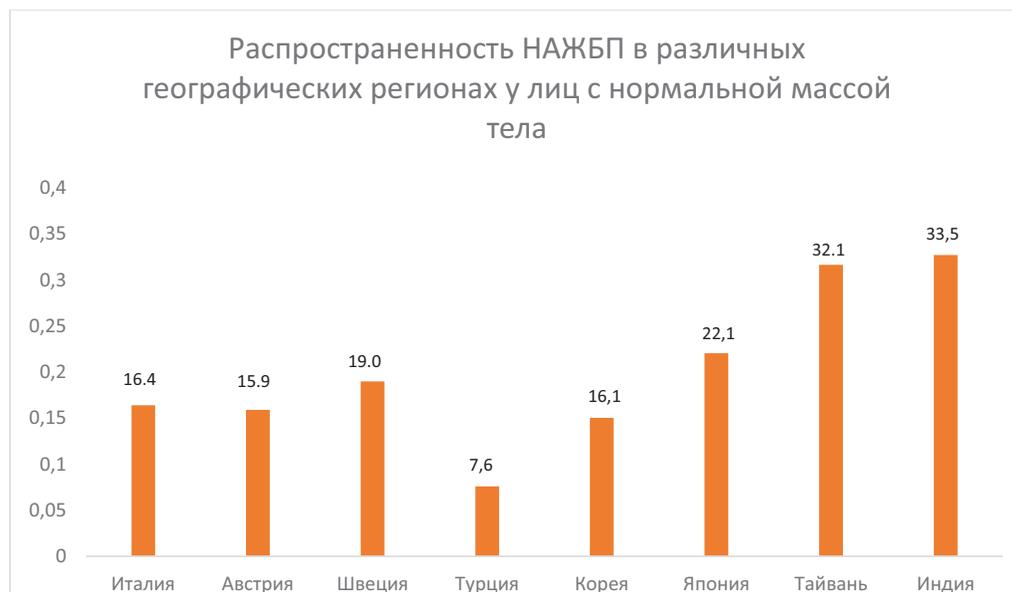


Рисунок 1. Распространенность НАЖБП в различных географических регионах у лиц с нормальной массой тела [1, 4]

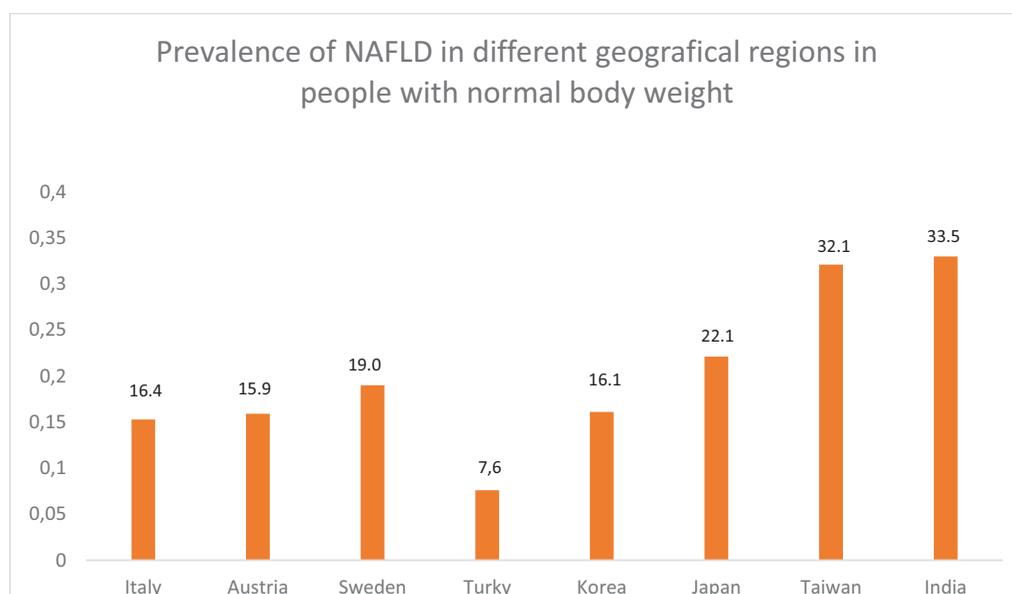


Figure 1. Prevalence of NAFLD in different geographical regions in people with normal body weight [1, 4]

Клинические особенности и лабораторная характеристика НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, исходы и смертность

Результаты последних исследований, опубликованных в литературе, все же демонстрируют тенденцию, что у пациентов с диагностированной НАЖБП без ожирения «метаболическое здоровье» имеет более благоприятный фон (Таблица 1).

Так, например, уровни триглицеридов и глюкозы плазмы натощак, липопротеидов высокой плотности, адипонектина, индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR), окружность талии в обозначенной популяции лиц зачастую находятся на интермедиантном уровне. Половозрастное распределение показывает, что мужчины молодого возраста — наиболее часто представленная когорта пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела по сравнению с когортой пациентов с избыточным весом, где чаще преобладают женщины. Кроме того, согласно результатам проведенного многофакторного анализа агрегированных данных Национального обследования состояния здоровья и питания США (NHANES III), у людей с избыточным весом и НАЖБП чаще выявлялся СД2, артериальная гипертензия, этнически эта группа в основном была представлена латиноамериканцами [11, 13]. Тем не менее, многие исследователи отмечают общность патогенетических звеньев формирования НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела и лиц с ожирением, подчеркивая одинаково более высокий риск развития метаболических заболеваний среди пациентов обеих групп по сравнению с общей популяцией.

Чрезвычайно интересными, иногда совершенно неоднозначными являются опубликованные к настоящему времени данные по исходам и смертности у пациентов с нормальной массой тела и даже худых пациентов с НАЖБП. Так, например, исследования шведской когорты пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела, несмотря на относительно благоприятный прогноз в начале периода наблюдения (первые три года наблюдения отмечалась меньшая частота распространенности среди них активного паренхиматозного процесса — стеатогепатита и выраженной стадии фиброза) в течение последующего периода продемонстрировали значимо более высокий риск развития заболеваний печени по сравнению с пациентами с повышенным или даже высоким ИМТ, в том числе и с учетом поправок на возраст и стадию фиброза к началу наблюдения [4, 11]. Полученные таким образом данные свидетельствовали в пользу значимо больших темпов прогрессирования НАЖБП пациентов с нормальной массой тела и у худых пациентов. Еще одно когортное исследование, включавшее в себя исключительно худых пациентов с НАЖБП из Италии, Великобритании, Австралии и Испании с общим числом наблюдения пациентов в 1339 человек с периодом наблюдения 8 лет показало возможность развития диабета, острых сердечно-сосудистых событий, ГЦК и иных внепеченочных видов рака в 8,9% случаев [11, 13].

Еще более интересными представляются данные регистра Национального обследования состояния здоровья и питания III (NHANES III) со средним периодом динамического наблюдения и периодического обследования пациентов 18 лет; было продемонстрировано, что, например, взвешенная нескорректированная смертность от всех причин была достоверно выше у худых пациентов с НАЖБП по сравнению с худыми субъектами наблюдения без НАЖБП (40,9% против 17,9%; $p < 0.001$). При этом скорректированный коэффициент риска смертности от всех причин (HR) у пациентов с НАЖБП без ожирения составил 2,44 (95% ДИ; 1,77–3,37) и оставался статистически значимым даже после корректировки на коморбидность, метаболические составляющие, половозрастные и иные демографические параметры. Отдельная корректировка на демографические переменные продемонстрировала, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была достоверно выше у худых пациентов с НАЖБП (15,1% против 3,7%; $p < 0.001$). Таким образом, повышение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в обсуждаемой популяции пациентов увеличивалось на 240%! Наиболее распространенными причинами смерти в группе пациентов с нормальной массой тела и НАЖБП были злокачественные новообразования — 25,7%, сердечно-сосудистые заболевания — 21,6% и инфекционная патология — 13,5%. Еще одно из последних исследований [13], безусловно, заслуживающее нашего внимания, продемонстрировало, что у худых пациентов с НАЖБП совокупная общая смертность от всех причин была значительно и достоверно выше (76,3%) чем у пациентов с НАЖБП и нормальным ИМТ (51,7%), у пациентов с НАЖБП и высоким ИМТ (27,2%) и у пациентов без НАЖБП (20,7%) за десятилетний период наблюдения. Отдельная корректировка, выделившая развитие сердечно-сосудистых заболеваний в этом исследовании, в процессе долгосрочного наблюдения продемонстрировала следующее — 16,9% у худых пациентов с НАЖБП, у пациентов с НАЖБП и нормальным ИМТ — 5,6%, у пациентов с НАЖБП и высоким ИМТ — 8,8%; $p < 0.001$.

Интересными представляются исследования, свидетельствующие о достоверно более низких уровнях фосфатидилхолинов и лизофосфатидилхолинов в сыворотке крови, а также более высоком уровне глутамата у пациентов с НАЖБП с нормальной массой тела и худых по сравнению с аналогичной популяцией пациентов без НАЖБП; нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела было таким же как у пациентов с НАЖБП и ожирением, практически с одинаковой частотой диагностировался и СД2 (около 30%). А это, в свою очередь, подтверждает концепцию о том, что аккумуляция жира в печени может играть важнейшую роль в развитии инсулинорезистентности и СД2 даже при отсутствии ожирения [14, 15].

Основываясь на приведенных выше исследованиях, вполне возможным представляется сделать следующее заключение — несмотря на меньшую жировую массу тела, менее выраженную дислипидемию, меньшие значения уровня трансаминаз, риск развития сердечно-

Таблица 1. Клиническая характеристика и смертность, связанная с НАЖБП у пациентов без ожирения

Автор исследования	Средний возраст пациентов	Регион	ИМТ	Метаболический профиль пациента	Смертность
Akyuz [8]	41.2+11.8	Турция	23.6+1.3	Преобладание молодых мужчин, нормальное артериальное давление, более высокий уровень гемоглобина, более низкая распространенность метаболического синдрома, менее выраженный фиброз печени	Смертность аналогична пациентам с НАЖБП и ожирением
Kim [7]	51.6+9.7	Корея	23.4+1.3	Очевидное превалирование мужчин, более высокие показатели глюкозы плазмы натощак, инсулина, HOMA-IR, мочевой кислоты; отсутствие различий в метаболических показателях по сравнению с пациентами с избыточным весом	Более высокий риск смертности от сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с пациентами с нормальной массой тела без НАЖБП
Cruz [9]	42.4+8.4	США	23.1+1.7	Преобладание лиц мужского пола, в основном не европеоидного происхождения, более низкая распространенность СД2, более низкие показатели ферментов цитолиза и HOMA-IR, меньшая степень выраженности стеатоза с морфологически большей выраженностью воспаления	Более высокая общая смертность по сравнению с пациентами без НАЖБП
Feldmann [10]	56.7+12.9	Австрия	23.6+1.8	Окружность талии, уровни печеночных ферментов — АСТ, АЛТ, ГГТП, уровни основных показателей атерогенной фракции липидограммы, глюкозы плазмы натощак, HOMA-IR имели промежуточные значения между показателями у здоровых людей и у пациентов с НАЖБП и ожирением	Более высокая общая смертность по сравнению с пациентами без НАЖБП
Francazani [5]	45.7+12.9	Италия	23.0+1.2	Менее выраженная артериальная гипертензия и более тонкая интима-медиа в сонных артериях	Долгосрочное исследование по смертности не проводилось
Hagstrom [12]	51.4+13.4	Швеция	23.1+2.7	Пожилой возраст, более низкий уровень трансаминаз и меньшая представленность НАСГ как формы НАЖБП на этапе начала мониторинга,	Аналогичная общая смертность с пациентами с НАЖБП без ожирения, более высокая смертность от сердечно-сосудистых событий
Lee [13]	43.4+6.6	Китай	20,2+ 1.4	Преобладание лиц мужского пола, меньшая выраженность трансаминаз, интермедиантные значения глюкозы плазмы натощак и HOMA-IR	Долгосрочное исследование по смертности не проводилось

Table 1. Clinical characteristics and mortality associated with NAFLD in non-obese patients

The author of the study	Average age of patients	Region	BMI	The patient's metabolic profile	Mortality rate
Akyuz [8]	41.2+11.8	Turky	23.6+1.3	The predominance of young men, normal blood pressure, higher hemoglobin levels, lower prevalence of metabolic syndrome, less pronounced liver fibrosis	Mortality is similar in patients with NAFLD and obesity
Kim [7]	51.6+9.7	Korea	23.4+1.3	The obvious prevalence of men, higher levels of fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR, uric acid; no differences in metabolic parameters compared with overweight patients	Higher risk of mortality from cardiovascular events and overall mortality compared to patients with normal body weight without NAFLD
Cruz [9]	42.4+8.4	USA	23.1+1.7	The predominance of males, mostly of non-Caucasian origin, a lower prevalence of T2DM, lower levels of cytolysis enzymes and HOMA-IR, a lower degree of steatosis with a morphologically greater severity of inflammation	Higher overall mortality compared to patients without NAFLD
Feldmann [10]	56.7+12.9	Austria	23.6+1.8	Waist circumference, levels of liver enzymes — AST, ALT, GGTP, levels of the main parameters of the atherogenic fraction of the lipidogram, fasting plasma glucose, HOMA-IR had intermediate values between those in healthy people and in patients with NAFLD and obesity	Higher overall mortality compared to patients without NAFLD
Francazani [5]	45.7+12.9	Italy	23.0+1.2	Less pronounced arterial hypertension and thinner intima media in the carotid arteries	No long-term mortality study has been conducted
Hagstrom [12]	51.4+13.4	Sveden	23.1+2.7	Older age, lower levels of transaminases, and lower representation of NASH as a form of NAFLD at the monitoring initiation stage,	Similar overall mortality with patients with NAFLD without obesity, higher mortality from cardiovascular events
Lee [13]	43.4+6.6	China	20,2+ 1.4	Predominance of males, lower expression of transaminases, intermediate values of fasting plasma glucose and HOMA-IR	No long-term mortality study has been conducted

сосудистых заболеваний, прогрессирующих заболеваний печени, злокачественных новообразований и смертности от всех причин, связанных с НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела и худых, как минимум такой же или выше, чем у людей с повышенным ИМТ. Полного понимания причин такого относительного повышения риска до сих пор нет, а данный феномен может быть связан с особенностями патогенеза НАЖБП у пациентов без ожирения.

Гипотетические причины развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Проводимые в последнее время многочисленные клинические и эпидемиологические исследования выявляют ряд важных факторов, способствующих развитию НАЖБП при отсутствии избыточной массы тела. К таким основным факторам можно отнести факторы окружающей среды (особенности пищевого рациона и пищевого поведения), генетические факторы, эндокринную дисфункцию. Безусловно, что эти факторы взаимодействуют друг с другом, влияя на возможность развития НАЖБП, часто при увеличении висцеральной жировой ткани независимо от ИМТ. Это позволяет сформулировать некоторое предположение об «общем метаболическом пути», лежащем в основе патогенеза НАЖБП, независимо от телосложения.

Факторы окружающей среды — пищевой рацион и пищевое поведение

Чрезмерное употребление в пищу насыщенных жиров и животного белка, сахарозы и высококрафинированных углеводов считается главной составляющей развития НАЖБП [1, 4]. Регулярное употребление, например, напитков, содержащих сахара, чрезвычайно тесно связано с развитием НАЖБП у детей и взрослых; было продемонстрировано, что лица с НАЖБП в три раза чаще употребляют подслащенные напитки по сравнению с таковыми без НАЖБП [16–19]. Фруктоза — моносахарид, который наряду с глюкозой образует сахарозу — столовый сахар. Уже давно продемонстрировано в экспериментах и клинической практике, что регулярное употребление фруктозы в значительной мере стимулирует липогенез *de novo* в печени, вызывая дезорганизацию функций митохондрий, выраженный стресс эндоплазматического ретикулума, а также существенно снижает окисление жирных кислот, вызывает выраженные сдвиги в биоценозе кишечной микрофлоры — активного компонента многих метаболических процессов в организме. Подобные сдвиги, в свою очередь, способствуют развитию паренхиматозного печеночного воспаления, формируются условия для развития инсулинорезистентности [17]. Регулярное употребление фруктозы и развитие НАЖБП — предмет многих исследований [4, 16], например, была продемонстрирована корреляция между регулярностью употребления фруктозы в пищу с более продвинутой стадией фиброза

у пациентов с НАЖБП и более частым выявлением активной ее формы — стеатогепатита, особенно ярко эта закономерность выявляется в детском возрасте [17].

До настоящего времени основные рекомендации по питанию при НАЖБП в основном применялись только по отношению к индивидуумам с повышенной массой тела. При сравнении, например, диет с ограничением жиров и углеводов у пациентов с ожирением и НАЖБП, только диета с ограничением углеводов привела к значительному снижению массовой доли жира в печени, наряду со снижением инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и общей массы жира [20, 21]. Восемь — десять недель ограниченного употребления высококрафинированных углеводов (фруктоза, глюкоза) у юношей с НАЖБП привели к существенному снижению массовой доли жира в печени, массы тела и полной нормализации печеночных трансаминаз, а также гамма-глутаминтранспептидазы и уровня общего холестерина; при этом уменьшение доли жира в ткани печени не зависело от изменений массы тела или показателей ожирения [22]. Такой диетический подход, как изокалорийная замена сахара крахмалом в течение уже 10 дней (!) приводила к снижению висцеральной жировой ткани, общей доли жира в ткани печени, редукции инсулинорезистентности и липогенеза *de novo* у детей с ожирением, ранее сообщавших о достаточно высоком ежедневном потреблении сахара (более 50 граммов в сутки) [22]. Благоприятное влияние пищевого рациона с низким содержанием фруктозы, низкими гликемической нагрузкой и гликемическим индексом на показатели метаболизма было продемонстрировано у детей с НАСГ, у которых было отмечено ранее достоверно более высокое употребление фруктозы по сравнению с детьми в общей популяции [17]. Принимая во внимание вышеперечисленное, Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) для людей с НАЖБП рекомендует средиземноморскую диету с исключением фруктозы и продуктов высокой степени переработки [2, 4]. Для пациентов с НАЖБП и нормальным весом чрезвычайную важность приобретают некоторые отдельные компоненты диеты. Так, например, дефицит холина у добровольцев-мужчин приводил к значительному повышению уровня трансаминаз и накоплению жира в ткани печени [20]. Другие исследования по данным NASH Clinical Research Network [20, 21] продемонстрировали у женщин в постменопаузе, что дефицит холина в пищевом рационе в течение полутора месяцев приводил к выраженным сдвигам в функциональных пробах печени и был ассоциирован с выраженным печеночным воспалением. Адекватным считается потребление холина в количестве 550 мг в сутки для мужчин и 425 мг в сутки для женщин, однако, большинство людей хронически не достигают данного уровня потребления холина [15]. Поскольку холин — это соединение, содержащееся в основном в продуктах животного происхождения, вероятность развития НАЖБП у веганов и вегетарианцев значительно повышается [14, 15, 20, 21].

Биосинтез холина осуществляется с активным участием фосфатидилэтаноламин N-метилтрансферазы (PEMT), которая катализирует синтез фосфатидил-

холина. Фосфатидилхолин — неотъемлемый элемент системы секреции липопротеидов, в частности, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени [15]. Исследования показывают, что у людей с НАСГ экспрессия PЕМТ была значительно более низкой по сравнению с пациентами с простой формой стеатоза; экспрессия PЕМТ также коррелировала с уровнем снижения тромбоцитов по мере эволюционного прогрессирования фиброза у пациентов с НАСГ. Интересно также отметить, что во многих исследованиях была продемонстрирована интересная закономерность — более низкая экспрессия PЕМТ выявлялась у худых пациентов и лиц с нормальным ИМТ [23, 24], что в свою очередь на животных моделях согласовывалось с тем, что мышцы PЕМТ -/- были защищены от ожирения, несмотря на диету, насыщенную жирами. Ген PЕМТ регулируется эстрогенами, вот почему дефицит холина особенно ярко может себя проявлять в период менопаузы в виде набора массы тела, более высокого риска развития инсулинорезистентности и развития НАЖБП. Суммируя проанализированные результаты, мы можем заключить, что дефицит холина как-то, из-за низкой экспрессии PЕМТ или недостаточного его потребления с пищей, может быть ассоциирован с возможностью развития НАЖБП и являться условием к ее прогрессирующему течению, особенно у людей с нормальной массой тела.

Крайне важными факторами окружающей среды, влияющими на развитие НАЖБ, являются курение и употребление алкоголя. Строго говоря, диагностические критерии НАЖБП предполагают отсутствие «значительного» употребления алкоголя, однако, на сегодняшний день дефиниция «значительное употребление алкоголя» имеет весьма широкую интерпретацию. Так, например, в США допустимое количество алкоголя для мужчин составляет 294 г в неделю, а для женщин — 196 г соответственно; в Европе эти цифры уже меньше — 210 г в неделю для мужчин и 140 г для женщин. Азиатские «нормы» еще ниже — 140 г в неделю для мужчин и 70 г в неделю для женщин [24, 25]. Множество современных эпидемиологических исследований посвящено оценке влияния употребления алкоголя на течение НАЖБП, так, например, детальное обследование французской когорты с НАЖБП продемонстрировало достоверно более высокую смертность у тех пациентов, которые употребляли ежедневно более 7 единиц алкоголя в неделю (т.е. 56 г в перерасчете на чистый этанол), а употребление алкоголя менее 1 единицы в неделю было ассоциировано с более высоким уровнем выживаемости [26, 27]. Влияние алкоголя на заболевания печени особенно ощутимо у лиц с ожирением: ИМТ >30 кг/м² удваивал гепатотоксичность алкоголя и значительно повышал вероятность развития ГЦК [27, 28].

Курение — еще один значимый фактор прогрессии НАЖБП. В крупномасштабных азиатских исследованиях было продемонстрировано, что темпы прогрессирования фиброза у курящих пациентов с НАЖБП были практически в два раза выше по сравнению с некурящими пациентами той же когорты [29].

Генетические факторы

Сегодня не подлежит сомнению утверждение, что ожирение является самым значимым независимым фактором риска развития НАЖБП даже с учетом поправки на пол, артериальную гипертонию, возраст, уровень маркеров, определяющих понятие «метаболическое здоровье» (гомоцистеин, липидограмма, трансаминазы, мочевая кислота, уровень глюкозы плазмы натощак). При этом очевидно, что имеется определенная когорта пациентов, где даже при наличии выраженного ожирения и хронического избытка калорий НАЖБП у них не развивается. В тоже время, хорошо известна зависимость между риском развития НАЖБП и ИМТ — она имеет J-образную форму, при этом необходимо отметить, что риск развития поражения печени также значительно возрастает у лиц с ИМТ ниже 19 кг/м² [1, 5, 6, 9]. Все это свидетельствует об очевидном присутствии генетической составляющей в развитии НАЖБП — генов-кандидатов, деятельность которых может быть связана как с развитием НАЖБП, так и с некой протективной ролью в ее предотвращении.

Хорошо известны исследования полиморфизмов гена *PNLPA3* в развитии и прогрессировании НАЖБП [23, 30, 31]. Так, например, однонуклеотидный вариант, ассоциированный с заменой I148M (rs738409) в гене *PNPLA3*, является основным генетическим фактором риска развития НАЖБП, а определение этого полиморфизма уже вошло в качестве желательного компонента обследования пациентов с НАЖБП во многие клинические рекомендации Европейского Союза и США [23]. Высокую ассоциацию с развитием и прогрессированием НАЖБП получили и варианты полиморфизмов таких генов как *MBOAT7* (мембрана домена O-ацилтрансферазы 7) и *TM6SF2* (антиген 2 трансмембранного семейства транспортеров 6). Следует отдельно заметить, что все эти исследования проводились исключительно на лицах с ожирением или избыточной массой тела, в то время как у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела или худых лиц изучение генетического полиморфизма ряда кандидатных генов представлено в весьма разрозненных и практически единичных работах [1, 4, 23]. В этой связи безусловно стоит упомянуть исследование японских авторов [4], изучавших распространенность НАЖБП в различных общинах среди пациентов с ожирением, избыточной и нормальной массой тела. Согласно полученным результатам авторами делается вывод, что генотип *PNLPA3* rs738409 (GG — гомозиготный вариант) в два раза повышал риск развития НАЖБП у пациентов с нормальным весом по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением, не имевших мутаций в данном гене. В тоже время, используя стратификацию по ИМТ, различий по частоте встречаемости вариантных аллелей генов *MBOAT7* и *TM6SF2* в обозначенных группах пациентов выявлено не было. Одно из европейских исследований [4] на примере 187 жителей Австрии обнаружило более высокую частоту аллеля риска (rs738409) гена *PNLPA3* у людей с НАЖБП и нормальной массой тела по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением — пациенты без ожирения

имели аллель риска в 4% случаев, в то время как иные пациенты имели данный аллель лишь в 0,3% случаев. Аналогичные немногочисленные исследования у пациентов с нормальной массой тела и НАЖБП, проведенные в различных географических регионах (Европа, Южная и Юго-Восточная Азия, Япония) продемонстрировали ту же закономерность — частота встречаемости аллеля риска rs738409 гена *PNLPA3* была достоверно выше у пациентов с нормальной массой тела и худых пациентов с НАЖБП по сравнению с таковыми с избыточной массой тела или ожирением [4, 23].

Аллель риска AA по варианту V175M (rs7946) в гене *PEMT*, приводящий к потере его активности, встречался в 1.7 раза чаще в группе пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой [23]. Иные варианты генетического полиморфизма *PEMT* (rs4646343, rs3761088, rs12325817) были связаны с интенсивным накоплением триглицеридов в гепатоцитах на фоне диеты с низким содержанием холина [4, 23], а такие аллельные варианты как rs 4646365 и 1531100 ассоциировались с более частым выявлением НАЖБП у женщин в менопаузе. Детальное секвенирование экзома в пуле результатов, полученном от 2 пациентов с НАЖБП и 6 здоровых людей из контрольной группы продемонстрировало, что только аллельный вариант rs7946 в гене *PEMT* и rs2290532 в гене, связанном с оксистеролом (*OSBPL10*) были тесно связаны с развитием НАЖБП [23], в то время как другое исследование [32], выявив так же тесную связь между аллелем rs7946 гена *PEMT* и риском развития НАЖБП, ассоциации вариантов гена *OSBPL10* с НАЖБП не обнаружила.

Еще одна группа весьма разнородных редких генетических заболеваний — липодистрофии. Для всей этой группы заболеваний весьма характерен общий фенотип — дефицит жировой ткани без очевидного недостатка питания и высокого метаболизма [33, 34]. Характерным паттерном этих состояний также является НАЖБП, в патогенетических механизмах формирования которой лежит неспособность организма накапливать липиды в виде жира. Для этих состояний также выявлены характерные патогенные варианты генетических мутаций, которые часто носят семейный характер — гены, кодирующие гормон-чувствительную липазу (*LIPE*), перилин 1 (*PLIN1*), гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (*PPARG*), ламин A/C (*LMNA1*), гомолог 2 вирусного онкогена тимомы мышей Akt (*AKT2*) и DFFA подобный рецептор, вызывающий гибель клеток (*CIDEC*) [4, 33]. Стеатоз печени у таких пациентов — практически 100% неотъемлемый феномен, что позволяет высказать предположение о том, что НАЖБП у худощавых людей может быть некой разновидностью эктопического отложения жира, по механизмам, схожей с липодистрофиями. Впоследствии было сформулировано понятие полигенного риска, связанного с резистентностью к инсулину и выраженным снижением массы жира в нижних конечностях, которые являются неотъемлемыми признаками липодистрофий, а последние работы продемонстрировали, что полигенный индекс риска липодистрофий теснейшим образом связан с НАЖБП, высокими градациями степени фиброза и снижением массы жира в нижних конечностях [34].

Эндокринные и иные факторы развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

Эндокринный дисбаланс — еще один важнейший фактор развития НАЖБП. Хорошо известен факт, что риск развития НАЖБП существенно повышается у женщин после наступления менопаузы [4, 35]. Данное обстоятельство может быть объяснено потерей протекции эстрогенов в сочетании с нарастающим повышением массы тела, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. Еще один известный гормональный фактор риска развития НАЖБП и НАСГ — гиперандрогения, независимо от резистентности и ожирения; повышенный уровень циркулирующего тестостерона был ассоциирован с более высоким уровнем стеатоза, повышенного уровня провоспалительных цитокинов и степени фиброза у женщин среднего возраста [35]. В совершенно отдельную форму поражения печени можно выделить развитие НАЖБП у лиц с гипотиреозом; заместительная же терапия тиреоидными гормонами совершенно отчетливо благоприятно влияет на регресс стеатоза, уменьшение индекса фиброза, нормализацию биохимических показателей [36]. Сегодня отсутствуют сколь бы то ни было внятные отдельные исследования, посвященные изучению вариантных особенностей гормонального фона у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела.

Формируя возможные патофизиологические звенья развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела, следует упомянуть исследования, показавшие синергичное воздействие жиров и фруктозы на формирование дефицита эстрогенов, что приводит к формированию нарушенной функции гепатоцитов [35]; аналогичная взаимосвязь выявлена также между дефицитом холина и уровнем эстрогенов, что также может быть ассоциировано с более высоким риском развития НАЖБП в обсуждаемой популяции. Так, например, общий средний балл фиброза печени у женщин с НАЖБП в постменопаузе был достоверно более высоким по сравнению с женщинами с НАЖБП в пременопаузе, несмотря на практически одинаковый уровень потребления холина с пищей. Кроме того, совершенно необходимо помнить, что эстрогены сами по себе являются мощным регулятором экспрессии *PEMT* — снижение выработки эстрогенов ассоциируется со снижением экспрессии *PEMT*, а это, в свою очередь, один из важнейших патофизиологических механизмов формирования НАЖБП у женщин в постменопаузе на фоне хронического дефицита холина [4, 15, 16, 20].

Актуальные вопросы скрининга и терапии НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела

На сегодняшний день не существует общепризнанных и согласованных рекомендаций у пациентов с нормальным весом и НАЖБП, несмотря на значительную ее распространенность в обсуждаемой популяции лиц и неблагоприятные исходы; ни одно из профессиональных медицинских сообществ в настоящее время

не рекомендует проводить скрининг пациентов с нормальной массой тела с НАЖБП. Так, например, практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) не рекомендуют проводить регулярный скрининг НАЖБП даже в группах высокого риска (СД2, ожирение) из-за недостаточной доказательной базы, которая бы подтверждала эффективность различных вариантов диагностики, подходов к терапии и, как следствие — экономической целесообразности и долгосрочных преимуществ скрининга. На этот счет сегодня существуют разные, иногда совершенно диаметрально противоположные мнения. Некоторые специалисты все же рекомендуют обследовать пациентов с очевидным риском развития патологии печени: лица с СД2 или метаболическим синдромом (МС), возраст пациентов старше 50 лет, используя при этом относительно простые инструменты лабораторной диагностики, визуализации, алгоритмики прогнозирования (клинические и биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, использование различных шкал) для формирования представления о степени фиброза на момент диагностики и прогнозирования темпов его прогрессирования [37, 38]. Однако, европейские и азиатские рекомендации, напротив, предлагают проведение скрининга групп пациентов, подверженных более высокому риску развития НАЖБП, включая пациентов с СД2 и ожирением [38]. При этом во многих локальных клинических рекомендациях и руководствах признается проблема НАЖБП у людей с нормальным весом и худых пациентов, особенно у тех из них, кто имеет признаки метаболического синдрома или этнически принадлежит к азиатской группе населения. Очевидно, что разработка согласованных рекомендаций по скринингу, лечению, прогнозу и оценке долговременных рисков будут иметь значение для наиболее оптимального ведения *всех* пациентов с НАЖБП.

Во многих руководствах в настоящее время вопросы скрининга и лечения НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела напрямую не рассматриваются. В связи с чем возникает множество важных и принципиальных вопросов: например, является ли висцеральная жировая ткань, а не общее количество жира в организме значимо более важным фактором развития НАЖБП у людей с нормальным весом по сравнению с лицами с ожирением? Если в этом смысле вопрос прозвучит утвердительно, то имеются ли сегодня более эффективные альтернативы использованию ИМТ в качестве маркера ожирения в процессе скрининга НАЖБП? Имеется ряд опубликованных исследований, где позиционируется следующее утверждение — окружность талии является более точным показателем распределения жировой ткани в организме, а значит и лучшим методом выявления когорты со значимо более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1-3, 38, 39]. Однако, повсеместное внедрение такого, относительно простого в выполнении и низкого по стоимости метода обследования пациента в качестве некоего стандартного показателя ожирения, особенно в первичном звене здравоохранения, сталкивается с необходимостью перестройки всего диагностического процесса.

Измерение окружности талии будет важным компонентом диагностики ожирения, особенно у пациентов с нормальным ИМТ. Принципиальный вопрос на сегодня в этом смысле может прозвучать так — «НАЖБП у лиц с нормальным весом — это отдельная нозологическая форма, требующая особых подходов к ее диагностике и лечению или это некий подтип «классического» варианта НАЖБП, связанного с ожирением и отвечающего на контроль веса, гиперлипидемии, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности?». Конечно же, даже среди пациентов с нормальной массой тела, имеющих клинико-морфологические проявления НАЖБП, многие показатели «метаболического здоровья» существенно изменены: обнаружены различия в уровне триглицеридов, окружности талии, логарифме НОМА-IR, возрасте, окружности талии по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, не страдающими НАЖБП [38]. Данное обстоятельство позволяет сделать заключение, что НАЖБП у людей с нормальным весом является аналогичной формой поражения печени у лиц с ожирением [3]. В то же время у людей с нормальным весом и наличием НАЖБП по сравнению с лицами без НАЖБП риск развития гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, центрального ожирения и гиперурикемии выше, чем у людей с избыточной массой тела [3, 39].

Весьма важно, как нам представляется, сделать акцент на отношении обсуждаемой категории пациентов к диете и физическим нагрузкам. Во многочисленных исследованиях ранее было продемонстрировано, что у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и НАЖБП потеря веса уже на 5% от исходного уровня ассоциирована с клинико-лабораторной стабилизацией НАЖБП в 75% случаев [40]. Впоследствии оказалось, что аналогичная закономерность может наблюдаться и у пациентов с НАЖБП с нормальной массой тела — 57% пациентов с нормальной массой тела на фоне некоторой потери массы тела (не более 5% от исходного) и физических нагрузок демонстрировали регресс клинических и лабораторных проявлений НАСГ [22]. Полученные результаты, на наш взгляд, могут свидетельствовать о том, что изменение веса и дозированные физические нагрузки являются вполне подходящими и некоторыми универсальными терапевтическими подходами при формировании лечебной тактики *всех* пациентов с НАЖБП.

Фармакотерапия НАЖБП в последнее время претерпевает особенно быстрые изменения, формируя все новые подходы; при этом необходимо понимать — будут ли терапевтические препараты, разрабатываемые для фармакотерапии классического НАЖБП, связанного с ожирением, столь же эффективны для пациентов с НАЖБП с нормальным весом, а для этого необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований. Безотлагательно необходимо провести подобного рода клинические исследования с оценкой потенциальной эффективности таких препаратов, как ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), агонисты рецептора глюкагонподобного пептида 1 (аГПП-1), обетихолевая кислота, пиоглитазон и сароглитазар, фиксированная комбинация

агонистов глюкозозависимого инсулинотропного пептида/глюкагонподобного пептида 1.

Несмотря на наличие многих общих патофизиологических звеньев в развитии НАЖБП у лиц с различной массой тела необходимо также четко определиться с основными этиологическими и патофизиологическими факторами, условиями внешней среды, генетическими особенностями для формирования индивидуализированного подхода в выборе тактики лечения и дальнейшего ведения пациента с НАЖБП и нормальной массой тела. Практически совсем неизученной остается роль различных факторов питания или конкретного нутриентного состава пищи с оценкой и сопоставлением с другими значимыми факторами риска развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела или худых. Многие исследования весьма последовательно доказывают связь между печеночной дисфункцией и дефицитом холина, который, как известно, имеет весьма специфический фенотип резистентности к ожирению, вызываемому диетой. Но имеются ли иные нутриентные факторы, которые могли бы способствовать развитию НАЖБП и, если таковые имеются, то каким образом они взаимодействуют с функциональными генетическими вариантами, как это наблюдается, например, между холином и РЕМТ? К тому же, вполне возможно, что существуют и некие иные, может быть пока неизвестные факторы окружающей среды, например, биологические или растительные добавки, способствующие развитию НАЖБП у людей с нормальной массой тела.

Весьма интересными в последнее время оказались попытки использовать кластерный анализ, позволивший выявить пять различных подтипов диабета, каждый из которых весьма специфичен с точки зрения характеристики самих пациентов и риска развития осложнений [39,41]. Очевидно, что использование такой модели стратификации пациентов с неоднородным заболеванием порождает более целенаправленные подходы к терапии и ведению пациентов по сравнению с неким универсальным принципом, который имеет место в настоящее время. Вполне возможно, что похожий кластерный анализ мог бы быть применен и для характеристики течения НАЖБП: от группы пациентов с относительно доброкачественным течением заболевания до пациентов с тяжелой и прогрессирующей формой болезни, а это, в свою очередь, позволит разработать различные варианты терапевтической стратегии ведения пациентов. Кроме того, необходимо продолжение исследований в группе пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела в части оценки распространенности такой формы заболевания в различных географических регионах и этнических популяциях, тщательной оценкой пищевых привычек. Объективное представление о долгосрочных последствиях НАЖБП у людей с нормальной массой тела, характере течения такого варианта заболевания, темпах его прогрессирования и факторах, способствующих его прогрессии — важнейшее условие для выработки рациональной терапевтической стратегии обсуждаемой популяции пациентов.

Иные внешние факторы воздействия на организм, такие как дисбиоз кишечника, недоедание, хронический

прием некоторых лекарственных препаратов, парентеральное питание — предмет отдельного рассмотрения и анализа иных и весьма разнообразных механизмов формирования НАЖБП, в том числе и у пациентов с нормальной массой тела [42, 43].

Таким образом, развитие НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела — нередко встречающаяся клиническая проблема. При этом фенотип данных пациентов не демонстрирует (по крайней мере внешне) признаков метаболического нездоровья по сравнению, например, с пациентами с НАЖБП и ожирением. Возможно допустить при этом, что развитие НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела или даже худых пациентов — это клиническая ситуация, складывающаяся из комплекса обстоятельств: особенностей питания, географической и этнической принадлежности, генетических факторов, возраста и пищевых привычек, как минимум. При этом, как и обычно происходит в жизни — пациент с нормальным весом совсем не в первую очередь является предметом исследования лечащего врача, нацеленного на выявление НАЖБП и степени его прогрессии. Диета, особенности потребления холина, употребление алкоголя, характер менструальной функции, возраст, этническая и географическая принадлежность, оценка гормонального статуса — предмет обязательного исследования у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела. Для снижения распространенности НАЖБП в обозначенной популяции пациентов необходима детальная разработка скрининга таких пациентов, менее всего зависящего от ориентации на ИМТ. Необходимо дальнейшее детальное изучение пациентов данной когорты с активной разработкой стратегий лечения и более активного вовлечения их в клинические исследования, оценивающие ценность и значимость диагностических приемов, планируемой терапии.

Вклад авторов:

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

Никитин И.Г.: окончательное утверждение публикуемой статьи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы

Стародубова А.В.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Кисляк О.А.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Демидова Т.Ю.: составление черновика рукописи

Ильченко Л.Ю.: существенный вклад в разработку концепции или планировании научной работы, либо получение, анализ или интерпретацию работы

Contribution of authors:

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

Nikitin I.G.: Final approval of the published article, agreement to assume responsibility for all aspects of the work, and a guarantee that all issues

related to the accuracy and integrity of any part of the work can be properly investigated and resolved

Starodubova A.V.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Kislyak O.A.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Demidova T.Yu.: Drafting of the manuscript

Ilchenko L.Yu.: Significant contribution to the development of the concept or planning of scientific work, or the receipt, analysis or interpretation of work

Список литературы/References:

- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J et al. Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Sleisinger and Fordtran's, Elsevier, 11th Edition, 2021. p.2488
- Younussi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictors, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): 11-20 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8): 739-752 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7)
- DiStefano J.K., Gerhard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetologia & Metabolic Syndrome*, 2022; 14:45 <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00814-z>
- Francazani A.L., Petta S., Lombardi R. et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(10): 1604-1611 <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000326>
- Estes C., Razavi H., Loombra R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123 — 133 <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Kim H.J, Lee K.E, Kim D.J. et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch intern Med.* 2004; 164(19):2169-2175 <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2169>
- Akyuz U., Yesil A., Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(3): 341-346 <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983160>. Epub 2014 Dec 26.
- Cruz ACD, Buganesi E., Gerge J. et al. 379 characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014;146(5): S-909 [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)63307-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)63307-2)
- Feldman A., Wernly B., Streibinger G et al. Liver-related mortality is increased in lean nonalcoholic liver fatty liver disease compared to overweight and obese subjects. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021; 30(3): 366-373 <https://doi.org/10.15403/jgld-3622>
- Yanoussi Z.M., Yilmaz Y., Yu M.L. et al. Clinical and patient-reported outcomes from patients with nonalcoholic fatty liver disease across the world: data from the global non-alcoholic steatohepatitis (NASH)/non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 20(10): 2296-2306.e6 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.004>
- Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M. et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study. *Hepatol Commun.* 2018;2(1): 1236-1249 <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>
- Lee M., Yee H.Y., Li X. et al. 2019 GLOBAL NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(12):2809-2817.e28 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.002>
- Kim S., Fenech M.F., Kim P.J. Nutritionally recommended food for semi — to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Sci Rep.* 2018;8(1):4344 <https://doi.org/10.3390/ijms21124479>
- Wallace T.C., Bluzstjan J.K., Caudill M.A. et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today.* 2018;53(6): 240-253 <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000302>
- DiStefano J.K., Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(11): 2079 — 2090 <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03390-0>.
- DiStefano J.K., Shaibi G.Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and pediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2020;16: e12759 <https://doi.org/10.1111/ijpo.12759>
- Jones R.B., Alderete T.L., Kim J.S. et al. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome. *Gut Microbes.* 2019;10(6): 712 — 719 <https://doi.org/10.1111/ijpo.12759>
- Russo E., Leoncini G., Esposito P. et al. Fructose and uric acid: major mediators of cardiovascular disease risk starting at pediatric age. *Int J Mol Sci* 2020;21(12): 4479 <https://doi.org/10.3390/ijms21124479>
- Parry S.A., Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med.* 2017;65(8): 1102-1115 <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000524>.
- Nakatsuka A., Matsuyama M., Yamaguchi S. et al. Insufficiency of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase is risk for lean non-alcoholic steatohepatitis. *Sci Rep.* 2016;6: 21721 <https://doi.org/10.1038/srep21721>
- Chalasanani N., Younussi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;67(1): 328-357 <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Martin K., Hatab A., Athwal V.S. et al. Genetic contribution to non-alcoholic fatty liver disease and prognostic implications. *Curr Diab Rep.* 2021; 21(3):8 <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01377-5>
- Bale G., Vishnubhotla R.V., Mitnala S. et al. Whole-exome sequencing identifies a variant in phosphatidylethanolamine — N-methyltransferase gene to be associated with lean-non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(5): 561-568 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.001>
- DiStefano J.K. NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology.*2020; 161(10):bqaa134 <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa134>
- Decraecker M., Dutartre D., Hiriart J.B. et al. Long-term prognosis of patients with alcohol-related liver disease or non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic syndrome or alcohol use. *Liver Int.* 2021;42(2): 350-362 <https://doi.org/10.1111/liv.15081>
- Chang Y., Cho Y.K., Kim Y. et al. Nonheavydrinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology.* 2019;69(1): 64-75 <https://doi.org/10.1002/hep.30170>
- Hajifathalian K., Torabi Sagvand B., McCullough A.J. Effect of alcohol consumption on survival in nonalcoholic fatty liver disease: a national prospective cohort study. *Hepatology.* 2019;70(2): 511-521 <https://doi.org/10.1002/hep.30226>
- Okamoto M., Miyake T., Kitai K. et al. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in nondrinkers: a longitudinal cohort study. *PLoS ONE.* 2018; 13(4): e0195147 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195147>

30. Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е. и др. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNLPA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018; 90(2): 85-89.
Tikhomirova A.S., Kislyakov V.A., Baykova I.E. et al. Clinical and morphological parallels of PNLPA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2018; 90(2): 85-89 [In Russian] <https://doi.org/10.26442/terarkh.201890285-88>
31. Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А. и др. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени с полиморфизмом гена PNLPA3/rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 148 — 154.
Nikitin I.G., Tikhomirova A.S. Zhinzilo T.A. et al. Association of liver cirrhosis in the outcome of non-alcoholic fatty liver disease with polymorphism of the PNLPA3/rs738409 gene. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 148-154 [In Russian] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154>
32. Lin H., Wong G.L., Chan A.W. et al. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals. *Liver Int*. 2022;42(1): 149 — 160 <https://doi.org/10.1111/liv.15078>
33. Akinci B., Onay H., Demir T. et al. Clinical presentations, metabolic abnormalities end-organ complications in patients in patients with familial partial lipodystrophy. *Metabolism*. 2017;72: 109 — 119 <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.04.010>
34. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12): 4500 — 4511 <https://doi.org/10.1210/je.2016-2466>
35. Petta S., Gliresi A., Bianco J. et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PlosONE*. 2017;12(11): e0186136 <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
36. Lonardo A., Ballestri S., Mantovani A. et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct disease entity? *Dig Liver Dis*. 2019;51(4): 462 — 470 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>
37. Youngs R., Caviglia G.P., Govaero O. et al. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2021; 75(4): 786 -794 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.008>
38. Schattenberg J.M., Anstee Q.M., Caussy C. et al. Differences between current clinical guidelines for screening, diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and real-world practice: a targeted literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(11): 1253-1266 <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1974295>
39. Bjorkstrom K., Franzen S., Eliasson B. et al. Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2769-2775.e4 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.038>
40. Hamurcu Varol P., Kaya E., Alphan E. et al. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(10): 1352-1357 <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001656>
41. Ahlquist E., Storm P., Karajamaki A. et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361 — 369 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
42. Lee G., You H.J., Bajaj J.S. et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11(1):4982 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5>
43. Gibilino G., Sartini A., Gitto S. et al. the other side of malnutrition in inflammatory bowel disease (IBD): non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(8): 2772 <https://doi.org/10.3390/nu13082772>

Информация об авторах

Никитин Игорь Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Стародубова Антонина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9262-9233>, e-mail: lecebnoedelo@yandex.ru

Кисляк Оксана Андреевна — доктор медицинских наук, почетный профессор кафедры факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>, e-mail: kislia-ko@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6353-540X>, e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Ильченко Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Information about the authors

Igor G. Nikitin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Antonina V. Starodubova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9262-9233>, e-mail: lecebnoedelo@yandex.ru

Oksana A. Kislyak — Doctor of Medical Sciences, Honorary Professor of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>, e-mail: kislia-ko@mail.ru

Tatyana Yu. Demidova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6353-540X>, e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Lyudmila Yu. Ilchenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283

УДК [616.2-002-06:616-056.7]-085.37

EDN: NFCRYU

П.А. Сучкова¹, С.А. Панова¹, О.Я. Лисенко¹, К.П. Раевский²¹— ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия²— ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МЕТОДАХ ТЕРАПИИ

P.A. Suchkova¹, S.A. Panova¹, O.Ya. Lisenko¹, K.P. Raevskij²¹— Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia²— Moscow Research and Education Institute of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Cystic Fibrosis: New Trends in Therapy Methods

Резюме

Несмотря на увеличение продолжительности и заметное улучшение качества жизни больных, на сегодняшний день муковисцидоз остается одним из тяжелых пульмонологических заболеваний, ведущим к инвалидизации. В связи с актуальностью проблемы терапии данного заболевания, ежегодно стартуют разработки новых препаратов для лечения муковисцидоза.

Данный обзор описывает новейшие достижения в лечении муковисцидоза, также представлены промежуточные результаты ведущихся клинических исследований. В процессе подготовки обзора были использованы различные базы научных данных: Scopus, Web of Science, EMBASE.

Описаны результаты исследований новых препаратов, предназначенных для противовоспалительной терапии данного заболевания — ацебилуста, препарата LAU-7b, JBT-101.

Рассмотрены результаты исследования альгината олигосахарида, снижающего вязкость мокроты у больных муковисцидозом. Эффект препарата был продемонстрирован на примере усиления действия антибиотика азтреонама, эффективного против *Burkholderia cepacia* complex — группы патогенных микроорганизмов, часто поражающих дыхательную систему больных муковисцидозом.

Описаны исследования различных препаратов генной терапии муковисцидоза — вещества AVO401, препарата SP-101, представлены результаты клинических исследований аденоассоциированного вектора 4D-710, липосомных наночастиц, в том числе препаратов MRT5005, RCT2100, таргетной терапии корректора галикафтора, комбинаций ивакафтор+лумакафтор, тезакафтор+ивакафтор, ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ванзакафтор+тезакафтор+деутивакафтор.

Особенное внимание в обзоре было уделено доставке трансгена при помощи векторов, описаны преимущества и недостатки данного метода. Описаны основные современные методы геномного редактирования, их возможности, преимущества и недостатки.

Показана роль таргетной терапии как фактора, способного значительно уменьшать тяжесть течения заболевания. Препараты таргетной терапии способны частично восстанавливать функцию аномального белка у больных муковисцидозом, а значит снижать степень проявления симптомов и значительно повышать качество жизни пациента. Описана необходимость дальнейшей разработки данного направления.

Ключевые слова: муковисцидоз, обзор, таргетная терапия, противовоспалительная терапия, генная терапия, геномное редактирование, вирусный вектор, патогенетическая терапия

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.02.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.03.2025 г.

Принята к публикации 10.04.2025 г.

Для цитирования: Сучкова П.А., Панова С.А., Лисенко О.Я. и др. МУКОВИСЦИДОЗ: НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В МЕТОДАХ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 275-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283. EDN: NFCRYU

Abstract

This review provides information on recent advancements in the treatment of cystic fibrosis and presents interim results from ongoing clinical trials. Various scientific databases, including Scopus, Web of Science, and EMBASE, were utilized during the preparation of this review.

The results of studies on new drugs such as acebilustat, LAU-7b, JBT-101 designed for anti-inflammatory therapy of this disease are also presented.

The review describes various approaches to cystic fibrosis therapy — substance ABO401, SP-101. It includes clinical trial results for the adeno-associated vector 4D-710, liposomal nanoparticles, including the drugs MRT5005, RCT2100, the corrector galicaftor, as well as the drugs lumacaftor+ivacaftor, tezacaftor+ivacaftor, tezacaftor+ivacaftor+elexacaftor и tezacaftor+vanzacaftor+deutivacaftor.

Special attention is given to transgene delivery using vectors with a detailed discussion of the advantages and disadvantages of this method. The main modern genome editing techniques, their capabilities, advantages and disadvantages are also described.

The results of the study on the oligosaccharide structures, which reduces sputum viscosity in patients with cystic fibrosis, are presented. This reduction in viscosity enhances the effectiveness of the antibiotic aztreonam, which is active against the Burkholderia cepacia complex — a group of pathogens, which is often responsible for inflammation in cystic fibrosis patients.

The role of targeted therapy as a factor capable of significantly reducing disease severity was highlighted. Targeted therapy drugs can partially restore the function of the abnormal protein in cystic fibrosis patients, thereby reducing symptom severity and significantly improving the patient's quality of life. The necessity of further development in this field was emphasized.

Key words: *cystic fibrosis, review, targeted therapy, genetic therapy, gene editing, genetic vector*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.02.2025

Reviewer approved 30.03.2025

Accepted for publication on 10.04.2025

For citation: Suchkova P.A., Panova S.A., Lisenko O.Ya. et al. Cystic Fibrosis: New Trends in Therapy Methods. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 275-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283. EDN: NFCRYU

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (трансмембранный регулятор муковисцидоза)

Введение

Одним из самых распространенных генетических заболеваний в мире является муковисцидоз, его проявления значительно снижают качество жизни пациентов, вынуждая их каждый день бороться за сохранение привычного объема функционирования. Терапия муковисцидоза на данный момент является одним из острых и актуальных вопросов медицины. Значимость данной проблемы для здравоохранения заключается в том, что, несмотря на раннюю диагностику муковисцидоза, данное заболевание сопровождается небольшой продолжительностью жизни пациентов и ведет к ранней инвалидизации. В данной статье рассмотрены основные направления развития терапии муковисцидоза, а также приведены результаты последних исследований на эту тему. В данном литературном обзоре анализировались статьи из таких баз данных как Scopus, PubMed, Free Medical Journals, eJournals за последние 5 лет.

Муковисцидоз — системное генетически детерминированное заболевание

Муковисцидоз — это генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез [1]. Исходный дефект в работе белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — CFTR) приводит к нарушению в работе многих органов и систем, в том числе ведет к патологиям дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и репродуктив-

ной системы. Данное заболевание носит системный характер, что требует особого подхода к его лечению [2]. В среднем по миру 1 ребенок из 4500-6000 живорожденных страдает от муковисцидоза, а средняя продолжительность жизни больных с кистозным фиброзом варьируется от 28 до 47,7 лет [3].

Данное заболевание является моногенным: ген муковисцидоза находится на длинном плече 7-й хромосомы (самой частой мутацией в данном гене является мутация F508del) и кодирует белок CFTR. Функция данного белка — активный транспорт ионов хлора. В настоящее время мутации в гене белка CFTR разделяют на 7 групп, однако генная терапия возможна для коррекции лишь нескольких из них. В результате той или иной мутации происходит нарушение работы CFTR белка, и, как следствие, появляются изменения в процессах ионного транспорта: снижается количество выводимых через CFTR белок ионов хлора и молекул воды. Это, в свою очередь, приводит к изменению состава и вязкости секрета экзокринных желез. В итоге одним из важнейших патогенетических звеньев развития муковисцидоза становится нарушение транспорта густого секрета — замедление его продвижения [4]. Комплексное лечение муковисцидоза должно включать в себя генетическую, патогенетическую (таргетную) и симптоматическую терапию.

Возможности генетической терапии данного заболевания вызывают множество дискуссий. Последние исследования дают надежду на дальнейший быстрый рост вклада именно этой составляющей терапии в лечение муковисцидоза, однако на сегодняшний день основой лечения остается именно таргетная терапия [5].

Противовоспалительная терапия

На сегодняшний день противовоспалительная терапия считается одним из важных направлений лечения муковисцидоза. Это связано с выраженностью интоксикационного синдрома, от которого значительно страдает качество жизни пациентов.

Ацетилсалицилат является синтетическим низкомолекулярным ингибитором лейкотриеновой гидролазы A4 и снижает продукцию лейкотриена B4, участвующего в патогенезе муковисцидоза за счет привлечения в очаг воспаления нейтрофилов. В ходе рандомизированного двойного слепого исследования ацетилсалицилата оказалось, что, хотя препарат и не оказал влияния на величину объема форсированного выдоха за первую секунду у больных, он позволил отсрочить и облегчить легочные обострения у испытуемых [6].

Препарат LAU-7b — это синтетический фенилретинамидный аналог ретинола, который действует на липиды клеточных мембран, оказывая влияние на транспортировку белков и воспаление. LAU-7b способен вызывать иммуно-воспалительную нейтрофильную реакцию, которая препятствует выведению бактерий из очага и замедляет развитие воспаления. В результате проведения второй фазы рандомизированного двойного слепого исследования LAU-7b продемонстрировал положительный эффект в сохранении легочной функции у испытуемых [7].

В качестве противовоспалительной терапии описывают препарат JBT-101 — это неиммуносупрессивный агонист каннабиноидных рецепторов второго типа, который стимулирует разрешение воспаления за счет увеличения выработки специализированных медиаторов и уменьшения концентрации воспалительных молекул. Препарат продемонстрировал положительные результаты при исследовании его эффектов у больных муковисцидозом: наблюдалось уменьшение воспаления, а также пациенты отмечали уменьшение силы болевых ощущений, связанных с заболеванием [8].

Одним из важнейших факторов, влияющим на качество и продолжительность жизни больных с муковисцидозом, является эффективное лечение бактериально-го поражения легких. Одними из часто встречающихся у больных муковисцидозом патогенных микроорганизмов является группа близкородственных грамтрицательных бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* [9].

Fischer R., et al. в статье журнала *Journal of Cystic Fibrosis* (2022) рассмотрели в ходе рандомизированного двойного слепого исследования альгинат олигосахаридов, снижающий степень вязкости мокроты у больных муковисцидозом. Препарат показал свою эффективность в усилении действия антибиотика азтреонама: в исследовании оценили степень снижения микробной нагрузки *Burkholderia cepacia complex* после применения комбинации альгината олигосахаридов и азтреонама в сравнении с ее снижением после приема азтреонама в комбинации с плацебо. Эффект был продемонстрирован при одновременном приеме альгината олигосахаридов в виде раствора для ингаляций

и азтреонама. Шесть из двенадцати критериев качества жизни у испытуемых больных показали относительное улучшение после лечения альгинатом олигосахаридов по сравнению с плацебо [10].

Генная терапия

С момента открытия гена *CFTR* было обнаружено более 2000 его генетических вариантов. Это открытие дало надежду на возможную коррекцию «ошибочного» варианта и инсерцию нормальной копии гена. Однако восприимчивость к модуляторам *CFTR* далека от 100%. Примерно у 10% пациентов с муковисцидозом наблюдаются мутации, при которых белок *CFTR* либо вообще не синтезируется, либо синтезируется в недостаточном количестве, что делает пациентов невосприимчивыми к действию модуляторов *CFTR*. Также известны случаи индивидуальной непереносимости данных препаратов. Подобное явление встречается у 10–20% пациентов с муковисцидозом [11].

Одним из вариантов генной терапии является доставка трансгена с помощью аденоассоциированных векторов. Проведенные с ним клинические исследования утверждают, что его введение не вызывало ни положительных эффектов, ни побочных. Последующие работы в данном направлении ставили перед собой в качестве целей усиление тропизма аденоассоциированных векторов, обнаружение неизвестных до того момента серотипов векторов, поиск новых промоторов, повышение уровня экспрессии необходимого белка и нахождения его в легких. Также важными составляющими исследований стали попытки снизить иммуногенность данных векторов [12].

Исследованиями в данном направлении занимаются сразу несколько крупных фирм. ABeona Therapeutics провели доклинические исследования вещества ABO401. Данный препарат является по сути капсидом аденоассоциированного вируса серотипа 204 и содержит в себе функциональную копию гена человека *mini-CFTR*. В списке его потенциальных преимуществ — высокая специфичность в отношении эпителия легких, а также возможность трансдукции бронхиальных клеток и клеток назального эпителия [13].

Компания Spirovant Sciences занимается разработкой препарата SP-101. Его особенностью является использование капсида аденоассоциированного вируса с высоким уровнем тропизма к клеткам эпителия легких. В 2020 году управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) присвоило данному препарату статус «Орфанного лекарственного препарата» [12].

Компания 4D Molecular Therapeutics проводит клинические испытания препарата 4D-710 фазы 1/2. Данные биопсии легких исследуемых пациентов, полученные на 4-8 неделе применения терапии, свидетельствуют об отсутствии признаков воспаления в легочной ткани, а также о повышении экспрессии белка *CFTR* в респираторном эпителии на ~400% по сравнению с препаратом здоровых легких людей без муковисцидоза. Кроме того, не сообщалось о проблемах с безопасностью применения препарата [14].

Другим методом генной терапии является доставка трансгена с помощью лентивирусных векторов. К достоинствам данных векторов относится относительно большое время экспрессии и возможность сохранения необходимого трансгена в клетках даже при их делении. Это достигается за счет низкой иммуногенности, способности к внедрению в клетки разных популяций и интеграции в их геном. К недостаткам таких векторов относится возможное потенцирование инсерционного мутагенеза и повышение рисков опухолевой трансформации клеток. Сегодня исследования в этом направлении находятся только на стадии доклинических испытаний [12].

Отдельную группу генной терапии муковисцидоза выделяют невирусную доставку трансгена с помощью липосом и полимерных наночастиц. Преимуществами использования липосом в целях доставки трансгена являются простота их масштабирования и высокая информационная емкость, что делает их по результатам клинических исследований безопасными и эффективными [15].

Если сравнить работу липосомных наночастиц для упаковки и доставки химически модифицированной матричной рибонуклеиновой кислоты белка CFTR с ивакафтором, то мы видим сопоставимую эффективность данных двух препаратов, что говорит о допустимости использования первого для лечения муковисцидоза [16].

На сегодняшний день активно разрабатывается препарат, который мог бы ингаляционным путем доставить нормальную матричную рибонуклеиновую кислоту белка CFTR в ткань легких. Первое клиническое испытание с доставкой липосомных наночастиц ингаляционным путем непосредственно на пациентах с муковисцидозом проводилось препаратом MRT5005. В результате испытания препарата объем форсированного выдоха за первую секунду оставался стабильным, улучшений у пациентов не наблюдалось, однако препарат показал свою безопасность и относительно хорошую переносимость [17]. Несмотря на завершение 1 и 2 фаз клинических испытаний MRT5005, на сегодняшний день нет официальной информации в пользу перехода исследований в 3 фазу или завершения проекта.

На данный момент интерес представляет компания ReCode Therapeutics, которая уже проводит клинические испытания фазы 1b, оценивающее безопасность RCT2100 — препарата ингаляционной генной терапии на основе липосомных наночастиц [18].

В доклинических исследованиях матричная рибонуклеиновая кислота CFTR, доставленная липосомной наночастицей, селективно направленной на органы, восстановила функцию белка CFTR в клетках легких, которые были получены от больных муковисцидозом. Данные результаты демонстрируют потенциальную эффективность препарата у больных муковисцидозом, которые не отвечают на существующую таргетную терапию [19].

Были опубликованы результаты исследований, посвященных применению полимеров. Так, одно из исследований продемонстрировало возможность повышения количества проникших липосомных наночастиц через слой слизи благодаря закрытию частиц полиэти-

ленгликолем на молекулярном уровне. Этот способ позволил увеличить эффективность введения нуклеиновой кислоты в клетки легких мышей *in vivo* [12].

Стоит отметить, что одной из актуальных задач генной терапии является усовершенствование способа доставки генной конструкции в клетки эпителия в связи с наличием слизи на поверхности эпителия, действием мукоцилиарного клиренса, а также более глубоким расположением эпителиальных стволовых клеток. По причине постоянного клеточного обновления перед данным направлением терапии стоит проблема необходимости повторной доставки генной конструкции, а это, в свою очередь, сопряжено с повышенной вероятностью спонтанного мутагенеза клеток. Также существует опасность развития иммунного ответа на белок вектора. Помимо этого, на данный момент нет исчерпывающей информации о том, на какие типы клеток преимущественно должна быть направлена терапия для достижения максимальной эффективности лечения, а также не описана возможность воздействия препарата на несколько клеток-мишеней сразу [20-22].

Геномное редактирование

Данная методика позволяет полностью исправить мутацию в гене и, в сущности, избавить человека от его заболевания, в данном случае от муковисцидоза. Есть несколько технологий геномного редактирования.

CRISPR/Cas9 — метод основывается на формировании дефекта-разрыва в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) при помощи CRISPR-ассоциированных эндонуклеаз (белков Cas) специализированно «запрограммированных» эндонуклеаз. Точность работы данного метода основана на работе специальной направляющей рибонуклеиновой кислоты, которая комплементарна целевой цепочке участка ДНК. Эффективность технологии высокая, т.к. можно «выбрать» необходимую ген-мишень и делать редактирование сразу нескольких неправильных генов. Коррекция генов посредством системы CRISPR/Cas9 возможна при использовании всего лишь одного белка, а рибонуклеиновую кислоту, направляющую процесс редактирования генома, можно либо купить, либо синтезировать в лаборатории за относительно короткий промежуток времени, что делает данный способ не только точным, но и дешевым. Недостатком метода является слишком крупный размер белка Cas9, не способный поместиться в аденоассоциированный вектор [23].

ZFN — нуклеазы с цинковыми пальцами. Это белковые домены, в составе которых присутствует цинк, структура которых внешне может напоминать палец. Каждый такой домен способен образовать уникальную связь только со своим специфичным трехнуклеотидным участком ДНК. Преимущества метода заключаются в низкой иммуногенности и небольшом размере белка, однако недостатки оказались значительнее: метод чреват значительным количеством нарушения целостности нити ДНК в участках, которые изначально не являлись целью конкретного комплекса ZFN. Помимо этого, стоит отметить высокую стоимость

воспроизведения конкретного типа ZFN в лабораторных условиях, а также техническую сложность этого процесса [24].

TALEN — технология, в основе которой лежит работа доменных структур, которые комплементарны не трех-, а однонуклеотидной последовательности. Данная технология имеет меньше цитотоксических эффектов, однако чувствительна к метилированию ДНК и имеет низкую эффективность [25].

Base Editing — метод редактирования генома, основанный на преобразовании конкретной «буквы» в тексте ДНК. Редакторы оснований способны исправлять только определенные типы точечных мутаций (Ц→Т, Г→А, А→Г, Т→Ц), но не могут корректировать другие определенные типы мутаций (например, Ц→А или Г→Т). При этом, в отличие от CRISPR/Cas9, не создаются двуниевые разрывы. Эффективность данного метода высокая, так как из-за отсутствия разрыва ДНК нет случайных вставок и делеций. Однако эта система слишком крупная для доставки аденоассоциированными векторами, а также трудно отредактировать последовательность ДНК, в которой несколько остатков А или Ц находятся рядом [26].

Prime editing — вариант геномного редактирования, при котором используется измененный фермент Cas9, разрезающий некомплемментарную цепь ДНК и выстраивающий при помощи обратной транскриптазы новую цепь на основе специальной пргРНК (гидовая РНК для праймированного редактирования). Метод достаточно эффективен, ведь он может исправлять различные виды мутаций (вставки, делеции, точечные мутации), но система все еще крупная для аденоассоциированных векторов и опасна нежелательными эффектами на целевой последовательности ДНК, а также мутагенезом на целевой последовательности [27].

На сегодняшний день нельзя говорить о перспективах широкого распространения данного метода геномного редактирования, так как пока что число мутаций, подвергшихся успешной коррекции, мала. Однако редактирование генома с помощью метода prime editing у больных муковисцидозом имеет видимые перспективы в будущих генно-инженерных исследованиях.

Таргетная терапия

В настоящее время найдены молекулы, которые могут частично восстанавливать функцию аномального белка CFTR, приводя его структуру к форме, близкой нормальной. В зависимости от класса мутации выбирается то или иное доступное терапевтическое направление.

Наиболее распространена на данный момент терапия с применением CFTR-модуляторов — препаратов, которые непосредственно восстанавливают функцию белка. Они, в свою очередь, делятся на потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы [28].

Функция первых — потенциаторов — заключается в воздействии на мутации III класса, при которых нарушается работа регуляторных доменов CFTR, в результате чего на клеточной мембране образуется нормальное количество нефункционального белка CFTR,

а также на мутации IV класса, при которых уменьшается транспорт хлоридов через ионный канал из-за слишком быстрого его закрытия. Потенциаторы, к которым относятся ивакафтор (VX-770) и генистин, оказывают влияние на подвергшийся мутации и расположенный в апикальной мембране клетки белок CFTR, приводя в действие ионный канал и способствуя его открытию.

Лумакафтор (VX-809), куркумин, 4-фенилбутират/генистин, аналог силденафила — КМ11060, тезакафтор (VX-661) — это корректоры. Их мишенью являются мутации II класса, поскольку корректоры создают условия, при которых мутантный белок CFTR перемещается к апикальной мембране, где белок принимает правильную конфигурацию [28].

На данный момент для терапии пациентов с мутациями I класса, применяются препараты, которые стимулируют «прочитывание» стоп-кодонов в матричной рибонуклеиновой кислоте, что обеспечивает продолжение трансляции белка CFTR. К ним относится, например, аталурен, используемый в клинической практике преимущественно для лечения миодистрофии Дюшенна. В настоящее время недостаточно доказательств для определения эффекта аталурена в качестве терапии для людей с муковисцидозом с мутациями класса I. В более раннем исследовании сообщалось о благоприятных результатах применения аталурена при апостериорном анализе подгрупп участников, не получавших длительное время ингаляционные аминокгликозиды, но они не были воспроизведены в более позднем исследовании, что позволяет предположить, что более ранние результаты могли быть получены случайно [29].

Две другие группы веществ — амплификаторы и стабилизаторы — состоят на разных стадиях исследований и не применяются в практике лечения. Амплификаторы (по-иному усилители) реконструируют трансляцию белка в процессе продвижения рибосомы по матричной рибонуклеиновой кислоте — так работает препарат РТИ-428. Стабилизаторы увеличивают время пребывания варианта CFTR в плазме мембраны.

Отдельно стоит рассмотреть модуляторы CFTR I поколения. Первый потенциатор, применяемый в практике, — ивакафтор (VX-770). Ивакафтор предназначен преимущественно для пациентов с мутацией G551D. Данная патологическая мутация приводит к сдерживанию открытия CFTR-канала. Таким образом, его эффективность в отношении пациентов с самой распространенной мутацией CFTR — F508del повышается в том случае, если используется его комбинация с корректором (лумакафтором или тезакафтором) [30, 31].

Благодаря вышеупомянутым выводам был создан новый препарат - лумакафтор+ивакафтор, второй CFTR-модулятор, который оказывает двойное действие на патогенетическую мишень. Данный препарат является первым CFTR-модулятором, зарегистрированным в Российской Федерации в декабре 2020г. Сочетание лумакафтор+ивакафтор отождествляется с такими побочными реакциями как: повышение артериального давления, увеличения кратковременных симптомов со стороны дыхательной системы [32, 33]. Однако несмотря на корреляцию с выявляемыми побочными

реакциями, касательно бронхолегочной системы и влияния на частоту обострений препарат показывает эффективность на высоком уровне. Данная комбинация безопасна, а большая часть нежелательных эффектов являются не побочными реакциями, а осложнениями непосредственно заболевания и исчезают в течение 2 недель при продолжении терапии. Кроме того, при помощи уменьшения стартовой дозы на первые 2 недели терапии есть возможность отрегулировать частоту и тяжесть побочных явлений [34].

Третий модулятор CFTR I поколения — комбинация тезакафтор+ивакафтор — применяется у детей старше 6 лет с гетерозиготной мутацией F508del или гомозиготной мутацией F508del/F508del и показала в практической медицине более высокий уровень результативности и безопасности, чем комбинация лумакафтор+ивакафтор [35].

Галикафтор (ABVV-2222, ранее — GLPG2222) — новый корректор, разработанный компанией AbbVie. Применение данного препарата в исследовании привело к значительному снижению хлоридов пота, однако хотя препарат хорошо переносился, он не продемонстрировал клинически значимого увеличения форсированной жизненной емкости легких у пациентов с муковисцидозом. В то же время высокие дозы галикафтора, применяемые изолированно у гетерозиготных пациентов с мутацией F508del, а также комбинация галикафтор+ивакафтор, применяемая у гомозиготных пациентов с мутацией F508del, продемонстрировали увеличение процента прогнозируемого объема форсированного выдоха за первую секунду и снижение уровня хлоридов пота [36, 37].

Рассмотрим модуляторы CFTR II поколения. Препарат ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор является первым модулятором II поколения для терапии пациентов в возрасте 6 лет и старше. Данный препарат, разработанный Vertex Pharmaceuticals, сочетающий в себе тройную терапию и применяемый у детей с муковисцидозом, доказал свою безопасность. В течение года наблюдения детей, принимающих данную терапию, выявлена положительная динамика функциональных возможностей и функциональной резистентности [38].

Препарат ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, сочетающий в себе CFTR-корректор и CFTR-потенциатор, показывает высокую эффективность среди препаратов таргетной терапии муковисцидоза. Данная комбинация позволяет повысить функциональность CFTR на поверхности клетки, что приводит к повышению активности CFTR, то есть происходит корректировка генетического дефекта при наличии у пациента в генотипе соответствующей мутации. В результате исследований было отмечено увеличение массы тела испытуемых больных муковисцидозом, увеличение роста, индекса массы тела, нормализация потового теста (у 28,5% испытуемых). Также описаны значительные изменения показателей функции внешнего дыхания: возрастание форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду [39].

Кроме того, имеется информация об эффективности препарата не только относительно его исходных

задач, но также о благоприятном влиянии на протекание хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом: наблюдается абсолютное исчезновение назального полипоза и существенное улучшение пневматизации околоносовых пазух [40].

Компания Vertex Pharmaceuticals разрабатывает препарат с новой тройной комбинацией как преемника следующего поколения препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор. Препарат содержит тезакафтор, один из тех же модуляторов, которые используются в препарате ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, наряду с двумя новыми модуляторами, называемыми ванзакафтор (VX-121) и дейтивакафтор (VX-561). Дейтивакафтор — аналог ивакафтора, в котором одна из третбутильных групп была заменена на дейтерированную. Эта измененная версия ивакафтора показала схожую фармакологическую активность в предварительных исследованиях. Кроме того, дейтивакафтор более стабилен в организме, что позволило бы принимать его 1 раз в день. Именно поэтому препарат тезакафтор+ванзакафтор+дейтивакафтор изначально разрабатывался с целью повысить комплаентность пациентов к лечению муковисцидоза, поскольку, в отличие от комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, вместо 2 раз в сутки применяется однократно [36].

В 2025 году Vertex объявила о результатах трех клинических испытаний фазы 3, в которых комбинация тезакафтор+ванзакафтор+дейтивакафтор тестировался против комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор у пациентов с восприимчивыми мутациями. Это исследование SKYLINE 102 и SKYLINE 103, которые вместе оценивали лечение у более чем 1000 взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше [41].

Наряду с ними также проведено третье исследование RIDGELINE 105, где испытывали комбинацию ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Результаты показали, что у пациентов в целом наблюдалась стабильная функция легких как при приеме комбинации ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, так и при применении новой терапии, но новая терапия оказалась эффективнее в отношении снижения ионов хлорида пота, что косвенно свидетельствует о повышении уровня белка CFTR [42].

Заключение

Муковисцидоз представляет собой генетическое заболевание, приводящее к патологическому функционированию экзокринных желез и системным нарушениям работы организма. Основная причина заболевания — мутация в гене *CFTR*, вызывающая дисфункцию белка, ответственного за транспорт ионов хлора и воды. Как следствие, развивается повышение вязкости секрета, замедление его транспорта. Основным методом лечения на сегодняшний день является таргетная терапия.

Противовоспалительная терапия играет важную роль в терапии муковисцидоза. Ацебилустат позволил отдалить и облегчить легочные обострения у пациентов, несмотря на отсутствие его влияния на величину объема форсированного выдоха за первую секунду.

LAU-7b обеспечил сохранение легочной функции у испытуемых в рандомизированном двойном слепом исследовании. JBT-101 продемонстрировал снижение воспаления, а пациенты при его применении отмечали уменьшение болевых ощущений. Альгинат олигосахарида, в отличие от вышеупомянутых препаратов, продемонстрировал эффективность за счет снижения степени вязкости мокроты.

Генная терапия муковисцидоза обладает значительным потенциалом. Активно ведутся исследования аденовирусных и аденоассоциированных векторов с целью снижения их иммуногенности и повышения уровня экспрессии белка CFTR. Аденоассоциированные вещества ABO401 и SP-101 обладают перспективными преимуществами со стороны высокого уровня специфичности к эпителиальным клеткам, а 4D-710 значительно увеличивает выработку белка CFTR. Lentiviral векторы обладают преимуществом длительной экспрессии гена, но сопряжены с рисками онкогенной трансформации клеток. Невирусные методы доставки трансгена при помощи липосом в исследованиях показали свою эффективность и безопасность. Так RCT2100, в отличие от MRT5005, восстановил функцию белка CFTR в клетках легких пациентов. На сегодня ведутся исследования перспективных методов доставки с помощью полимерных наночастиц, а также изучаются возможные способы решения задач, стоящих перед генной терапией.

Методы геномного редактирования позволяют прицельно исправлять мутации гена *CFTR*. CRISPR/Cas9 — наиболее точная, но требующая усовершенствования из-за размера белка Cas9 технология. ZFN и TALEN — методы с меньшей эффективностью и высокой стоимостью. Base Editing и Prime Editing позволяют редактировать ДНК без двуниевых разрывов, но ограничены размерами системы и побочными эффектами. Геномное редактирование пока не может применяться в клинической практике, но продолжает активно изучаться.

Таргетная терапия является основным методом лечения муковисцидоза и направлена на частичное восстановление функции белка CFTR. Самая распространенная терапия на данный момент — применение CFTR-модуляторов. К ним относятся потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. Потенциаторы (ивакафтор) способствуют открытию ионного канала и применяются преимущественно в комбинации с другими классами модуляторов. Корректоры помогают белку CFTR достичь апикальной мембраны клетки и также применяются в комбинации. Две другие группы веществ — амплификаторы и стабилизаторы — пока что находятся на стадии исследований.

Хотя новый корректор галикафтор хорошо переносился пациентами, он не показал эффективности со стороны увеличения форсированной жизненной емкости легких. Тем не менее, применяемое у гомозиготных носителей мутации F508del сочетание галикафтора и ивакафтора привело к увеличению процента прогнозируемого объема форсированного выдоха за первую секунду и снижению уровня хлоридов пота.

Препарат лумакафтор+ивакафтор — комбинированный модулятор CFTR — показал свою эффектив-

ность и стал первым зарегистрированным в Российской Федерации CFTR-модулятором. Отождествляемые с ним нежелательные эффекты являются не более чем осложнениями основного заболевания и корректируются путем снижения стартовой дозы. Препарат с комбинацией тезакафтор+ивакафтор — ещё один модулятор CFTR I поколения — показал в практической медицине еще более высокий уровень результативности и безопасности. Комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор на сегодняшний день показывает высокую эффективность среди препаратов таргетной терапии муковисцидоза. Препарат позволяет не только повысить функциональные возможности пациентов, но и повысить качество их жизни. Помимо этого, комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор благоприятно влияет на протекание сопутствующей оториноларингологической патологии. Большие надежды подает усовершенствованная комбинация тезакафтор+ванзакатор+дейтивакафтор. Данный препарат прошел исследования, по результатам которых у пациентов наблюдалось снижение хлоридов пота, что косвенно свидетельствует о повышении уровня белка CFTR. Кроме того, что препарат более эффективен, чем комбинация ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор, он обладает большей комплаентностью — он применяется один раз в сутки.

Вклад авторов:

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

Сучкова П.А.: сбор, анализ и интерпретация данных о противовоспалительной и генной терапии, обзор литературы, подбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Панова С.А.: сбор, анализ и интерпретация данных о генной и таргетной терапии, геномном редактировании, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Лисенко О.Я.: анализ и интерпретация данных об общем представлении о проблемах муковисцидоза, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Раевский К.П.: анализ и интерпретация данных об общем представлении о проблемах муковисцидоза, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, 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

Suchkova P.A.: collection, analysis and interpretation of data on anti-inflammatory and gene therapy, literature review, selection and analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Panova S.A.: collection, analysis and interpretation of data on gene and targeted therapy, genome editing, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Lisenko O.Ya.: analysis and interpretation of data on the general understanding of cystic fibrosis issues, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Raevsky K.P.: analysis and interpretation of data on the general understanding of cystic fibrosis issues, literature review, analysis of literary sources, manuscript preparation, writing and editing of the article

Список литературы / References:

- Grasemann H., Ratjen F.N. Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2023;389(18):1693-1707. doi: 10.1056/NEJMra2216474.
- López-Valdez J.A., Aguilar-Alonso L.A., Gándara-Quezada V. et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2021;78(6):584-596. doi: 10.24875/BMHIM.20000372.
- Chen Q., Shen Y., Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2021;4(3):220-232. doi: 10.1002/ame2.12180.
- Farinha C.M., Callebaut I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis — how mutations lead to misfunction and guide therapy. *Bioscience Reports*. 2022;42(7):1. doi: 10.1042/BSR20212006.
- Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):84. doi: 10.1186/s12967-017-1193-9.
- Elborn J.S., Konstan M.W., Taylor-Cousar J.L. et al. Empire-CF study: A phase 2 clinical trial of leukotriene A4 hydrolase inhibitor acetylstat in adult subjects with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(6):1026-1034. doi: 10.1016/j.jcf.2021.08.007.
- Konstan M.W., Polineni D., Chmiel J.F. et al. Efficacy and safety of LAU-7b in a Phase 2 trial in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;24(1):83-90. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.004.
- Chmiel J.F., Flume P., Downey D.G. et al. Lenabasum JBT101-CF-001 Study Group. Safety and efficacy of lenabasum in a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(1):78-85. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.008.
- Яковлев Я.Я., Бурнышева О.В., Готтлиб М.Л и др. Микробиота нижних дыхательных путей и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у больных муковисцидозом детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):41-47. doi: 10.24412/2686-7338-2022-3-41-47.
Yakovlev Y.Y., Burnysheva O.V., Gottlieb M.L. Lower respiratory tract microbiota and its sensitivity to antibacterial agents in children with cystic fibrosis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;3(90):41-47. doi: 10.24412/2686-7338-2022-3-41-47 [In Russian].
- Fischer R., Schwarz C., Weiser R. et al. Evaluating the alginate oligosaccharide (OligoG) as a therapy for Burkholderia cepacia complex cystic fibrosis lung infection. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21(5):821-829. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.003.
- Burgener E.B., Moss R.B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis. *Current opinion in pediatrics*. 2018;30(3):372-377. doi: 10.1097/MOP.0000000000000627.
- Ломунова М.А., Гершович П.М. Генная терапия муковисцидоза: достижения и перспективы. *Acta Naturae*. 2023;15(2):20-31. doi: 10.32607/actanaturae.11708.
Lomunova M.A., Gershovich P.M. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Recent Advances and Future Prospects. *Acta Naturae*. 2023;15(2):20-31. doi: 10.32607/actanaturae.11708 [In Russian].
- Wille P.T., Rosenjack J., Cotton C. et al. Identification of AAV Developed for cystic fibrosis gene therapy that restores CFTR function in human cystic fibrosis patient cells. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(39). doi: 10.1016/S1569-1993(19)30241-3.
- Taylor-Cousar J.L., Mermis J., Gifford A. et al. WS06.01 CFTR transgene expression in airway epithelial cells following aerosolized administration of the AAV-based gene therapy 4D-710 to adults with cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23(1):11. doi: 10.1016/S1569-1993(24)00140-1.
- Смирнихина С.А., Лавров А.В. Современное патогенетическое лечение и разработка новых методов генной и клеточной терапии муковисцидоза. *Гены и клетки*. 2018;13(3):23-31. doi: 10.23868/201811029.
Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Modern pathogenesis-based methods and development of new gene and cell-based methods for cystic fibrosis treatment. *Genes and cells*. 2018;13(3):23-31. doi: 10.23868/201811029 [In Russian].
- Robinson E., MacDonald K.D., Slaughter K. et al. Lipid nanoparticle-delivered chemically modified mRNA restores chloride secretion in cystic fibrosis. *Molecular Therapy*. 2018;26(8):2034-2046. doi: 10.1016/j.yymthe.2018.05.014.
- Rowe S.M., Zuckerman J.B., Dorgan D. et al. Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis: Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023;22(4):656-664. doi: 10.1016/j.jcf.2023.04.008.
- Davies J.C., Polineni D., Boyd A.C. et al. Lentiviral Gene Therapy for Cystic Fibrosis. A Promising Approach and First-in-Human Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024;210(12):1398-1408. doi: 10.1164/rccm.202402-0389CI.
- Ishimaru D., Bhattacharjee R., Casillas J. et al. WS05.01 RCT2100 rescues CFTR function in human bronchial epithelial cells and improves mucociliary clearance in CF ferrets. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23(1):9. doi: 10.1016/S1569-1993(24)00131-0.
- Lee J.A., Cho A., Huang E.N. et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19:1-15. doi: 10.1186/s12967-021-03099-4.
- Sui H., Xu X., Su Y. et al. Gene therapy for cystic fibrosis: Challenges and prospects. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:1015926. doi: 10.3389/fphar.2022.1015926.
- Wang G. Genome Editing for Cystic Fibrosis. *Cells*. 2023;12(12):1555. doi: 10.3390/cells12121555.
- Janik E., Niemcewicz M., Ceremuga M. et al. Various Aspects of a Gene Editing System-CRISPR-Cas9. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9604. doi: 10.3390/ijms21249604.
- Liu Q., Sun Q., Yu J. Gene Editing's Sharp Edge: Understanding Zinc Finger Nucleases (ZFN), Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALEN) and Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR). *Transactions on Materials, Biotechnology and Life Sciences*. 2024;3:170-179. doi: 10.62051/e47ayw75.
- Becker S., Boch J. TALE and TALEN genome editing technologies. *Gene and Genome Editing*. 2021;2:100007. doi: 10.1016/j.ggedit.2021.100007.
- Kantor A., McClements M.E., MacLaren R.E. CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6240. doi: 10.3390/ijms21176240.
- Scholefield J., Harrison P.T. Prime editing — an update on the field. *Gene Therapy*. 2021;28(7):396-401. doi: 10.1038/s41434-021-00263-9.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226-236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Russian Pulmonology Journal*. 2021;31(2):226-236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 [In Russian].
- Aslam A.A., Sinha I.P., Southern K.W. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(3). doi: 10.1002/14651858.CD012040.pub3.

30. Haq I., Almulhem M., Soars S. et al. Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2022;5(15):91-104. doi: 10.2147/PGPM.S245603.
31. Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6):558-566. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363. Kashirskaya N.Y., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6):558-566. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363 [In Russian].
32. Konstan M.W., McKone E.F., Moss R.B. et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
33. Gavioli E.M., Guardado N., Haniff F. et al. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(2):286-294. doi: 10.1111/jcpt.13329.
34. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В. и др. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский Совет*. 2022;16(4):98-106. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106. Chermensky A.G., Gembitskaya T.E., Orlov A.V. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditinskiy sovet*. 2022;16(4):98-106. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106 [In Russian].
35. Taylor-Cousar J.L., Munck A., McKone E.F. et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846.
36. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;213(3):113195. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
37. Scott C., Bell, Peter J., Barry, Kris De Boeck et al. CFTR activity is enhanced by the novel corrector GLPG2222, given with and without ivacaftor in two randomized trials. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(5):700-707. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.014.
38. Пятёркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р. и др. Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан. *Пульмонология*. 2024;34(2):277-282. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282. Pyaterkina O.G., Karpova O.A., Begieva G.R. Regional experience in monitoring children with cystic fibrosis on targeted therapy in the Republic of Tatarstan. *Russian Pulmonology Journal*. 2024;34(2):277-282. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-277-282 [In Russian].
39. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024;34(2):218-224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Russian Pulmonology Journal*. 2024;34(2):218-224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 [In Russian].
40. Поляков Д.П., Погодина А.А., Кондратьева Е.И. и др. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):86-92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92. Polyakov D.P., Pogodina A.A., Kondratyeva E.I., et al. The impact of targeted therapy for cystic fibrosis on the course of chronic rhinosinusitis in a child: the first Russian experience. *Russian Otolaryngology*. 2023;22(3):86-92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92
41. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Medicine*. 2025. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
42. Hoppe J.E., Ajay S Kasi, Pittman J.E. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2025. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.

Информация об авторах

Сучкова Полина Александровна  — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: ponty.stop@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1783-7612>

Раевский Кирилл Павлович — аспирант кафедры терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет М.В. Ломоносова, Москва, e-mail: raevskii@my.msu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9939-3443>

Лисенко Оксана Яковлевна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: oksanalisenko01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2754-0108>

Панова София Алексеевна — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, e-mail: sof.panova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8475-0915>

Information about the authors

Polina A. Suchkova  — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: ponty.stop@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1783-7612>

Kirill P. Raevsky — postgraduate student of the Department of Therapy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail: raevskii@my.msu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9939-3443>

Oksana Ya. Lisenko — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: oksanalisenko01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2754-0108>

Sofia A. Panova — 6th year student of the pediatric faculty of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: sof.panova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8475-0915>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295

УДК [616.99:578.834.1]-06:616.72-002.77

EDN: NXKLDU



**О.В. Масалкина, Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова,
А.И. Чернявина**

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, Россия

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КОЛЛАГЕНОЛИЗА И ФАКТОРЫ РИСКА ЕЕ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

**O.V. Masalkina, E.A. Polyanskaya, N.A. Koziolova,
A.I. Chernyavina**

FSBEI HE «Academician Ye. A. Wagner Perm State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

Features of the State of the Collagenolysis System and risk factors of Its Changes in Patients with Long-Term Post-COVID Syndrome

Резюме

Цель: оценить состояние системы коллагенолиза у пациентов при длительном постковидном синдроме, определить особенности и факторы риска ее изменений. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 178 пациентов (мужчин — 59, женщин — 119; возраст 57,15±12,4 лет) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ) 12 и более недель назад. В зависимости от наличия или отсутствия симптомов длительного постковидного синдрома пациенты, перенесшие НКВИ 12 и более недель назад, были разделены на 2 группы: первую группу составили 88 пациентов с симптомами «Long-covid»; вторую группу — 90 обследуемых без каких-либо симптомов «Long-covid». **Результаты.** Средний период после перенесенной НКВИ составил 8,5[3,6;12,4] месяцев. У всех пациентов, перенесших НКВИ, тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) был выше референсного значения (135 пг/мл). У пациентов первой группы TIMP1 был ниже, чем во второй группе: 315,5 [145,0;410,0] пг/мл против 513,5 [415,0; 865,0] пг/мл ($p < 0,001$). Следовательно, при длительном постковидном синдроме развивается коллагенолитический паттерн на фоне увеличения риска формирования фиброза. **Заключение.** У пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом состояние системы коллагенолиза характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования в сравнении с бессимптомными пациентами, перенесшими НКВИ 12 недель назад и более, который может быть рассмотрен как патогенетический механизм формирования «Long Covid».

Ключевые слова: система коллагенолиза, длительный постковидный синдром

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

До начала исследования было получено одобрение Этического комитета на его проведение, а также на формы информированного согласия больного, которые до включения в исследование были подписаны всеми больными.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом «Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн» (№ 137 от 21.04.2020)

Статья получена 12.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 17.03.2025 г.

Принята к публикации 17.04.2025 г.

Для цитирования: Масалкина О.В., Полянская Е.А., Козиолова Н.А. и др. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КОЛЛАГЕНОЛИЗА И ФАКТОРЫ РИСКА ЕЕ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 284-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295. EDN: NXKLDU

Abstract

Objective: to assess the state of the collagenolysis system in patients with long-term post-COVID syndrome, to determine the features and risk factors of its changes. **Materials and methods.** The study included 178 patients who had had a new coronavirus infection (NCVI) 12 weeks or more ago, depending on the presence or absence of symptoms of long-term post-COVID syndrome, patients who had NCVI 12 or more weeks ago were divided into 2 groups: the first group consisted of 88 patients with Long-covid symptoms; the second group consisted of 90 subjects without any symptoms of Long-covid. **Results.** The median period after NCVI was 8.5 [3.6; 12.4] months. In all patients who underwent NCVI, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1) was higher than the reference value (135 pg/ml). In the patients of the first group, TIMP1 was lower than in the second group: 315.5 [145.0; 620.0] pg/mL vs. 513.5 [220.0; 865.0] pg/mL ($p < 0.001$). Therefore, in long-term post-COVID syndrome, a collagenolytic pattern develops against the background of an increased risk of fibrosis. **Conclusion.** In patients who have undergone NCVI with a long-term post-COVID syndrome, the state of the collagenolysis system is characterized by the development of a collagenolytic pattern against the background of the prevailing processes of collagen formation in comparison with asymptomatic patients who had NCVI 12 weeks ago or more, which can be considered as a pathogenetic mechanism for the formation of "Long Covid".

Key words: collagenolysis system, long-term post-COVID syndrome

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 protocol was approved by the local ethical committee of the «Perm Krai Clinical Hospital for War Veterans» (№ 137 dated 21.04.2020)

Article received on 12.01.2025

Reviewer approved 17.03.2025

Accepted for publication on 17.04.2025

For citation: Masalkina O.V., Polyanskaya E.A., Koziolova N.A. et al. Features of the State of the Collagenolysis System and risk factors of Its Changes in Patients with Long-Term Post-COVID Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 284-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295. EDN: NXKLDU

TIMP1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПЦР-тест — полимеразная цепная реакция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve, ROC — Receiver Operating Characteristic, рСДЛА — расчетное значение систолического давления в легочной артерии, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ОР — относительный риск, PWVcf — скорость пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV) в каротидно-феморальном сегменте, САVI — средний сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, альфа-ФНО — фактор некроза опухоли альфа

Введение

Длительный постковидный синдром является серьезной проблемой здравоохранения [1]. В диапазоне от 2 % до 86 % пациентов по разным оценкам страдают длительным постковидным синдромом [2, 3]. Появляется все больше доказательств новых факторов риска и патогенетических механизмов развития «Long Covid».

Ведущими патофизиологическими гипотезами, объясняющими сохранение симптомов после COVID-19, являются: прямая вирусная токсичность, эндотелиальное повреждение, дисрегулируемый иммунный ответ, гипертвоявление, гиперкоагуляция и плохая адаптация ангиотензинпревращающего фермента [4].

Одним из самых дискуссионных вопросов, затрагивающих патогенетические пути формирования длительного постковидного синдрома, является состояние системы коллагенолиза и ее изменения, определяемое по соотношению матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Существует две противоположные гипотезы: одни исследователи предъявляют доказательства прогрессирования профибротических процессов, другие — активации коллагенолиза и увеличение ММП [5, 6].

В нашем исследовании мы предприняли попытку показать состояние системы коллагенолиза у пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом и бессимптомных пациентов, на основании

концентрации интегрального показателя — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Цель исследования: оценить состояние системы коллагенолиза у пациентов при длительном постковидном синдроме, определить особенности и факторы риска ее изменений.

Материалы и методы

До начала исследования было получено одобрение Этического комитета на его проведение, а также на формы информированного согласия, которые до включения в исследование были подписаны всеми пациентами.

Проведено наблюдательное одномоментное клиническое исследование за период 2021-2024гг в условиях амбулаторного пульмонологического приема. Среди 802 пациентов, обратившихся за медицинской помощью, в исследование было включено 178 пациентов (мужчин — 59, женщин — 119; возраст 57,15±12,40 лет) после перенесенной НКВИ 12 и более недель назад, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2.

Критериями невключения в исследование явились: любая инфекция в острый период; пневмония; обострение хронических бронхолегочных заболеваний; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии, острая декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3 месяцев до включения в исследование; врожденные и приобретенные пороки сердца; тяжелые заболевания печени; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии; гематологические и ревматологические заболевания; злокачественные новообразования в анамнезе и в настоящее время; наличие острого воспалительного процесса; когнитивные нарушения и психические заболевания, отказ от подписания информированного согласия.

В зависимости от наличия или отсутствия симптомов длительного постковидного синдрома пациенты, перенесшие НКВИ 12 и более недель назад, были разделены на две группы: первую группу составили 88 пациентов с симптомами «Long-covid» (мужчин — 30, женщин — 58; возраст $56,39 \pm 12,8$ лет); вторую группу — 90 обследуемых без каких-либо симптомов «Long-covid» (мужчин — 29, женщин — 61; возраст $55,69 \pm 10,97$ лет).

Диагноз длительного постковидного синдрома или «Long Covid» был верифицирован в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [7].

Кроме рутинного клинического, лабораторного и инструментального обследования всем пациентам определяли показатели обмена железа.

Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением следующих показателей: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson, соотношение E средняя (максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ) к e' средняя (ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца) по тканевой доплерографии, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) для лиц с нормальной массой тела (ММЛЖ/площадь поверхности тела) и при ожирении (ММЛЖ/рост^{2,7}), индексированный объем левого предсердия (ИОЛП), расчетное систолическое давления в легочной артерии (рСДЛА), TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — систолическая экскурсия латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана), правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖАС) как отношение TAPSE/рСДЛА.

Всем пациентам проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующий показателей: средний сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI1) скорость пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV) в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf) справа и слева, PWV в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), B-PWV в плечевой артерии (B-PWV), PWV в аорте (PWVa), C-PWV в сонной артерии (C-PWV), R-AI — индекс аугментации.

Для оценки расчетной фильтрационной функции почек определялись креатинин и цистатин С в крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтра-

ции (по формуле СКД-EPICre и СКД-EPICys с помощью онлайн — калькулятора), соотношение альбумина / белка мочи к креатинину мочи в утренней порции [8]. Концентрация цистатина С в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора реагентов компании «Вектор Бест» (Россия, Новосибирск).

Для оценки воспалительного процесса определяли концентрацию фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО) и интерлейкина-1 бета методом ИФА с использованием набора реактивов компании АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе «Lazurite» (DyNex Technologies Inc., США).

Для оценки состояния системы коллагенолиза определяли концентрацию интегрального показателя — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) методом ИФА с использованием набора SEA 552Nu компании «Cloud-Clone Corp.» (США-Китай) на фотометре «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 (v.10.0.1011). Для количественных признаков в зависимости от их подчинения закону нормальности распределения были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и в процентах (%). При сравнении данных в двух группах в зависимости от их распределения использовали как параметрические, так и непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Стьюдента или Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова [9]. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Для выбора значения TIMP-1, как показателя, отражающего состояние системы коллагенолиза, определения факторов риска ее изменений у пациентов при длительном постковидном синдроме, находили точку отсечения с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом площади под кривой (AUC — Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95 % ДИ для ОШ и ОР были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=178)

Показатель		Значение
Пол (всего включенных в исследование, n — 178), n (%)	мужчины	56/31,5
	женщины	122/68,5
Возраст (всего включенных в исследование, n — 178), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	55 [45,75;62,25]
	женщины	60 [48,0;66,75]
Пол (с симптомами «Long-covid», n — 88), n (%)	мужчины	30/34,1
	женщины	58/65,9
Возраст (с симптомами «Long-covid», n — 88), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	57 [46,25;65,5]
	женщины	60 [47,25;67,75]
Пол (без симптомов «Long-covid», n — 90), n (%)	мужчины	26/32,2
	женщины	64/67,8
Возраст (без симптомов «Long-covid», n — 90), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	54 [45,5;61,0]
	женщины	59 [48,0;66,0]
Коморбидная патология:	ГБ + БА, абс./%	24/13,5
	ГБ + БА + СД2т, абс./%	9/5,1
	ГБ + БА + ХОБЛ, абс./%	8/4,5
	I степени, абс./%	54/30,3
Ожирение:	II степени, абс./%	26/14,6
	III степени, абс./%	10/5,6
	количество, абс./%	40/22,5
Курение:	стаж, годы, Me[LQ; UQ]	12 [7;22,5]
	Прошли вакцинацию против COVID-19, абс./%	22/12,4
Терапия, получаемая пациентами		
Бета-адреноблокаторы, абс./%		61/34,3
Тиазидные/тиазидоподобные/петлевые диуретики, абс./%		28/15,7
иАПФ, абс./%		26/14,6
БРА, абс./%		52/29,2

Примечание. ГБ — гипертоническая болезнь, БА — бронхиальная астма, СД2т — сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=178)

Indicator		Significance
Sex (total included in the study, n — 178), n (%)	men	56/31,5
	female	122/68,5
Age (total included in the study, n — 178), ages, MS±D	men	55 [45,75;62,25]
	female	60 [48,0;66,75]
Sex (with the symptoms of «Long-covid», n — 88), n (%)	men	30/34,1
	female	58/65,9
Age (with the symptoms of «Long-covid», n — 88), ages, Me[LQ; UQ]	men	57 [46,25;65,5]
	female	60 [47,25;67,75]
Sex (without the symptoms of «Long-covid», n — 90), n (%)	men	26/32,2
	female	64/67,8
Age (without the symptoms of «Long-covid», n — 90), ages, Me[LQ; UQ]	men	54 [45,5;61,0]
	female	59 [48,0;66,0]
Comorbid pathologies:	GD + BA, abs./%	24/13,5
	GD + BA + type 2 DM, abs./%	9/5,1
	GD + BA + COPD, abs./%	8/4,5
	I degree, abs./%	54/30,3
Obesity:	II degree, abs./%	26/14,6
	III degree, abs./%	10/5,6
	quantity, abs./%	40/22,5
Smoking:	seniority, ages, Me[LQ; UQ]	12 [7;22,5]
	Have been immunized against COVID-19, abs./%	22/12,4
Therapies received by patients		
Beta-adrenoblockers, abs./%		61/34,3
Thiazides / thiazide-like/loop diuretics, abs./%		28/15,7
iACE, abs./%		26/14,6
ARBs, abs./%		52/29,2

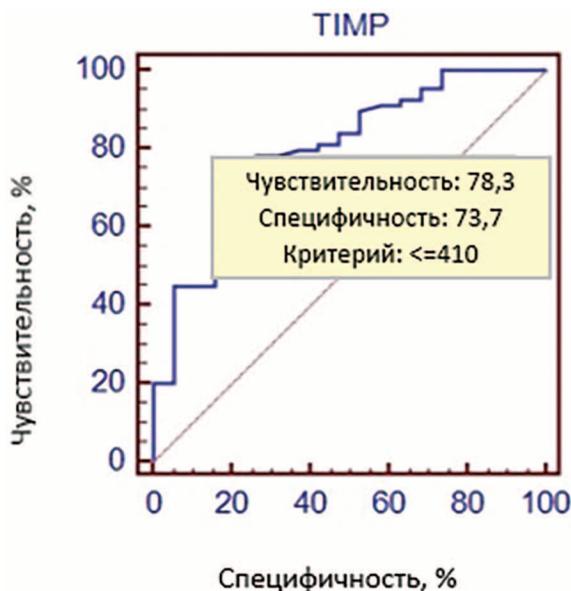
Note. GD — hypertensive disease, BA — bronchial asthma, type 2 DM — type 2 diabetes mellitus, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, iACE — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin receptor blockers

Результаты и обсуждение

Средний период после перенесенной НКВИ составил 8,5[3,6;12,4] месяцев. При оценке интегрального показателя TIMP1 выявлена компрометация системы коллагенолиза у всех пациентов, перенесших НКВИ, характеризующаяся преимущественной ее трансформацией в сторону коллагенообразования с соответствующими уровнями TIMP1 выше верхнего предела референсного значения (135 пг/мл). Тем не менее, у пациентов первой группы с длительным постковидным синдромом TIMP1 был выше референсных значений, но ниже, чем во второй группе — у бессимптомных пациентов после НКВИ: 315,5 [145,0;410,0] пг/мл против 513,5 [415,0; 865,0] пг/мл (p < 0,001). Полученные данные указывают на то, что при длительном постковидном синдроме развивается коллагенолитический паттерн на фоне увеличения риска формирования фиброза.

С целью проведения дальнейшего анализа особенностей фибротических процессов у пациентов с длительным постковидным синдромом, было принято решение найти точку отсечения для всех значений TIMP1 путем построения ROC кривой с категоризацией по наличию длительного постковидного синдрома (рис. 1).

Для TIMP1 для всех пациентов, перенесших НКВИ, была получена точка отсечения ≤ 410 пг/мл, но > 135 пг/мл, с чувствительностью 78,3%, специфичностью 73,7% (AUC=0,786, p=0,001). В первой группе у 57 (64,8%) пациентов TIMP1 был ≤ 410 пг/мл, но > 135 пг/мл, во второй — у 18 (20,0%) пациентов (p < 0,001). Следовательно, при TIMP1 ≤ 410 пг/мл, но > 135 пг/мл ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивается в 7,4 раза (ОШ=7,355, 95% ДИ=3,555;15,382), ОР — в 3,2 раза (ОР=3,234, 95% ДИ=2,093;5,154).



Рисунки 1. ROC-кривая для 135 <тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) ≤410 пг/мл у пациентов, перенесших новую корона-вирусную инфекцию, как интегрального показателя, отражающего состояние системы коллагенолиза

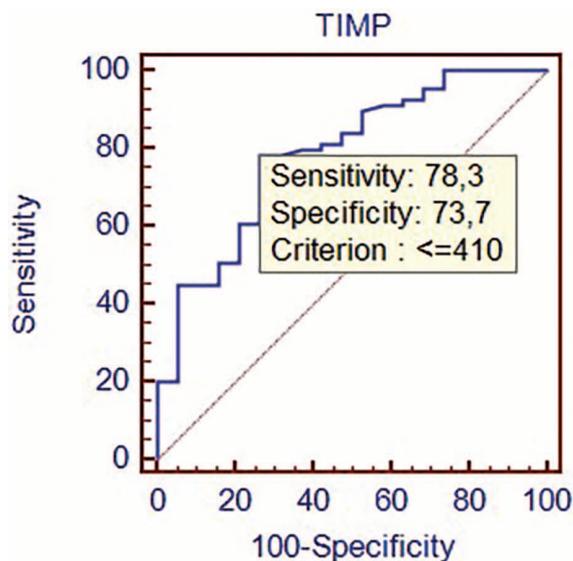


Figure 1. ROC curve for 135 < tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1) ≤410 pg/mL in new coronavirus infection patients as an integral index reflecting the state of the collagenolysis system

С целью определения факторов риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом пациенты первой группы с длительным постковидным синдромом были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу вошли 57 пациентов с уровнем 135 < TIMP1 ≤410 пг/мл, во вторую подгруппу — 31 пациент с уровнем TIMP1 >410 пг/мл.

Клинико-anamnestическая характеристика подгрупп пациентов с длительным постковидным синдромом представлена в таблице 2.

Корреляционный анализ не показал наличие взаимосвязи между окружностью талии (ОТ) и индексом массы тела (ИМТ) с концентрацией TIMP1.

Особенности течения НКВИ и длительного постковидного синдрома по подгруппам пациентов представлены в таблице 3.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней обратной взаимосвязи развития «Long Covid» в любых вариантах: наличие слабости ($r = -0,315$, $p = 0,031$), общего недомогания ($r = -0,315$, $p = 0,022$), усталости, нарушения концентрации внимания и памяти ($r = -0,315$, $p = 0,045$), одышки ($r = -0,344$, $p = 0,021$), снижения качества жизни ($r = -0,364$, $p = 0,001$), с концентрацией TIMP1 ($r = -0,298$, $p = 0,005$); и сильной прямой взаимосвязи вакцинации от НКВИ с концентрацией TIMP1 ($r = 0,538$, $p = 0,038$).

Произведен расчет ОШ и ОР развития «Long Covid» в вариантах: наличие слабости, общего недомогания, усталости, одышки, снижения качества жизни при развитии коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза. Отмечается, что ОШ составило 5,3 (ОШ=5,334, 95 % ДИ=1,726; 17,216, $p = 0,035$), ОР — 2,9 (ОР=2,901, (95 % ДИ=1,379; 7,168 $p = 0,015$).

ОШ развития «Long Covid» в варианте нарушения концентрации внимания и памяти составляет 6,3 (ОШ=6,314, 95 % ДИ=1,562; 29,600 $p = 0,023$), ОР — 4,2 (ОР=4,170, 95 % ДИ=1,378; 16,960 $p = 0,025$). Вакцинация от НКВИ снижает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов, перенесших НКВИ, и соответственно длительного постковидного синдрома, на 92,5% (ОШ=0,075, 95 % ДИ=0,021; 0,254 $p = 0,013$), ОР — на 82,8% (ОР=0,172, 95 % ДИ=0,070; 0,391 $p = 0,005$).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что в первой подгруппе пациентов регистрируется более низкая концентрация тромбоцитов ($p = 0,040$) в диапазоне нормальных значений, более высокий процент лимфоцитов ($p = 0,029$) и более высокая концентрация D-димера ($p = 0,048$). Для всех показателей (в общем анализе крови: лейкоциты; СОЭ; d биохимическом анализе крови: СРП, глюкоза плазмы натощак, HbA1c, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевая кислота, калий, Натрий, Мочевина, NT-proBNP) между подгруппами не были получены статистически значимые взаимосвязи с уровнем TIMP1.

При проведении ЭхоКГ статистически значимые различия между подгруппами были получены только по показателю TAPSE, однако корреляции между этим параметром и уровнем TIMP1 получено не было.

Проведена оценка фильтрационной функции почек по подгруппам обследуемых. Уровень цистатина С статистически значимо был выше в первой подгруппе пациентов, чем во второй (в первой группе 0,84 [0,71;0,99], во второй подгруппе 0,72 [0,58;0,89], $p = 0,025$). Группы были не различимы по значению рСКФ по креатинину, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (по креатинину) (первая группа 77,0[66,3;85,9], вторая группа

Таблица 2. Общеклиническая характеристика по подгруппам обследуемых с длительным постковидным синдромом (n=88)

Показатель	Первая подгруппа (135<T1MP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Вторая подгруппа (T1MP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Пол, абс., м/ж, абс. /%	17 (29,8)/ 40 (70,2)	13 (41,9)/ 18 (58,1)	0,566/ 0,729
Возраст, лет Me[LQ; UQ]	57,11±12,92	55,10±12,56	0,485
Курение, абс. /%	9/15,8	8/25,8	0,516
ОТ, см, Me[LQ; UQ]	88 [70,0;105,0]	67 [67,0;95,0]	0,034
ИМТ> 30 кг/м ² , абс. /%	6/10,5	11/35,5	0,045
ИМТ, кг/м ²	27,2±6,10	29,02±5,21	0,123
ГБ, абс. /%	26/45,6	8/25,8	0,305
Стенокардия, абс. /%	8/14,0	1/3,2	0,219
ОКС в анамнезе, абс. /%	5/8,8	0/0,0	0,497
ЧКВ/КШ в анамнезе, абс. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Стабильная ХСН, абс. /%	7/12,3	1/3,2	0,307
ФП, абс. /%	5/8,8	1/3,2	0,587
ЖНР, абс. /%	11/19,3	6/19,4	0,997
Инсульт/ТИА, абс. /%	2/3,5	0/0,0	0,729
СД 2-го типа, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
БА, абс. /%	9/15,8	0/0,0	0,075
ХОБЛ, абс. /%	2/3,5	0/0,0	0,776
ИАПФ/АРА/АРНИ, абс. /%	22/38,6	12/38,7	0,838
Антагонисты альдо-стерона, абс. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Бета-адреноблокаторы, абс. /%	17/29,8	5/16,1	0,388
Тиазидные/тиазидоподобные/петлевые диуретики, абс. /%	8/14,0	2/6,5	0,540
АК, абс. /%	11/19,3	7/22,6	0,931
Статины, абс. /%	11/19,3	5/16,1	0,938
Антиагреганты/анти-коагулянты, абс. /%	12/21,1	3/9,7	0,291
Сахароснижающие препараты, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,154
Ингаляционные ГК, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,154

Сокращения: T1MP1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину, АРНИ — антагонисты рецепторов к ангиотензину II и неприлизина ингибиторы, АК — антагонисты кальция, ГК — глюкокортикоиды

Table 2. General clinical characteristics by subgroups of patients with long-term post-COVID syndrome (n=88)

Indicator	First subgroup (135<T1MP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Second subgroup (T1MP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Sex, abs, m/w, abs. /%	17 (29,8)/ 40 (70,2)	13 (41,9)/ 18 (58,1)	0,566/ 0,729
Age, years Me[LQ; UQ]	57,11±12,92	55,10±12,56	0,485
Smoking, abs. /%	9/15,8	8/25,8	0,516
Body circumference, sm Me[LQ; UQ]	88 [70,0;105,0]	67 [67,0;95,0]	0,034
BMI > 30 kg/m ² , abs. /%	6/10,5	11/35,5	0,045
BMI, kg/m ²	27,2±6,10	29,02±5,21	0,123
AH, abs. /%	26/45,6	8/25,8	0,305
Angina pectoris, abs. /%	8/14,0	1/3,2	0,219
ACS history, abs. /%	5/8,8	0/0,0	0,497
PCI/CB history, abs. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Stable CHF, abs. /%	7/12,3	1/3,2	0,307
FP, abs. /%	5/8,8	1/3,2	0,587
VRD, abs. /%	11/19,3	6/19,4	0,997
Stroke/TIA, abs. /%	2/3,5	0/0,0	0,729
type 2 DM, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
BA, abs. /%	9/15,8	0/0,0	0,075
COPD, abs. /%	2/3,5	0/0,0	0,776
iACE/ARA/ARNI, abs. /%	22/38,6	12/38,7	0,838
Aldosterone antagonists, abs. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Beta-adrenoblockers, abs. /%	17/29,8	5/16,1	0,388
Thiazides / thiazide-like/loop diuretics, abs. /%	8/14,0	2/6,5	0,540
AC, abs. /%	11/19,3	7/22,6	0,931
Statins, abs. /%	11/19,3	5/16,1	0,938
Antiagregants/anti-coagulants, abs. /%	12/21,1	3/9,7	0,291
Sugar-reducing medications, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,154
Inhalation HCs, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,154

Abbreviations: T1MP1 — Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases, BMI — body mass index, AH — arterial hypertension, ACS — acute coronary syndrome, PCI — percutaneous coronary intervention, CB — coronary bypass, CHF — chronic heart failure, FP — atrial fibrillation, VRD — ventricular rhythm disturbances, TIA — transient ischemic attack, DM — diabetes, BA — bronchial asthma, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, iACE — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARA — angiotensin receptor antagonists, ARNI — angiotensin II receptor antagonists and neprilysin inhibitors, AC — calcium antagonists, HCs — glucocorticoids

85,0[72,3;92,8], p= 0,533), а также по рСКФ рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (по цистатину С) (первая группа 71,0[56,5;88,75], вторая группа 78,0[67,0;88,0], p= 0,329).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить прямую средней силы взаимосвязь между уровнем T1MP1 и концентрацией цистатина С в крови (r=0,297, p=0,025). Путем построения ROC кривой для

всех значений концентрации цистатина С была получена точка отсечения ≥0,736 мг/л, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 71,0 % (AUC=0,633, p=0,034) (рис. 2).

Таблица 3. Варианты течения НКВИ и длительного постковидного синдрома по подгруппам обследуемых (n = 88)

Показатель	Первая подгруппа (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
НКВИ без госпитализации, абс. /%	33/57,9	12/38,7	0,422
НКВИ+пневмония, абс. /%	32/56,1	5/16,1	0,776
НКВИ+пневмония+госпитализация, абс. /%	24/42,1	19/61,3	0,424
НКВИ+пневмония+ПИТ, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
НКВИ+другие госпитальные осложнения, абс. /%	1/1,7	0/0,0	0,749
Вакцинация от НКВИ, абс. /%	6/10,5	19/61,3	<0,001
«Long Covid» (слабость), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (общее недомогание), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (усталость), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (нарушение концентрации внимания и памяти), абс. /%	23/40,4	3/9,7	0,038
«Long Covid» (одышка), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,003
«Long Covid» (снижение качества жизни), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
Фиброз легких по КТ, % Me[LQ; UQ]	41,0 [10,0;64,0]	19,0 [10,0,0;30,0]	0,076

Сокращения: TIMP — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПИТ — палата интенсивной терапии, КТ — компьютерная томография

Table 3. Variants of the course of Covid-19 and long-term post-COVID syndrome by subgroups of patients (n = 88)

Indicator	First subgroup (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Second subgroup (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Covid-19 without hospitalization, abs. /%	33/57,9	12/38,7	0,422
Covid-19 + pneumonia, abs. /%	32/56,1	5/16,1	0,776
Covid-19 + pneumonia + hospitalization, abs. /%	24/42,1	19/61,3	0,424
Covid-19 + pneumonia+PIT, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
Covid-19 + other hospital complications, abs. /%	1/1,7	0/0,0	0,749
Vaccination from Covid-19, abs. /%	6/10,5	19/61,3	<0,001
«Long Covid» (weakness), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (general malaise), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (fatigue), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (impaired concentration and memory), abs. /%	23/40,4	3/9,7	0,038
«Long Covid» (dyspnea), abs. /% abs	32/56,1	6/19,4	0,003
«Long Covid» (reduced quality of life), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
Pulmonary fibrosis by CT, % Me[LQ; UQ]	41,0 [10,0;64,0]	19,0 [10,0,0;30,0]	0,076

Abbreviations: TIMP — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), Covid-19 — new coronavirus infection, PIT — intensive care room, CT- computed tomography

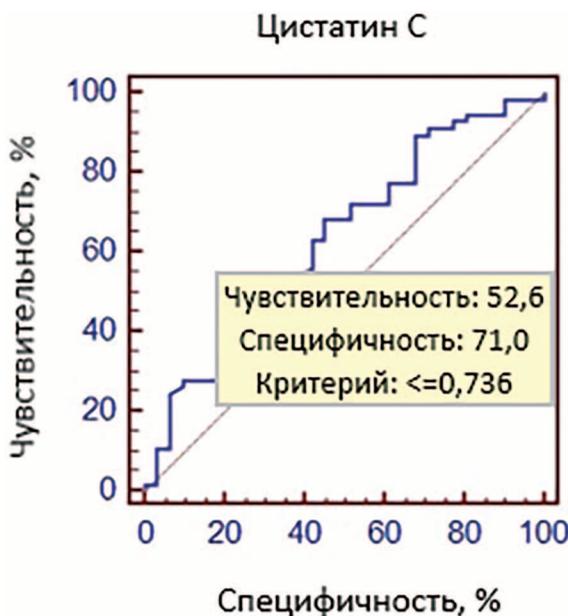


Рисунок 2. ROC-кривая для цистатина C>0,736 мг/л у пациентов с длительным постковидным синдромом, как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

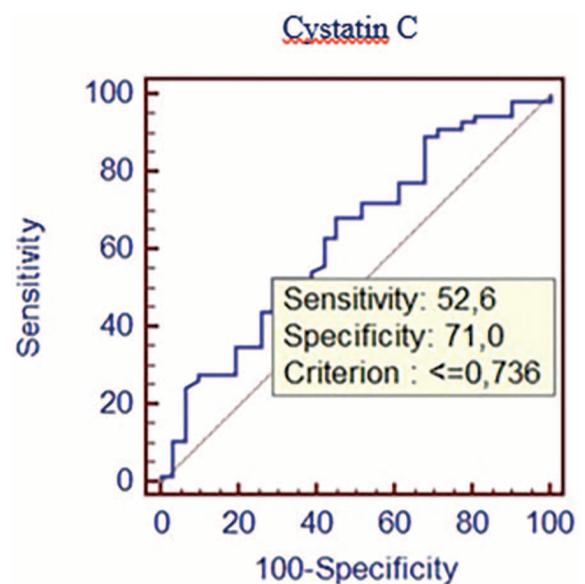


Figure 2. ROC curve for cystatin C>0.736 mg/l in patients with long-term post-COVID syndrome as a risk factor of the development of a collagenolytic pattern against the background of predominant fibrosis processes

Цистатин С $\geq 0,74$ мг/л увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,2 раза (ОШ=3,245, 95 % ДИ=2,317; 7,343, $p=0,019$), ОР — в 2,0 раза (ОР=2,045, 95 % ДИ=1,501; 13,412, $p=0,03$).

Анализ показателей объемной сфигмоплетизмографии продемонстрировал более высокую PWVcf ($p=0,044$) и индекс CAVI1 ($p=0,037$) у пациентов в первой подгруппе (13,40[10,35;15,7]), по сравнению со второй (12,3[10,23;13,7]).

Корреляционный анализ продемонстрировал обратную средней силы взаимосвязь между уровнем

TIMP1 и PWVcf ($r=-0,355$, $p=0,027$). Путем построения ROC кривой для всех значений PWVcf была получена точка отсечения $\geq 11,6$ м/с, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 46,9 % и специфичностью 85,2 % (AUC=0,640, $p=0,027$) (рис. 3).

Также выявлена обратная средней силы взаимосвязь между индексом CAVI1 и уровнем TIMP1 ($r=-0,360$, $p=0,03$). Путем построения ROC кривой для всех значений индекса CAVI1 была получена точка отсечения $\geq 7,1$, что позволяет рассматривать данный показатель

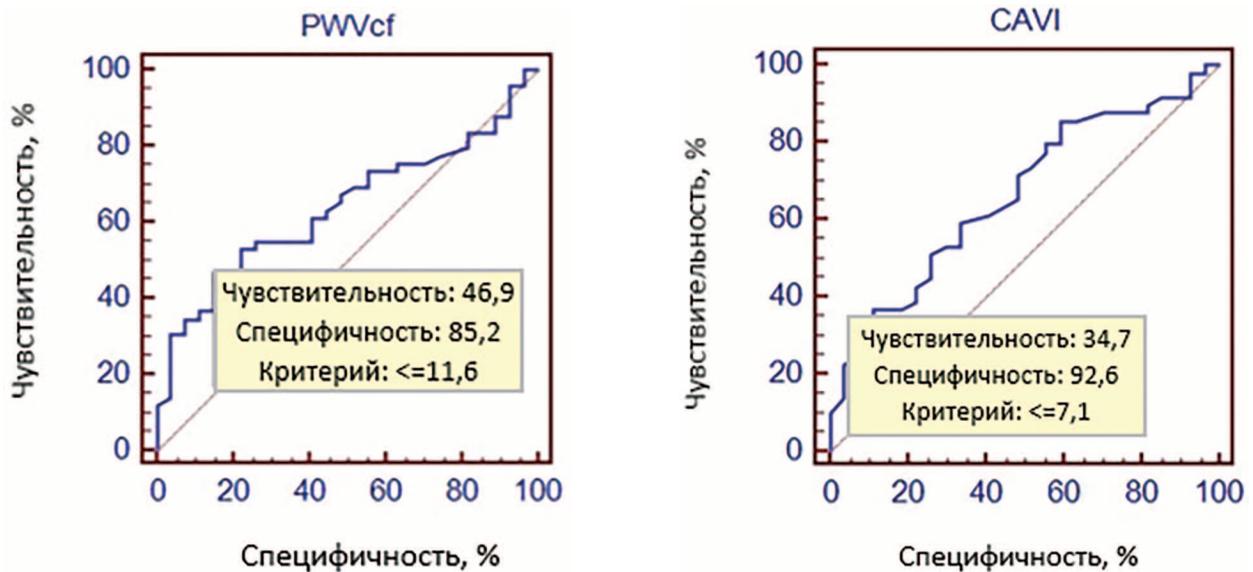


Рисунок 3. ROC-кривые для скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf) $\geq 11,6$ м/с и среднего сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) $\geq 7,1$ у пациентов с длительным постковидным синдромом, как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

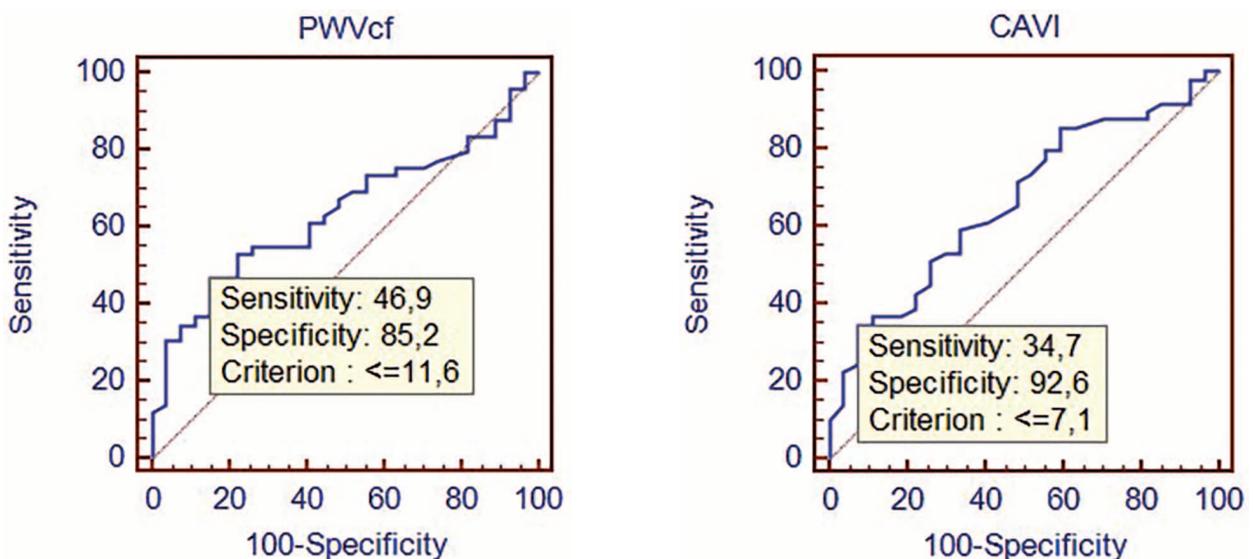


Figure 3. ROC curves for pulse wave velocity (PWVcf) ≥ 11.6 m/s and cardio-ankle vascular index (CAVI1) ≥ 7.1 in patients with long-term post-COVID syndrome as risk factors of the development of a collagenolytic pattern against the background of predominant fibrosis processes

как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 34,7% и специфичностью 92,6% (AUC=0,667, $p=0,009$) (рис. 3).

PWVcf $\geq 11,6$ м/с увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,5 раза (ОШ=3,543, 95% ДИ=2,589; 11,203 $p=0,04$), ОР — в 2,4 раза (ОР=2,411, 95% ДИ=1,827; 9,673 $p=0,001$). Индекс САVI $\geq 7,1$ увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,0 раза (ОШ=3,002, 95% ДИ=2,267; 8,406 $p=0,02$), ОР — в 2,1 раза (ОР=2,146, 95% ДИ=1,622; 10,157 $p=0,04$).

Произведен анализ показателей феррокинетики, биомаркеров апоптоза и воспаления у пациентов с длительным постковидным синдромом в таблице 4.

Методом корреляционного анализа выявлена обратная средней силы взаимосвязь между уровнем TIMP1 и концентрацией ферритина ($r=-0,280$, $p=0,01$). Путем построения ROC кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения $>77,76$ нг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 33,3% и специфичностью 99,0% (AUC=0,707, $p=0,002$) (рис. 4).

Также выявлена обратная средней силы взаимосвязь между альфа-ФНО и уровнем TIMP1 ($r=-0,325$, $p=0,008$). Путем построения ROC кривой для всех значений альфа-ФНО была получена точка отсечения $\geq 0,374$ пг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 93,0% и специфичностью 38,7% (AUC=0,652, $p=0,005$) (рис. 4).

Ферритин $\geq 77,76$ нг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 1,9 раза (ОШ=1,904, 95% ДИ=1,438; 8,659 $p=0,015$), ОР — в 1,5 раза (ОР=1,504, 95% ДИ=1,256; 7,238 $p=0,023$). Альфа-ФНО $>0,374$ пг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,5 раза (ОШ=3,518, 95% ДИ=1,922; 5,361 $p=0,038$), ОР — в 2,3 раза (ОР=2,344, 95% ДИ=1,482; 11,006 $p=0,02$).

Наши данные о формировании коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом согласуются с результатами исследования Zingaropoli M.A., et al. (2023), в котором было показано, что у пациентов с COVID19-пневмонией через 3 месяца после выписки происходит снижение уровней TIMP-1 в плазме ($p < 0,0001$), в то время как

Таблица 4. Показатели феррокинетики и биомаркеров по группам обследуемых с длительным постковидным синдромом ($n=88$)

Показатель Me[LQ; UQ]	Первая подгруппа (135 < TIMP1 \leq 410 пг/мл, $n = 57$)	Вторая подгруппа (TIMP1 > 410 пг/мл, $n = 31$)	P
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,0[13,8;20,1]	19,0[13,42;24,47]	0,884
ОЖСС, мкмоль/л	58,0[47,47;71,97]	52,0[44,72;58,57]	0,033
Ферритин, нг/мл	416,0[66,0;675,0]	240,0[75,0;347,0]	0,005
КНТЖ, %	30,8[19,2;56,1]	36,8[21,4;59,6]	<0,001
Трансферрин, мг/мл	3,04[2,06;4,26]	3,08[1,99;3,30]	0,726
Альфа-ФНО, пг/мл	4,9 [0,00;6,35]	0,16 [0,00;1,00]	0,002
Интерлейкин-6, пг/мл	2,04[1,18;3,83]	2,00[0,76;4,06]	0,826

Сокращения: TIMP1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферина железом, альфа-ФНО — фактор некроза опухоли альфа.

Table 4. Ferrokinetics and biomarker indicators for groups of patients with long-term post-COVID syndrome ($n=88$)

Indicator Me[LQ; UQ]	First subgroup (135 < TIMP1 \leq 410 пг/мл, $n = 57$)	Second subgroup (TIMP1 > 410 пг/мл, $n = 31$)	P
Serum iron, $\mu\text{mol/L}$	19,0[13,8;20,1]	19,0[13,42;24,47]	0,884
OJSS, $\mu\text{mol/L}$	58,0[47,47;71,97]	52,0[44,72;58,57]	0,033
Ferritin, ng/mL	416,0[66,0;675,0]	240,0[75,0;347,0]	0,005
CNTJ, %	30,8[19,2;56,1]	36,8[21,4;59,6]	<0,001
Transferrin, mg/mL	3,04[2,06;4,26]	3,08[1,99;3,30]	0,726
Alpha-FNO, pg/mL	4,9 [0,00;6,35]	0,16 [0,00;1,00]	0,002
Interleukin-6, pg/mL	2,04[1,18;3,83]	2,00[0,76;4,06]	0,826

Abbreviations: TIMP1 — Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases 1, OJSS — total iron-binding capacity of serum, CNTJ — iron saturation factor of transferrin, Alpha-FNO — tumor necrosis factor alpha

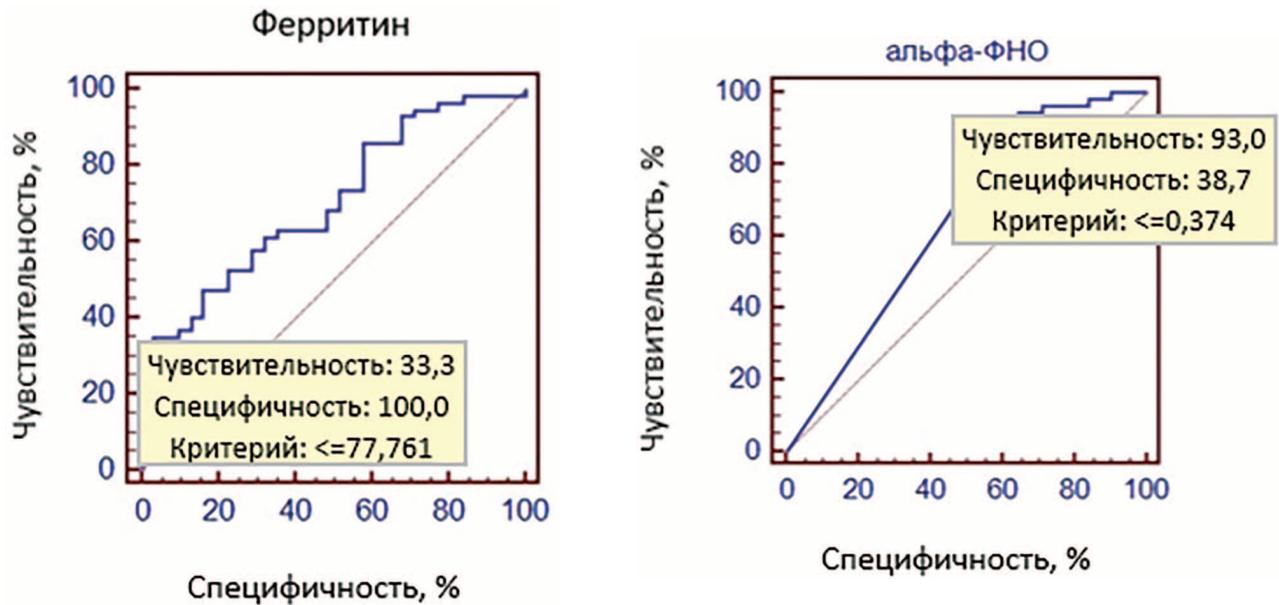


Рисунок 4. ROC-кривые для ферритина $\geq 77,76$ нг/мл и фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО) $> 0,374$ нг/мл у пациентов с длительным постковидным синдромом, как факторы риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

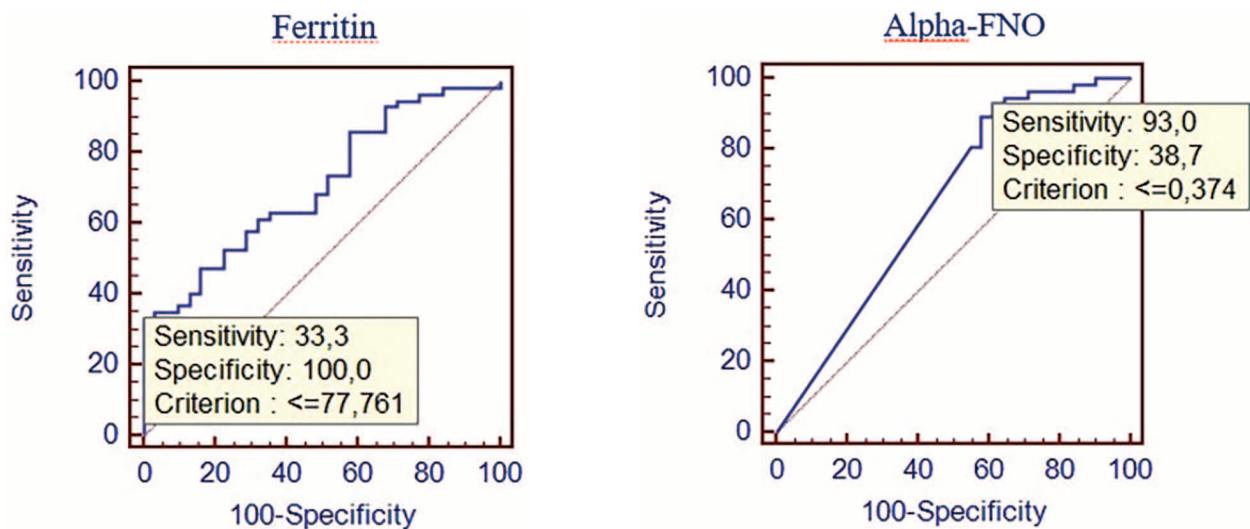


Figure 4. ROC curves for ferritin > 77.76 ng/ml and tumor necrosis factor alpha (alpha -FNO) > 0.374 pg/ml in patients with prolonged post-COVID syndrome as risk factors of collagenolytic pattern development against the background of predominant fibrotic processes

наблюдается увеличение уровней MMP-9 в плазме ($p=0,0088$) [6]. Более того, авторы нашли положительную корреляцию между уровнями TIMP-1 в плазме и оценкой КТ грудной клетки ($\rho = 0,2302$, $p = 0,0160$), что подчеркивает его потенциальное использование в качестве биомаркера фиброзной нагрузки. Исследователи делают вывод, что увеличение уровня MMP-9 и снижение уровня TIMP-1 в плазме свидетельствует о том, что воспаление и фиброз через 3 месяца после НКВИ все еще продолжаются.

Доказательством продолжающегося воспаления в нашем исследовании у пациентов с длительным COVID и особым состоянием системы коллагенолиза яви-

лось определение факторного значения альфа-ФНО. Schultheiß С. с соавт. (2022), обнаружив у 67,8% среди 333 пациентов длительный COVID через 8 месяцев после НКВИ, определили ряд воспалительных маркеров и сделали вывод, что «Long Covid» связан не с аутоантителами, а с повышенными уровнями IL-1 β , IL-6 и альфа-ФНО в плазме крови [10]. Авторы предполагают индуцирование этих цитокинов в провоспалительных макрофагах легких COVID-19, создавая самоподдерживающуюся обратную связь.

В другом исследовании были получены данные, которые не согласуются с нашими результатами о наличии коллагенолитического паттерна на фоне

преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом [11]. По сравнению со здоровыми лицами было выявлено значительное снижение MMP-10 и TIMP-1 в обеих группах пациентов с остеоартритом коленного сустава и через 9 месяцев после COVID-19. Мы предполагаем, что снижение MMP, а не их увеличение, связано с патогенетической иммуносупрессивной терапией остеоартрита.

В нашей работе цистатин С явился фактором риска трансформации системы коллагенолиза, которая отражает сохраняющееся воспаление при длительном постковидном синдроме. Эти данные согласуются с результатами исследования Medori M.C. et al. (2023), в котором проводилось протеомное профилирование сыворотки с помощью масс-спектрометрии у пациентов с «Long Covid» [12]. Многомерный анализ ROC выявил панель биомаркеров, состоящую из 11 белков, в которой также был представлен цистатин С. Авторы делают вывод, что найденные биомаркеры связаны с воспалительными процессами, подтверждая литературные доказательства того, что у пациентов с длительным COVID развивается воспалительное состояние, которое субклинически повреждает многие ткани, в том числе клубочки почек. Целесообразны уточнения, учитывая, что использование цистатина С в качестве биомаркера для расчета СКФ ограничено наличием хронического воспаления (согласно отечественным и рекомендациям KDIGO 2024).

В нашем исследовании факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования, связанного с продолжающимися воспалительными процессами, у пациентов с длительным постковидным синдромом стали показатели артериальной жесткости: PWVcf и CAVI. Известно, что сосудистая физиология остается нарушенной, по крайней мере, через 12 месяцев после заражения SARS-CoV-2, даже у здоровых взрослых [13, 14]. В одном из последних наблюдательных исследований были подтверждены доказательства положительной линейной корреляции между уровнем С-реактивного белка и повышенной артериальной жесткостью [15].

Результаты показывают, что Long COVID-19 связан с рядом устойчивых гематологических изменений, включая изменения в эритроцитах, анемию, лимфопению и повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как ферритин, D-димер и IL-6 [16, 17]. Эти изменения могут способствовать лучшему пониманию патофизиологии Long COVID-19 и связанных с ним симптомов [18]. В нашем исследовании повышение уровня ферритина, наблюдаемое у пациентов с длительным COVID-19, взаимосвязано со снижением TIMP1 в диапазоне повышенных значений, что отражает поддержание воспалительных процессов на более высоком уровне, и потенциально может сыграть роль в стойкости и прогрессии «Long COVID-19».

Таким образом, установлено, что факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом

стали увеличение цистатина С, PWVcf, индекса CAVI, ферритин и альфа-ФНО.

Выводы

У пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом состояние системы коллагенолиза характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования в сравнении с бессимптомными пациентами, перенесшими НКВИ 12 недель назад и более, который может быть рассмотрен как патогенетический механизм формирования «Long Covid». При наличии такой трансформации системы коллагенолиза у пациентов, перенесших НКВИ, ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивается в 7,4 раза, ОР — в 3,2 раза в любых вариантах течения. Факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом стали увеличение цистатина С >0,736 мг/л, PWVcf $\geq 11,6$ м/с, индекса CAVI $\geq 7,1$, ферритина >77,76 нг/мл и альфа-ФНО >0,374.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Масалкина О.В.: проведение исследования, подготовка, создание и презентация рукописи, в частности написание первоначального проекта

Полянская Е.А.: проверка общей воспроизводимости результатов критический обзор и редактирование.

Козиолова Н.А.: концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство;

Чернявина А.И.: методология, валидация, исследование, создание черновика;

Author Contribution:

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

Masalkina O.V.: Conducting research, preparing, creating and presenting the manuscript, particularly writing the initial draft.

Polyanskaya E.A.: checking the overall reproducibility of the results critical review and editing.

Koziolova N.A.: conceptualization, formal Analysis, writing—review and editing, supervision;

Chernyavina A.I.: methodology, validation, investigation, writing—original draft

Список литературы/ References:

1. da Silva R, Vallinoto ACR, Dos Santos EJM. The Silent Syndrome of Long COVID and Gaps in Scientific Knowledge. A Narrative Review. *Viruses*. 2024; 16(8): 1256. DOI: 10.3390/v16081256.
2. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024 Jan 19; 383(6680): eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942.
3. Цыганкова А.Э., Герасимов А.Н., Малов В.А. и др. Эпидемиология, течение и прогностические признаки длительной COVID-инфекции (лонг-ковида): научный обзор.

- Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024; 29:1. 64-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID610995>.
- Tsygankova A.E., Gerasimov A.N., Malov V.A. et al. Epidemiology, course and predictors of long-term COVID infection (long-COVID): A review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024; 29 (1): 64-73. [in Russian]. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID610995>.
4. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53(10): 737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
 5. Kempuraj D, Tsiloni I, Aenlle KK et al. Long COVID elevated MMP-9 and release from microglia by SARS-CoV-2 Spike protein. *Transl Neurosci*. 2024; 15 (1):20220352. DOI: 10.1515/tnsci-2022-0352.
 6. Zingaropoli MA, Latronico T, Pasculli P et al. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (TIMP-1) and Pulmonary Involvement in COVID-19 Pneumonia. *Biomolecules*. 2023; 13 (7): 1040. DOI: 10.3390/biom13071040.
 7. World Health Organization ICD-10 Version 2019. [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U09.9>. (date of the application: 27 June 2023)
 8. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* 2021;25(5):10-82. [in Russian]. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
 9. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. «Статистические методы в медицине». 2021; 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6
Мамаев А.Н., Kudlay D.A. «Statistical methods in medicine». 2021; 136 p.
 10. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022; 3(6): 100663. DOI: 10.1016/j.xcrn.2022.100663.
 11. Тухаров Ю., Креницкая Д., Халенова Т. и др. Уровни ММП и ТИМП-1 в плазме у пациентов с остеоартритом после выздоровления от COVID-19. Последние клинические испытания. 2023; 18(2): 123-128. DOI: 10.2174/1574887118666230131141608.
Tuharov Y., Krenytska D., Halenova T. et al. Plasma Levels of MMPs and TIMP-1 in Patients with Osteoarthritis After Recovery from COVID-19. *Rev Recent Clin Trials*. 2023; 18(2): 123-128. DOI: 10.2174/1574887118666230131141608.
 12. Medori MC, Dhuli K, Tezzele S et al. Serum proteomic profiling reveals potential inflammatory biomarkers in long-COVID patients: a comparative analysis with healthy controls. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27 (6 Suppl): 1-12. DOI: 10.26355/eurrev_202312_34684.
 13. Zota IM, Stătescu C, Sascău RA et al. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness-A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022; 12(6): 781. DOI: 10.3390/life12060781.
 14. Podrug M, Koren P, Dražić Maras E et al. Long-Term Adverse Effects of Mild COVID-19 Disease on Arterial Stiffness, and Systemic and Central Hemodynamics: A Pre-Post Study. *J Clin Med*. 2023; 12(6): 2123. DOI: 10.3390/jcm12062123.
 15. Li J, Ye P, Peng X, Xiang G. The roles of lipids and inflammation in the association between the triglyceride-glucose index and arterial stiffness: evidence from two large population-based surveys. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1): 190. DOI: 10.1186/s12944-024-02183-0.
 16. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol*. 2023; 14: 1203472. DOI: 10.3389/fphys.2023.1203472.
 17. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2(2): 6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(2): 6-15. [In Russian]. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
 18. Yamamoto Y, Otsuka Y, Tokumasu K et al. Utility of Serum Ferritin for Predicting Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Long COVID. *J Clin Med*. 2023; 12(14): 4737. DOI: 10.3390/jcm12144737.

Информация об авторах

Масалкина Ольга Владимировна  — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: omasalkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Чернявина Анна Ивановна — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: anna_chernyavina@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Козиолова Наталья Андреевна — д.м.н., зав. каф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: nakoziolova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Полянская Елена Александровна — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

Author information

Olga V. Masalkina  — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics No. 2 of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: omasalkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Anna I. Chernyavina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics No. 2 of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: anna_chernyavina@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Natalya A. Koziołova — MD, Head of the dep., professor of the department of propaedeutics of internal diseases № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: nakoziolova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Elena A. Polyanskaya — MD, PhD, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

 — Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-296-302

УДК 616.89-008.441.13-06:[616.153:543.635.353]-055.1(571.14-22)

EDN: NYWZYZ



**В.С. Шрамко, Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова,
Л.В. Щербакова, Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

**V.S. Shramko, E.M. Stakhneva, E.V. Kashtanova,
L.V. Shcherbakova, Ya.V. Polonskaya, Yu.I. Ragino**

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

Changes In the Composition of Unsaturated Fatty Acids in The Blood Plasma In Men Living in Rural Areas of the Novosibirsk Region, Depending on Alcohol Consumption

Резюме

Цель исследования — изучить различия в содержании ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) в плазме крови у мужчин, проживающих в сельских районах Новосибирской области, в зависимости от их алкогольного статуса. **Материалы и методы:** в рамках одномоментного эпидемиологического исследования по Новосибирской области были обследованы жители сельских районов (мужчины) в возрасте $60,04 \pm 10,55$ (от 35 до 74 лет). Алкогольный статус участников определяли с помощью анкетирования. Количество разных алкогольных напитков было пересчитано в дозы чистого алкоголя. Все участники исследования были разделены на три группы по употреблению доз алкоголя в неделю: 1 группа — малое потребление алкоголя (МП); 2 группа — умеренное потребление алкоголя (УП); 3 группа — высокое потребление алкоголя (ВП). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в плазме крови определяли уровни омега-3, -6 и -9 ННЖК. **Результаты.** Установлено, что в группе мужчин с ВП алкоголя более высокие уровни альфа-линоленовой омега-3 ($p=0,041$) и дигомо-гамма-линоленовой ($p=0,002$), докозатетраеновой ($p=0,017$), докозапентаеновой ($p=0,023$) омега-6 ННЖК в крови, по сравнению с группой мужчин с МП алкоголя. **Выводы.** Получены статистически значимые различия концентраций в крови альфа-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой, докозатетраеновой, докозапентаеновой ненасыщенных жирных кислот у мужчин 35-74 лет, проживающих в сельских районах Новосибирской области, в зависимости от употребления алкоголя.

Ключевые слова: жирные кислоты, кровь, алкоголь, факторы риска

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69, от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие

Статья получена 10.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 11.02.2025 г.

Принята к публикации 03.05.2025 г.

Для цитирования: Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В. и др. ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 296-302. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-296-302. EDN: NYWZYZ

Abstract

The aim of the study was to investigate differences in the content of unsaturated fatty acids (UFA) in blood plasma in men living of rural areas of the Novosibirsk region, depending on their alcohol status. **Materials and methods:** as part of a single-stage epidemiological study in the Novosibirsk region, rural residents (men) aged 60.04±10.55 (from 35 to 74 years) were examined. The alcohol status of the participants was determined by means of a questionnaire. The number of different alcoholic beverages was recalculated in doses of pure alcohol. All study participants were divided into three groups based on alcohol consumption per week: group 1 — low alcohol consumption (LC); group 2 — moderate alcohol consumption (MC); group 3 — high alcohol consumption (HC). The levels of omega-3, -6, and -9 UFA in blood plasma were determined by high-performance liquid chromatography. **Results:** It was found that the group of men with HC had higher concentrations of omega-3 alpha-linolenic acid ($p=0,041$) and omega-6 digomo-gamma-linolenic ($p=0,002$), docosatetraenoic ($p=0,017$), docosapentaenoic ($p=0,023$) UFA in blood, compared with group of men with LC. **Conclusions:** In the study, we found statistically significant differences in blood concentrations of alpha-linolenic acid, digomo-gamma-linolenic acid, docosatetraenoic acid, and docosapentaenoic acid unsaturated fatty acids were obtained in men aged 35-74 years living in rural areas of the Novosibirsk region, depending on alcohol consumption.

Key words: *fatty acids, blood, alcohol, risk factors*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWNR-2024-0004

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology — branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 69, dated September 29, 2020). Each participant signed an informed consent

Article received on 10.01.2025

Reviewer approved 11.02.2025

Accepted for publication on 03.05.2025

For citation: Shramko V.S., Stakhneva E.M., Kashtanova E.V. et al. Changes In the Composition of Unsaturated Fatty Acids in The Blood Plasma In Men Living in Rural Areas of the Novosibirsk Region, Depending on Alcohol Consumption. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 296-302. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-296-302. EDN: NYWZYZ

ИБС — ишемической болезни сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ЖК — жирные кислоты, ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты, АЛА — альфа-линоленовая жирная кислота, ЕРА — эйкозапентаеновая жирная кислота, ДНА — докозагексаеновая жирная кислота, LA — линолевая жирная кислота, GLA — гамма-линоленовая жирная кислота, DHGLA — дигомо-гамма-линоленовая жирная кислота, AA — арахидоновая жирная кислота, DTA — докозатетраеновая жирная кислота, DPA — докозапентаеновая жирная кислота, GEX — гексадециеновая жирная кислота, OL — олеиновая жирная кислота, MID — мидовая жирная кислота, SEL — селажолиевая жирная кислота

Введение

Ежегодно в мире в результате злоупотребления алкоголем умирают 3 миллиона человек, что составляет 5,3% от всех случаев. Доля случаев смерти среди мужчин составляет 7,7%, а среди женщин — 2,6% от всех смертельных случаев, связанных с алкоголем. Смертность, связанная с алкоголем, среди людей в возрасте от 20 до 39 лет составляет примерно 13,5% [1].

Чрезмерное употребление алкоголя и проблемное пьянство связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Но зависимость дозореакция между количеством потребляемого алкоголя и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) значительно различается у регулярно и нерегулярно употребляющих [2]. Количественное увеличение потребляемой среднесуточной дозы этанола имеет положительную взаимосвязь с риском артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, в том числе, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), курением, низкой физической активностью [3]. Однако, исследования, оценивающие связь упо-

требления алкоголя и риск развития ССЗ, показывают противоречивые результаты [4, 5]. Сочетание различных эффектов приводит к U-образной или J-образной дозозависимой связи между алкоголем и ИБС [2, 6, 7]. Для североамериканского и североамериканского населения характерно употребление пива и крепких спиртных напитков, в основном по выходным, а эпизодическое употребление крепких спиртных напитков типично для восточноевропейской популяции [8].

Изучению жирных кислот (ЖК), в том числе ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), уделяется все большее внимание, с особым акцентом на количество и тип потребляемых кислот. Однако ЖК имеют различные физиологические функции даже в пределах одного класса [9]. Активно обсуждаются ассоциации омега-3 ННЖК с употреблением алкоголя [10]. В ряде исследований установлено, что прогностическое значение при ССЗ имеют снижение концентрации в крови омега-3 (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) и повышение концентрации омега-6 (линолевая, гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая, арахидоновая,

докозатетраеновая, докозапентаеновая) ННЖК. Исследование соотношения омега-3/омега-6 ЖК свидетельствовало о преобладании в крови омега-6 ННЖК при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Но при купировании задержки жидкости у пациентов, это соотношение изменялось с ростом уровня омега-3 ННЖК [11]. В исследовании LURIC обнаружены прямые ассоциации содержания докозатетраеновой и докозапентаеновой омега-6 ННЖК с маркерами воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген и VCAM-1), а также связь с повышенным риском ССЗ [9].

Злоупотребление алкоголем является установленным фактором риска развития ССЗ [1-3]. По сравнению с людьми, не употребляющими алкоголь, злоупотребление алкоголем ассоциировано с высоким риском гиперхолестеринемии (ОШ 1,76; ДИ: 1,12-2,75), гипертриглицеридемии (ОШ 2,69; ДИ: 1,52-4,77), избыточной массы тела (ОШ 1,68; ДИ: 1,04-2,71), курения (ОШ 2,24; ДИ: 1,48-3,41). Увеличение среднедневной дозы этанола положительно связано с риском артериальной гипертензии (ОШ 1,04; ДИ: 1,11-2,75) [3].

Целью нашего исследования было изучение различий в содержании омега-3, омега-6 и омега-9 ННЖК в плазме крови у мужчин, проживающих в сельских районах Новосибирской области, в зависимости от их алкогольного статуса.

Материалы и методы

Обследование участников проходило в рамках одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в районах Новосибирской области» в 2022-2023 гг. В рамках данного исследования врачами Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) было обследовано 300 мужчин, жителей сельских районов Новосибирской области в возрасте $60,04 \pm 10,55$ (от 35 до 74 лет). Основные критерии включения: корректное заполнение анкеты, включая данные по употреблению алкоголя. Критерии исключения для всех участников: незаполненная анкета или незаполненные данные по алкоголю в анкете. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69, от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие.

Согласно ВОЗ, стандартная доза алкоголя — это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, равном 10 граммам чистого спирта (12,7 мл). Одна доза соответствует для пива (5%) — 250 мл, красного крепленого вина (18%) — 70 мл, сухого вина/шампанского (13%) — 100 мл, водки (40%) — 30 мл [1].

У всех обследуемых анализировался статус употребления алкоголя: количество употребления алкоголя (количество употребления алкоголя в день, в неделю, в месяц, в год, количество алкоголя за один прием); тип употребляемых спиртных напитков (пиво, сухое вино/шампанское, крепленое вино, домашние крепкие настойки, водка, коньяк и другие крепкие напитки). Оценивалось употребление алкоголя за 1 раз (короткий промежуток времени, например, за вечер): крепкие спиртные напитки ≥ 200 мл, крепленое вино ≥ 500 мл, сухое вино ≥ 700 мл, пиво ≥ 2 литра. Анкета для исследования разработана на основе анкеты-опросника проекта ЭССЕ-РФ [12].

Для анализа данных по алкоголю все анкетные данные были пересчитаны в дозах чистого спирта (разные алкогольные напитки) для каждого участника исследования. Дозы были суммированы, и участники исследования были разделены на три группы по употреблению доз алкоголя в неделю (Таблица 1). Группа 1 (малое потребление алкоголя (МП)) — < 8 доз для мужчин; группа 2 (умеренное потребление алкоголя (УП)) — ≥ 8 доз < 16 доз для мужчин; группа 3 (высокое потребление алкоголя (ВП)) — ≥ 16 доз для мужчин [1, 13]. Сформированные группы были сопоставимы по основным клинико-биохимическим характеристикам.

Всем участникам проводили исследование спектра ННЖК плазмы крови. Взятие крови осуществляли из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Лабораторная диагностика включала в себя определение в плазме крови следующих ЖК: альфа-линоленовая (С 18:3, омега-3, ALA), эйкозапентаеновая (С 20:5, омега-3, EPA), докозагексаеновая (С 22:6, омега-3, DHA), линолевая (С 18:2, омега-6, LA), гамма-линоленовая (С 18:3, омега-6, GLA), дигомо-гамма-линоленовая (С 20:3, омега-6, DHGLA), арахидоновая (С 20:4, омега-6, AA), докозатетраеновая (С 22:4, омега-6, DTA), докозапентаеновая (С 22:5, омега-6, DPA), гексадеценовая (С 16:1, омега-9, GEX), олеиновая (С 18:1, омега-9, OL), миновая (С 20:3, омега-9, MID), селажолиевая (С 24:1, омега-9, SEL) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровни показателей липидного профиля сыворотки крови, таких как, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛВП), триглицериды (ТГ), определяли на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием наборов «ДиаС/ДиаСis» (Германия). Расчёт значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS (версия 23.0) (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и процентилей [25%; 75%]. Для сравнения нескольких групп использовался непараметрический критерий Крускала-Уоллеса, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни. Для определения различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Наличие

взаимосвязей между ЖК и дозами алкоголя определяли с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена (r)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анкетирования обследуемых лиц были получены данные по пищевым привычкам, наличию / отсутствию хронических заболеваний (Таблица 1). Статистически значимых различий в диетиче-

ских предпочтениях, таких как употребление рыбы, мяса, морепродуктов, сливочного и растительного масла, овощей, фруктов, молочных продуктов, в группах участников получено не было. При исследовании липидного профиля сыворотки крови группы различались по уровню ОХС и ХС-ЛВП (Таблица 1).

Нами были выявлены статистически значимые различия между группами ВП (высокого потребления алкоголя) и МП (малого потребления алкоголя) для альфа-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой, докозатетраеновой и докозопентаеновой ЖК (Таблица 2).

Таблица 1. Клинико-биохимические характеристики участников исследования, Ме [25%;75%]
Table 1. Clinical and biochemical characteristics of the study participants, Me [25%; 75%]

Параметры	1 группа (МП) n=260	2 группа (УП) n=25	3 группа (ВП) n=15	p*
Возраст, лет	63,0 [55,0; 68,0]	56,0 [45,0; 62,0]	50,0 [42,0; 65,0]	0,001
ИМТ, кг/м ²	29,3 [26,2; 33,6]	29,4 [22,4; 33,8]	27,7 [22,7; 35,9]	0,692
САД, mmHg	146,5 [135,5; 164,5]	151,5 [134,0; 166,25]	148,0 [135,0; 165,0]	0,867
ДАД, mmHg	94,0 [86,5; 102,5]	100,0 [89,25; 113,5]	90,0 [85,0; 101,0]	0,108
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,3; 5,8]	5,7 [5,4; 6,2]	5,5 [4,5; 5,7]	0,022
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,0; 1,8]	1,4 [0,8; 2,1]	0,348
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,4 [1,1; 1,8]	1,2 [0,9; 1,7]	0,029
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,7]	3,5 [3,0; 4,0]	2,9 [2,7; 3,4]	0,124
Заболевания печени (включая НАЖБП), n (%)	13 (5%)	3 (12%)	1 (7%)	0,666
Язва желудка или 12-перстной кишки, n (%)	30 (11%)	3 (12%)	2 (13%)	0,737
Сердечно-сосудистые заболевания (включая ИБС, ИМ, ХСН), n (%)	99 (38%)	4 (16%)	3 (20%)	0,035

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, n (%) — количество респондентов (% от общего числа респондентов в группе).

* — критерий Крускала-Уоллеса при сравнении трех групп, критерий Пирсона при сравнении качественных признаков

Note: BMI — body mass index, NAFLD — a non-alcoholic fatty liver disease, SAD — systolic blood pressure, DAD — diastolic blood pressure, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol, n % — number of respondents in the group (% of the total number of respondents in the group).

* — Kruskal-Wallis criterion for comparing three groups, Pearson criterion for comparing qualitative characteristics

Таблица 2. Концентрация жирных кислот плазмы крови в группах в зависимости от статуса употребления алкоголя, Ме [25%; 75%]

Table 2. Concentration of plasma fatty acids in groups depending on the status of alcohol consumption, Me [25%; 75%]

ЖК, ммоль/мл	1 группа (МП) n=260	2 группа (УП) n=25	3 группа (ВП) n=15	p
Альфа-линоленовая, ALA	105,5 [80,0; 127,0]	96,0 [74,5; 127,0]	116,0 [103,0; 139,0]	0,041
Эйкозопентаеновая, EPA	55,0 [37,0; 71,0]	50,0 [33,5; 66,0]	63,0 [58,0; 79,0]	0,136
Докозагексаеновая, DHA	178,0 [131,7; 222,5]	159,0 [108,0; 206,5]	196,0 [155,0; 265,0]	0,090
Линоленовая, LA	3488,5 [3217,5; 3745,7]	3517,0 [3309,5; 3733,0]	3374,0 [3052,0; 3759,0]	0,224
Гамма-линоленовая, GLA	85,0 [64,0; 102,0]	97,0 [58,5; 111,5]	89,0 [74,0; 114,0]	0,261
Дигомо-гамма-линоленовая, DHGLA	199,5 [132,7; 269,0]	200,0 [120,0; 307,0]	282,0 [253,0; 324,0]	0,002
Арахидоновая, AA	1229,5 [1044,5; 1334,0]	1154,0 [922,0; 1310,5]	1279,47 [1233,0; 1342,0]	0,110
Докозатетраеновая, DTA	31,0 [26,0; 34,2]	29,0 [22,0; 36,5]	33,0 [31,0; 37,0]	0,017
Докозопентаеновая, DPA	34,0 [27,0; 44,0]	35,0 [25,5; 43,0]	42,0 [33,0; 50,0]	0,023
Гексадеценовая, GEX	70,0 [60,0; 80,0]	68,0 [62,0; 78,0]	78,0 [61,0; 84,0]	0,431
Олеиновая, OL	1993,5 [1544,2; 2462,0]	1677,0 [1237,5; 2457,0]	2130,0 [1761,0; 2676,0]	0,243
Мидовая, MID	24,0 [20,0; 28,0]	23,0 [18,5; 27,5]	23,0 [21,0; 29,0]	0,741
Селахолиевая, SEL	87,0 [74,0; 104,2]	91,0 [80,5; 108,0]	101,0 [80,0; 115,0]	0,157

Примечание: p — сравнение между 1 и 3 группами

Note: p — is a comparison between groups 1 and 3

Для определения наличия возможных взаимосвязей между ЖК и дозами алкоголя был выполнен корреляционный анализ. Были обнаружены взаимосвязи между: гамма-линоленовой ЖК ($r=0,293$; $p=0,006$), докозапентаеновой ЖК ($r=0,308$; $p=0,004$) и употреблением пива. Кроме того, обнаружена умеренная взаимосвязь между арахидоновой ЖК ($r=0,401$; $p=0,034$) и употреблением вина, а также, слабая связь между дигомо-гамма-линоленовой ЖК ($r=0,206$; $p=0,016$) и употреблением водки.

Обсуждение

Существуют исследования, изучающие возможные ассоциации между омега-3 ЖК и алкоголем [3, 13, 14]. В организме альфа-линоленовая ЖК является биохимической основой для образования длинноцепочечных омега-3 ННЖК. Уровни длинноцепочечных полиненасыщенных омега-3 ННЖК, включая эйкозапентаеновую и докозагексаеновую, связаны с чувствительностью к алкоголю в модельных системах позвоночных и беспозвоночных [15, 16]. Длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК снижают развитие острой функциональной толерантности к этанолу, т.е. омега-3 ННЖК, в частности, эйкозапентаеновая кислота, необходима для нормальной реакции на алкоголь [15, 16]. У людей острая толерантность к этанолу тесно связана со склонностью к злоупотреблению алкоголем. Было обнаружено, что три недели приема пищевых добавок с эйкозопентаеновой и докозогексаеновой ННЖК значительно снизили уровень стресса и кортизола у поддерживающихся от употребления алкоголя лиц, страдающих алкогольной зависимостью [17]. Влияние ЖК на реакцию на этанол также может быть обусловлена генетическими факторами. Существует значительный генетический вклад в вариативность уровня реакции на алкоголь у людей [15, 18]. Понимание генетических факторов важно для выявления восприимчивости к алкоголю и разработки эффективной терапии пациентов [15].

В нашем исследовании мы обнаружили статистически значимое увеличение содержания в крови альфа-линоленовой омега-3 ННЖК в группе с высоким потреблением алкоголя по сравнению с группой малого потребления алкоголя. Концентрации длинноцепочечных эйкозопентаеновой и докозогексаеновой омега-3 ННЖК также были выше в этой группе, но статистической значимости достигнуто не было.

Дигомо-гамма-линоленовая ННЖК является продуктом удлинения омега-6 гамма-линоленовой кислоты с помощью фермента дельта-6-десатуразы, которая, в свою очередь, является продуктом десатурации линолевой кислоты (18:2, омега-6) [19]. Известно, что алкоголь ингибирует ферменты дельта-6 и дельта-5-десатуразы, связанные с преобразованием омега-6 ННЖК. Алкоголь оказывает прямое влияние на состав клеточных мембран, увеличивая уровень омега-6 полиненасыщенных ЖК в мембранах, что увеличивает их текучесть, приводя к повреждению клеток. Этот патологический эффект может быть частично уменьшен изменением соотношения омега-6/омега-3 ЖК

путем добавления омега-3 ННЖК [19]. Кроме того, в исследовании CHS (исследование сердечно-сосудистого здоровья) дигомо-гамма-линоленовая ННЖК рекомендована в качестве потенциального биомаркера в развитии неблагоприятных событий, таких как инсульт [20].

Мы обнаружили увеличение концентрации в крови дигомо-гамма-линоленовой ЖК на 29% в группе с высоким потреблением алкоголя. Концентрации гамма-линоленовой и арахидоновой ЖК имели тенденцию к повышению в группе ВП, но статистической значимости достигнуто не было. Концентрации докозатетраеновой и докозапентаеновой омега-6 ННЖК, продуктов метаболизма арахидоновой ЖК, значительно различались в группах МП и ВП, $p=0,017$ и $p=0,023$ соответственно. Дизайн нашего исследования не позволяет предположить механизмы возникновения этих изменений.

Ограничение исследования

В исследовании участвовала небольшая выборка респондентов, неравномерное распределение респондентов по группам, а также, отсутствовала контрольная группа (непьющие люди). Также, при анкетировании не оценивался прием пищевых добавок омега-3 ЖК. Кроме того, исследование было одномоментным, что исключает наблюдение динамики изменений.

Заключение

В проведенном исследовании показано, что при употреблении алкоголя наблюдаются изменения спектра ННЖК. Было установлено, что у мужчин 35-74 лет, проживающих в сельских районах Новосибирской области, в группе с высоким потреблением алкоголя концентрации альфа-линоленовой омега-3 ННЖК и дигомо-гамма-линоленовой, докозатетраеновой, докозапентаеновой омега-6 ННЖК выше, чем в группе мужчин с малым потреблением алкоголя. Таким образом, выявление изменений в профиле ненасыщенных жирных кислот в крови может использоваться в качестве дополнительного прогностического биомаркера, позволяющего оценить риск развития ССЗ и их осложнений у мужчин с высоким потреблением алкоголя.

Вклад авторов:

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

Шрамко В.С.: сбор, анализ и интерпретация данных; разработка концепции и дизайна исследования

Стахнёва Е.М.: анализ и интерпретация данных, написание и подготовка рукописи к публикации

Каштанова Е.В.: анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания и утверждение рукописи для публикации

Щербакова Л.В.: анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов

Полонская Я.В.: анализ и интерпретация данных

Рагино Ю.И.: анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

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

Shramko V.S.: data collection, analysis and interpretation; development of the research concept and design

Stakhneva E.M.: data analysis and interpretation, writing and preparation of a manuscript for publication

Kashtanova E.V.: data analysis and interpretation; verification of critical intellectual content and approval of the manuscript for publication

Shcherbakova L.V.: data analysis and interpretation, statistical processing of results

Polonskaya Ya.V.: data analysis and interpretation

Ragino Yu.I.: data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication

Список литературы/References:

- WHO. Fact Sheet. Available online: http://www.who.int/topics/alcohol_drinking. (дата обращения — 17.10.2024).
- Bagnardi V., Zatonski W., Scotti L. et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J. Epid. Com. Health.* 2008;62(7):615-619. doi: 10.1136/jech.2007.065607
- Максимов С.А., Данильченко Я.В., Табакаев М.В. др. Связь потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Российский кардиологический журнал.* 2017;9:65-70. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-65-70
Maksimov S.A., Danilchenko Ya.V., Tabakaev M.V. et al. The relationship of alcohol consumption with cardiovascular diseases and their risk factors (ESSE-RF study in the Kemerovo region). *Russian Journal of Cardiology.* 2017;9:65-70. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-65-70 (In Russian)
- Krittananawong C., Isath A., Rosenson R.S. et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *Am. J. Med.* 2022;135(10):1213-1230.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.04.021.
- Shao L., Chen Y., Zhao Z. et al. Association between alcohol consumption and all-cause mortality, cardiovascular disease, and chronic kidney disease: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(27):e38857. doi: 10.1097/MD.00000000000038857
- Corrao G., Bagnardi V., Zambon A. et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med.* 2004;38(5):613-619. doi: 10.1016/j.jypmed.2003.11.027
- Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(22):2437-2445. doi: 10.1001/archinte.166.22.2437
- Popova S., Rehm J., Patra J. et al. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol.* 2007;42(5):465-473. doi: 10.1093/alcal/agl124
- Delgado G.E., März W., Lorkowski S. et al. Omega-6 fatty acids: Opposing associations with risk-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(4):1082-1090. e14. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.003
- Wang M., Ma L.J., Yang Y. et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids for the management of alcoholic liver disease: A critical review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59(sup1):S116-S129. doi: 10.1080/10408398.2018.1544542
- Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б. и др. Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(1):27-31. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-27-31
Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B. et al. Dynamics of polyunsaturated fatty acids in the blood of patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(1):27-31. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-27-31 (In Russ)
- Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ-3: Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(5):3246. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246
Scientific and Organizational Committee of the ESSAY-RF-3 research: Drapkina O.M., Shalnova S.A., Isaeva A.E. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation. The third study (ESSAY-RF-3). The rationale and design of the study. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(5):3246. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246 (In Russ)
- Карамнова Н.С., Рытова А.И., Швабская О.Б. и др. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2982. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2982
Karamnova N.S., Rytova A.I., Shvabskaya O.B. et al. Associations of eating habits and alcohol consumption with cardiovascular diseases and diabetes mellitus in the adult population. The results of the epidemiological study of the ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2021;20(5):2982. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2982 (In Russ)
- Wei J., Hou R., Xi Y. et al. The association and dose-response relationship between dietary intake of α -linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br. J. Nutr.* 2018;119(1):83-89. doi: 10.1017/S0007114517003294
- Raabe R.C., Mathies L.D., Davies A.G. et al. The omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid is required for normal alcohol response behaviors in *C. elegans*. *PLoS One.* 2014;9(8):e105999. doi: 10.1371/journal.pone.0105999
- Wolstenholme J.T., Bowers M.S., Pais A.B. et al. Dietary Omega-3 Fatty Acids Differentially Impact Acute Ethanol-Responsive Behaviors and Ethanol Consumption in DBA/2J Versus C57BL/6J Mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2018;42(8):1476-1485. doi: 10.1111/acer.13780
- Barbadoro P., Annino I., Ponzio E. et al. Fish oil supplementation reduces cortisol basal levels and perceived stress: a randomized, placebo-controlled trial in abstinent alcoholics. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57(6):1110-1114. doi: 10.1002/mnfr.201200676
- Kalu N., Ramchandani V.A., Marshall V. et al. Heritability of level of response and association with recent drinking history in nonalcohol-dependent drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2012;36(6):1034-1041. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01699.x
- Fogaça M.N., Santos-Galduróz R.F., Eserian J.K. et al. The effects of polyunsaturated fatty acids in alcohol dependence treatment — a double-blind, placebo-controlled pilot study. *BMC Clin. Pharmacol.* 2011;11:10. doi: 10.1186/1472-6904-11-10
- Huang N.K., Biggs M.L., Matthan N.R. et al. Serum Nonesterified Fatty Acids and Incident Stroke: The CHS. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(22):e022725. doi: 10.1161/JAHA.121.022725

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Стахнёва Екатерина Михайловна — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: stahneva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Каштанова Елена Владимировна — д.б.н., вед.н.с., зав. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: elekastanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

ЩербакOVA Лилия Валерьевна — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: 9584792@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Полонская Яна Владимировна — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Рагино Юлия Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

Information about the authors

Shramko Victoria Sergeevna — candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of the NIITPM branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: nosova@211.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Stakhneva Ekaterina Mikhailovna — candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, NIITPM — branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: stahneva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Kashtanova Elena Vladimirovna — doctor of biological sciences, leading researcher, head of laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of NIITPM — branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: elekastanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Shcherbakova Lilia Valeryevna — senior researcher at the laboratory of clinical, population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases of the NIITPM branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: 9584792@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Polonskaya Yana Vladimirovna — doctor of biological sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of the NIITPM branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru The identifier in the ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Ragino Yulia Igorevna — MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the NIITPM branch of the IC&G SB RAS, Novosibirsk, e-mail: ragino@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>.

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Уважаемые коллеги!**

У нашего журнала есть Телеграм-канал: <https://t.me/medarhive> где публикуются новости медицины, интересные даты, викторины, информация о проводимых журналом мероприятиях И просто интересная информация для врачей всех специальностей

Подписывайтесь, если хотите узнать:

- ✓ Почему Александра Чижевского называли Леонардо да Винчи XX века
- ✓ Кто был первым психологом, изучавшим память и обучаемость с помощью экспериментального метода
- ✓ Какое из растений получило название «трава похотливого козла» за то, что содержит природные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
- ✓ Есть ли связь между фиброзом печени и риском инсульта
- ✓ Кто был прообразом доктора Айболита
- ✓ Когда отмечают день осведомленности об анонии
- ✓ Как биомаркеры помогают определить подтип депрессии ... и многое другое 😊
- 👉 На нашем канале можно посмотреть запись вебинаров, проводимых журналом для врачей, пройти медицинский квиз, поучаствовать в викторине, освежить свои знания во время мини-опросов
- 👉 Будьте в курсе новостей медицины!



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-303-309

УДК 616.831-005.1-06:616.127-005

EDN: NZTTQX



**М.А. Тяпкина, А.А. Ордякова, Е.Ю. Пономарева,
Е.В. Яковлева**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Саратов, Россия

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МАСКА СИНДРОМА ТАКОЦУБО

**М.А. Tyapkina, A.A. Ordyakova, E.Yu. Ponomareva,
E.V. Yakovleva**

Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution of Higher Professional Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, hospital therapy department, Saratov, Russia

Cerebral Mask of Takotsubo Syndrome

Резюме

Синдром такоцубо (СТ) — это остро развивающаяся и обычно обратимая дисфункция миокарда преимущественно левого желудочка, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром. Среди причин развития данной патологии указывают тяжелые психоэмоциональные потрясения и физические состояния, в числе которых тяжелые заболевания головного мозга. Самыми частыми симптомами заболевания в острый период являются боль за грудиной и одышка, реже — сердцебиение, синкопальные состояния. Тяжелое течение СТ может осложняться кардиогенным шоком, отеком легких, острым нарушением мозгового кровообращения, остановкой сердца. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необычное течение СТ, при котором тяжесть состояния пациента определялась поражением центральной нервной системы.

Мужчина 68 лет госпитализирован в тяжелом состоянии в реанимационное отделение: после тяжелого психоэмоционального напряжения обнаружен дома без сознания. При осмотре констатированы сопор, правосторонний парез зрения, опущение правого угла рта, тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. При компьютерной томографии головного мозга неотчетливо определялся ишемический очаг в бассейне левой средней мозговой артерии. На электрокардиограмме зафиксирован двухфазный и отрицательный зубец Т в AVL, V3-V6. При эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 32 %, выраженные нарушения локальной сократимости, в том числе циркулярные. Отмечено повышение маркеров некроза миокарда. Выставлен диагноз сочетанного ишемического повреждения головного мозга и сердца, начато лечение. На следующий день значимая положительная динамика — пациент в сознании, неврологический дефицит отсутствует. При магнитно-резонансной томографии головного мозга данных за ишемический инсульт не получено. На электрокардиограмме в динамике отсутствуют отрицательные и двухфазные зубцы Т, по данным эхокардиографии — нормализация фракции выброса левого желудочка, отсутствие зон гипокинезии.

Связь начала заболевания с тяжелым эмоциональным напряжением, несоответствие зон нарушения локальной сократимости бассейну одной коронарной артерии с циркулярным поражением левого желудочка, отсутствие морфологического субстрата, объясняющего столь выраженный неврологический дефицит в остром периоде, быстрое полное восстановление кардиологической и неврологической дисфункции позволили сделать вывод о первичной форме СТ. Катехоламиновый выброс вызвал острую дисфункцию левого желудочка, которая осложнилась гипоперфузией мозга с прогрессирующим его отеком.

Таким образом, СТ в остром периоде может имитировать не только типичную, ангинальную форму инфаркта миокарда, но и церебральную.

Ключевые слова: Синдром такоцубо, ишемический инсульт, инфаркт миокарда

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

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Церебральная маска синдрома такоцубо» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 03.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 18.04.2025 г.

Принята к публикации 30.04.2025 г.

Для цитирования: Тяпкина М.А., Ордякова А.А., Пономарева Е.Ю. и др. ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МАСКА СИНДРОМА ТАКОЦУБО. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 303-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-303-309. EDN: NZTTQX

Abstract

Takotsubo Syndrome (TS) is an acutely developing and typically reversible myocardial dysfunction, predominantly affecting the left ventricle, which clinically and electrocardiographically resembles acute coronary syndrome. Among the etiological factors of this pathology, severe emotional stress and physical conditions, including severe brain diseases, are noted. The most common symptoms in the acute phase include chest pain and dyspnea, while palpitations and syncope occur less frequently. Severe cases of TS may be complicated by cardiogenic shock, pulmonary edema, acute cerebrovascular accident, cardiac arrest. The presented clinical case demonstrates an atypical course of TS, in which the severity of the patient's condition was determined by central nervous system involvement.

A 68-year-old man was admitted in critical condition to the intensive care unit: after experiencing severe emotional stress, he was found unconscious at home. Upon examination, the patient was in a state of sopor with right-sided gaze paresis, right-sided mouth corner drooping, and severe neurological deficit, as assessed by NIHSS.

Computed tomography of the brain revealed a poorly defined ischemic lesion in the vascular territory of the left middle cerebral artery. Electrocardiography showed biphasic and negative T waves in AVL, V3-V6. Echocardiography revealed a reduction in left ventricular ejection fraction to 32% and the regional walls motion abnormality including circular hypokinesis. Elevated levels of myocardial necrosis markers were observed. A diagnosis of combined ischemic brain and myocardial injury was established, and treatment was initiated. The following day, significant positive dynamics were observed—the patient regained consciousness, had no neurological deficit. Magnetic resonance imaging of the brain did not reveal evidence of stroke. There are no negative and biphasic T waves on the electrocardiogram, echocardiography demonstrated normalization of left ventricular ejection fraction and the absence of hypokinetic zones.

The correlation between disease onset and severe emotional stress, the discrepancy between the regional walls motion abnormality and the vascular territory of a single coronary artery with circular involvement of the left ventricle, the absence of a morphological substrate explaining the pronounced neurological deficit in the acute phase, and the quick, complete recovery of cardiac and neurological function led to the conclusion of a primary form of TS. A catecholamine surge induced acute left ventricular dysfunction, which was further complicated by cerebral hypoperfusion with progressive brain edema.

So, in the acute phase TS may mimic not only the typical anginal form of myocardial infarction but also a cerebral event.

Key words: *Takotsubo Syndrome, acute ischemic stroke, myocardial infarction*

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 patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Cerebral mask of Takotsubo Syndrome» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 03.03.2025

Reviewer approved 18.04.2025

Accepted for publication on 30.04.2025

For citation: Тяпкина М.А., Ордякова А.А., Пономарева Е.Ю. et al. Cerebral Mask of Takotsubo Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 303-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-303-309. EDN: NZTTQX

СТ — синдром такоцубо, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКГ — электрокардиография, Эхо-КГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография

Синдром такоцубо (СТ) — это остро развивающаяся и обычно обратимая дисфункция миокарда преимущественно левого желудочка, характеризующаяся циркулярным снижением сократимости миокарда, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС) [1]. В переводе с японского «такоцубо» — ловушка для ловли осьминогов, представляющая собой керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком. Именно такую форму приобретает левый желудочек в конце систолы в связи с транзиторным шарообразным расширением верхушечных и средних сегментов.

Первые описания СТ были опубликованы японским кардиологом Н. Sato и соавторами в 1990 г. В публикациях подчеркивалась связь развития синдрома с негативными психоэмоциональными факторами. Это нашло отражение в обозначении СТ как синдрома разбитого сердца, стресс-индуцированной

кардиомиопатии. Однако результаты последующих исследований демонстрируют, что физические факторы приводят к развитию СТ даже чаще, чем эмоциональные [1]. Среди физических триггеров описаны желудочно-кишечное кровотечение, оперативное вмешательство, тяжелые заболевания головного мозга (острые нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальное кровоизлияние, черепно-мозговые травмы), тиреотоксикоз, феохромоцитома, сильная боль (пневмоторакс, почечная или печеночная колика), абстинентный синдром (алкоголь, опиаты), передозировка β_2 -адреномиметиками и др. В связи с большим количеством физических факторов, которые могут приводить к развитию острого баллонирования участков миокарда, предложено определить все варианты СТ, развившегося под воздействием физических факторов, как вторичный СТ, тогда как классическое развитие заболевания под воздействием

психоэмоционального стресса решено обозначить как первичный СТ [2]. Предположительно основными патогенетическими механизмами являются: прямое кардиотоксическое действие катехоламинов, оглушение (гибернация) миокарда, спазм коронарных артерий, оксидативный стресс, вегетативный дисбаланс, воспалительные и метаболические нарушения в миокарде [1, 2].

Точная распространенность СТ в настоящее время остается неизвестной. Согласно международному консенсусу 2018 г, распространенность синдрома составляет 1-3% от всех госпитализаций пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, а среди женщин доля СТ может достигать 5-6%. Основную группу больных составляют женщины в постменопаузальном периоде, но в последнее время все чаще заболевание описывается у мужчин в возрасте 50-75 лет [3].

Клиническая картина острой фазы СТ зачастую неотличима от симптомов ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. Самыми частыми симптомами заболевания в острый период являются боль за грудной (до 75% случаев) и одышка (до 52% случаев). Реже встречаются такие симптомы как сердцебиение (до 12%), синкопальные состояния (до 9%). В клинической картине СТ, вызванного физическими триггерами, на первый план выходят проявления основного соматического заболевания. Тяжелое течение СТ может осложняться кардиогенным шоком, отеком легких, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), остановкой сердца [3].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необычное течение СТ, при котором основные клинические проявления и тяжесть состояния пациента определялись поражением центральной нервной системы.

Мужчина 68 лет госпитализирован в реанимационное отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова 15.04.2024 г в 15:00. При поступлении жалоб не предъявлял по тяжести состояния. Анамнез собран со слов родственников. Стало известно, что пациент является руководителем фермерского хозяйства, где накануне случился крупный пожар с угрозой обрушения кровли здания и гибели людей. Проживает один, выходил на связь с родными около 8:00, жалоб не предъявлял. В 11:00 был обнаружен дома без сознания. Из анамнеза жизни стало известно, что вредных привычек, известных кардиоваскулярных заболеваний у пациента нет, наследственность по сердечно-сосудистой патологии неотягощена. Регулярно проходил медицинские осмотры в рамках диспансеризации, вел активный образ жизни.

При госпитализации состояние расценено как тяжелое. Сознание на уровне сопора, по шкале Глазго 10 баллов. В ответ на болевой раздражитель и на громкий оклик кратковременно открывал глаза, просьб не выполнял. Кожные покровы обычной окраски. Избыточная масса тела (индекс массы тела — 27,7 кг/м²). Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс одинакового наполнения и напряжения, 96 в минуту.

Артериальное давление 130 и 80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 19 в минуту. Парез зрака вправо. Лицо ассиметрично — опущен правый угол рта. Сенсомоторная афазия. По шкале NIHSS 24 балла, что соответствовало тяжелому неврологическому дефициту.

При компьютерной томографии головного мозга в проекции левой теменной области крайне не отчетливо определялась зона пониженной плотности размерами 13×11×12 мм с плотностными характеристиками 26 ЕД НУ, что было расценено как признак возможного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1). По шкале количественной оценки ранних ишемических изменений вещества головного мозга по данным компьютерной томографии ASPECTS — 9 баллов, что свидетельствовало о небольшом размере возможного ишемического очага. При дуплексном исследовании брахиоцефальных артерий выявлен гемодинамически незначимый стеноз (10-15%) бифуркации левой общей сонной артерии.

При электрокардиографии (ЭКГ) зафиксирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 в минуту, признаки блокады передней ветки левой ножки пучка Гиса, двухфазный и отрицательный зубец Т в перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка (рис. 2). При проведении эхокардиографии (Эхо-КГ) отмечено снижение фракции выброса до 32% (по Simpson). Незначительное расширение полости левого предсердия (индексированный



Рисунок 1. Компьютерная томография головного мозга, первые сутки заболевания

Примечание. В проекции левой теменной области крайне не отчетливо определяется зона пониженной плотности размерами 13×11×12 мм с плотностными характеристиками 26 ЕД НУ.

Figure 1. Computer tomography of the brain, first day of illness

Note. A zone of low-density measuring 13×11×12 mm with density characteristics of 26 HU is extremely indistinctly defined on the left parietal lobe

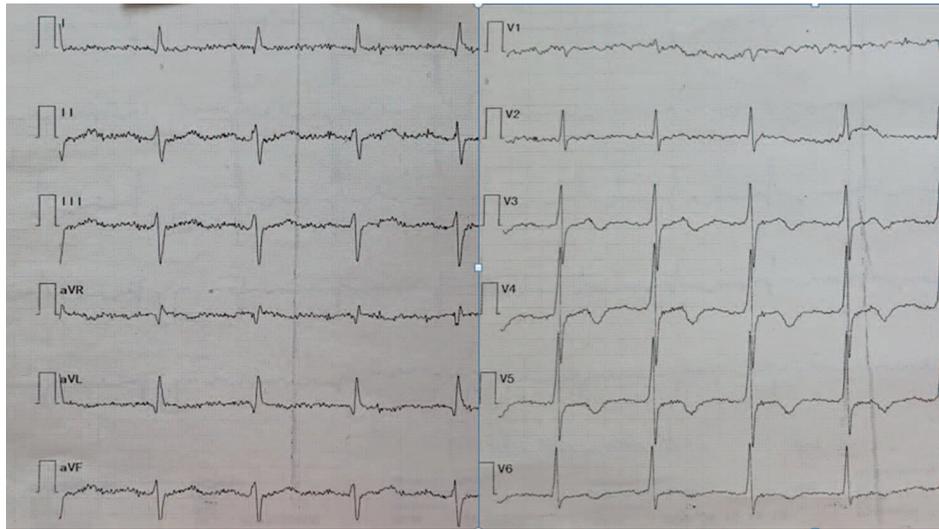


Рисунок 2. ЭКГ пациента при поступлении, первые сутки заболевания

Примечание. Синусовая тахикардия. Блокада передней ветки левой ножки пучка Гиса, двухфазный и отрицательный зубец Т в AVL, V3-V6

Figure 2. ECG of the patient upon admission, first day of illness

Note. Sinus tachycardia. Incomplete right bundle branch block, biphasic and negative T wave in AVL, V3-V6

объем левого предсердия — 36 мл/м²), митральная, трикуспидальная регургитация 2 степени, выраженная гипокинезия нижних, нижнебоковых сегментов на верхушечном, среднем, базальном уровнях, ниже-перегородочных, передне-перегородочных сегментов на среднем и базальном уровнях левого желудочка, легочная гипертензия I степени (систолическое давление в легочной артерии — 43 мм рт.ст.).

При лабораторном обследовании выявлены лейкоцитоз, гипергликемия, дислипидемия, незначительная гиперазотемия, повышение маркеров некроза миокарда, натрийуретического пептида. Наиболее значимые лабораторные параметры при поступлении в стационар и их изменения в динамике представлены в таблице 1.

Был сформулирован предварительный диагноз. Основные заболевания: 1. Инфаркт головного мозга

неуточненного генеза в бассейне левой средней мозговой артерии от 15.04.2024 г. Сенсомоторная афазия. Центральный прозопарез справа. Парез взора вправо. 2. Ишемическая болезнь сердца. Острый не Q перегородочно-верхушечно-боковой инфаркт миокарда без подъема ST 15.04.2024 г. Атеросклероз аорты и сонных артерий без гемодинамически значимых стенозов. Относительная недостаточность митрального клапана 2 ст., трикуспидального клапана 2 ст. Легочная гипертензия 1 ст. Избыточная масса тела (индекс массы тела 27,7 кг/м²). Дислипидемия. Осложнения: Отек головного мозга. Недостаточность кровообращения IIА со сниженной фракцией выброса (32%).

Согласно данным исследований, при остром инфаркте миокарда повышаются риски развития ОНМК и наоборот. В 2010 году Омар и соавторы предложили концепцию острого кардиоцеребрального инфаркта.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении
Table 1. Laboratory tests of the patient upon admission to hospital and during dynamic observation

Показатель, единицы измерения/ Test, units of measurement	При поступлении в стационар/ Upon admission to hospital	На 6-7 день от поступления/ On the 6th-7th day of hospitalization	Референсные значения/ Reference values
Лейкоциты, *10 ⁹ /л / Leukocytes, 10 ⁹ /l	11,2	4,6	4-9
Глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/l	10,5	5,1	<6,1
Общий холестерин, ммоль/л / total cholesterol, mmol/l	5,6	4,3	-
ЛПНП, ммоль/л / LDLs, mmol/l	3,9	2,4	-
Креатинин, ммоль/л / creatinine, mmol/l	130	103	56-115
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² / GFR (CKD-EPI) / ml/min/1,73 м ² ,	48	64	>60
Тропонин I вч, нг/мл / Troponin-I hs, ng/ml	1,7	0,4	<0,5
КФК общ, Ед/л / CPK tot, Ed/l	517	251	<200
КФК МВ, Ед/л / CPK-MB, Ed/l	69,5	24	<25
NT-proBNP, пг/мл / pg/ml	824	561	<125

Примечание. ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СКФ (CKD-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, Тропонин I вч — высокочувствительный тропонин I, КФК общ — креатинфосфокиназа общая фракция, КФК МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, NT-proBNP — N-концевой прогормон натрийуретического мозгового пептида

Референсные значения общего холестерина и ЛПНП не указаны, так как целевые значения этих показателей рассчитываются индивидуально
Note. LDLs — low-density lipoproteins, GFR (CKD-EPI) — glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI, Troponin-I hs — Troponin-I, high sensitivity, CPK tot — Creatine Phosphokinase total, CPK-MB — Creatine Phosphokinase MB, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
Reference values for total cholesterol and LDLs are not given because target values for these parameters are calculated individually.

Несмотря на то, что частота его встречаемости не велика (1 — 6 % случаев), такое сочетание существенно ухудшает прогноз пациентов и ограничивает терапию каждого из заболеваний [4]. Клинически в зависимости от хронологии поражения выделяют три формы данной патологии [5]. При первом типе происходит одновременное развитие инфарктов миокарда и головного мозга. Это возможно при эмболии из левых отделов сердца при фибрилляции предсердий, при парадоксальной эмболии из большого круга кровообращения на фоне открытого овального окна, а также при расслоении аорты, если в зону расслоения одновременно попадают коронарные и сонные артерии. При втором типе первично поражение сердца. В остром периоде инфаркта миокарда инсульты чаще являются кардиоэмболическими, что объясняется развитием в этот период таких осложнений, как фибрилляция предсердий и тромбоз полости желудочков. Также острое снижение сократимости миокарда у части пациентов с инфарктом миокарда приводит к гипоперфузии мозга с прогрессирующим его отеком и появлением неврологических симптомов. Третий тип характеризуется первичным поражением головного мозга. Изменения со стороны сердца в острый период черепно-мозговой катастрофы связывают с дисфункцией вегетативной нервной системы и повышенной выработкой катехоламинов, что может привести к развитию СТ и декомпенсации имеющейся ишемической болезни сердца. Таким образом, в ходе обследования и динамического наблюдения предстояло уточнить генез сочетанного ишемического поражения миокарда и головного мозга у данного пациента.

Пациенту начата церебропротективная (этилметилгидроксипиридина сукцинат, церебролизин), противотечная (магния сульфат), двойная дезагрегантная (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), гиполипидемическая (аторвастатин), кардиотропная (метопролола сукцинат, эналаприл), гастропротективная терапия (эзомерпазол). Антикоагулянты пациент получал в профилактической дозе в виду ранних сроков тяжелого инсульта (эноксапарин). Учитывая угнетения сознания до сопора, с целью обеспечения проходимости дыхательных путей и профилактики вторичного гипоксического поражения мозга проводилась искусственная вентиляция легких. Тромболитическая терапия инсульта не проводилась из-за сроков поступления в стационар от начала заболевания, превышающих 4,5 часа. От проведения коронарографии и возможного чрескожного коронарного вмешательства решено воздержаться в связи с подозрением на большой объем поражения головного мозга и тяжелым состоянием пациента.

На фоне проводимой терапии выраженное улучшение состояния и неврологического статуса. На следующий день после поступления пациент в сознании, контактен, ориентируется в собственной личности, месте и времени, адекватен, на вопросы отвечает, просьбы выполняет в полном объеме, жалоб не предъявляет. По шкале NIHSS 0 баллов, неврологический дефицит отсутствует. С целью уточнения характера и объема поражения головного мозга через 24 часа от предыдущего

визуализирующего исследования была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режимах T1, T2W и диффузии. Участков высокого магнитно-резонансного сигнала в веществе головного мозга и мозжечка не выявлено, то есть данных на ОНМК не получено (рис. 3).

На ЭКГ (17.04.24) — купирование тахикардии, отсутствуют признаки нарушения реполяризации в виде отрицательных и двухфазных зубцов T (рис. 4).

По данным Эхо-КГ (17.04.24) значительная положительная динамика в виде нормализации фракции выброса (61 % по Simpson), отсутствия нарушений локальной сократимости. По результатам лабораторных исследований отмечалась нормализация количества лейкоцитов в общем анализе крови, уровня креатинина, глюкозы сыворотки, маркеров некроза миокарда (табл. 1). Концентрация гликированного гемоглобина составила 5,2%, что позволяет расценить гипергликемию при поступлении как стрессовую реакцию, а не проявление длительного нарушения углеводного обмена. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ от 17.04.24 — синусовый ритм со средней частотой 60 в минуту, единичными наджелудочковыми экстрасистолами; удлинения интервала QT, отклонений сегмента ST, нарушений процессов реполяризации не зафиксировано.

Полное купирование неврологического дефицита в течение 24 часов при отсутствии изменений на МРТ позволило опровергнуть инсульт и диагностировать транзиторную ишемическую атаку. Быстрая нормализация ЭКГ картины и параметров Эхо-КГ, отсутствие

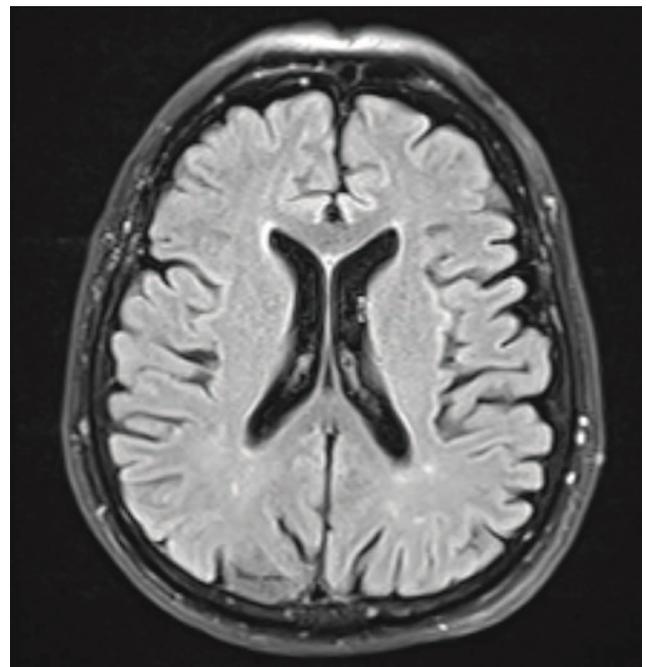


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга, вторые сутки заболевания.

Данных за инсульт не выявлено

Figure 3. Magnetic resonance imaging of the brain, second day of illness. Stroke not detected.

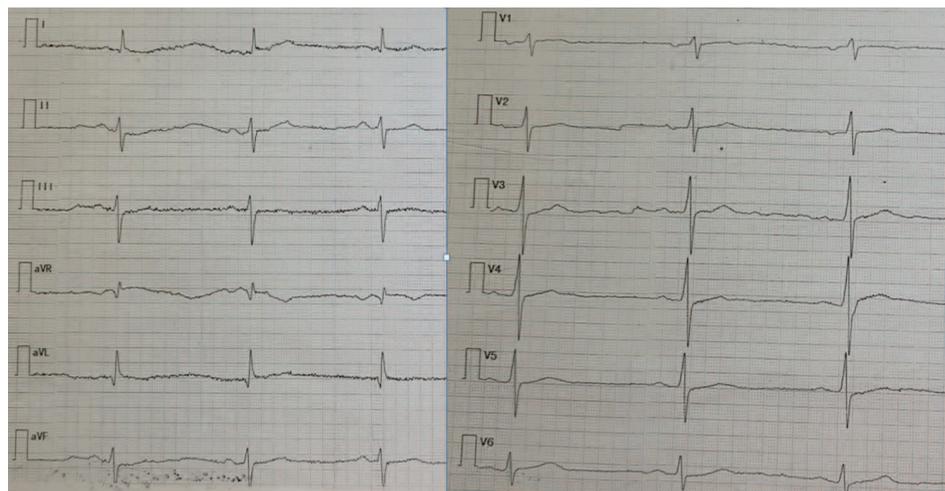


Рисунок 4. ЭКГ пациента, третьи сутки заболевания. Тахикардия купирована, нарушений реполяризации не выявлено

Figure 4. ECG of the patient, third days of illness. Tachycardia has been stopped, there are no repolarization disorders

типичной клиники заставило усомниться в диагнозе острого ишемического повреждения миокарда. Учитывая связь начала заболевания с тяжелым эмоциональным напряжением, несоответствие зон нарушения локальной сократимости бассейну одной коронарной артерии с циркулярным поражением левого желудочка, значимое повышение N-концевого промозгового натрийуретического пептида при небольшом повышении тропонинов, повышение лабораторных показателей, косвенно свидетельствующих о гиперкатехоламинемии, было высказано предположение о СТ.

Международные диагностические критерии СТ (InterTAK Diagnostic Criteria) были сформулированы в 2018 году [3]. У пациента выявлены следующие критерии данной патологии: преходящие признаки дисфункции левого желудочка, региональное нарушение движения стенок левого желудочка, выходящее за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, предшествующий эмоциональный триггер, изменения на ЭКГ (в том числе, инверсия зубца T), умеренное повышение кардиоспецифических маркеров, повышение натрийуретического пептида. Убедительных клинических данных в пользу инфекционного миокардита не было, МРТ сердца не выполнено по техническим причинам. После стабилизации состояния пациенту было предложено выполнение коронароангиографии, от проведения которой он категорически отказался. Необходимо отметить, что согласно данному документу [3] даже обструктивное поражение коронарного русла не исключает СТ. Международные диагностические критерии подчеркивают, что острые неврологические нарушения также могут быть триггерами для развития синдрома такоубо.

Данная клиническая ситуация поставила перед нами вопрос — что первично? Острая тяжелая неврологическая катастрофа послужила триггером для развития синдрома такоубо или наоборот? Четкая связь начала заболевания с выраженным психоэмоциональным напряжением, отсутствие морфологического субстрата (обширного ишемического инсульта, геморрагического инсульта, черепно-мозговой травмы), объясняющего столь выраженный неврологический дефицит в остром периоде, быстрое полное восстановление

кардиологической и неврологической дисфункции позволили сделать вывод о первичной форме синдрома такоубо. Острая дисфункция левого желудочка у данного пациента, видимо, осложнилась гипоперфузией мозга с прогрессирующим его отеком, что и привело к столь выраженной неврологической симптоматике. Такой же патогенетический механизм лежит в основе церебральной клинической формы острого инфаркта миокарда. Основное отличие: при ишемическом некрозе миокарда поражение стойкое, а у данного пациента произошло быстрое восстановление функции левого желудочка и полное купирование неврологического дефицита на этом фоне.

Пациенту проведена коррекция терапии: отменены дезагреганты, антикоагулянты, церебропротективная, гастропротективная терапия. Для продолжения лечения на амбулаторном этапе рекомендован прием гиполипидемических препаратов (розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в малых дозах (периндоприл 2,5 мг в сутки). Бета-блокаторы не назначены в виду склонности к брадикардии. Через 2 и 6 месяцев после выписки из стационара самочувствие удовлетворительное, переносимость физических нагрузок хорошая, жалоб не предъявляет, продолжает вести активный образ жизни без вредных привычек, выполняет рекомендации. На фоне терапии артериальное давление стойко в нормотензивном диапазоне (110-120 и 70-79 мм. рт.ст.), уровень липопротеинов низкой плотности через 2 месяца — 1,36 ммоль/л, что соответствует целевым значениям данного показателя при очень высоком сердечно-сосудистом риске.

Таким образом, синдром такоубо в остром периоде может имитировать не только типичную, ангинальную форму инфаркта миокарда, но и, в том числе, церебральную. Быстрое восстановление функции левого желудочка у данного пациента привело к полному купированию неврологического дефицита и благоприятному исходу, несмотря на тяжесть клинических проявлений в острый период. Необходимо повышать осведомленность врачей о данной патологии, это поможет избежать гипердиагностики острых форм ишемической болезни сердца и чрезмерной лекарственной нагрузки.

Вклад авторов:

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

Тяпкина М.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Ордякова А.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Пономарева Е.Ю.: разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Яковлева Е.В.: разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Author Contribution:

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

Tyapkina M.A.: examination, evaluation, diagnosis, data's analysis, development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content, making a final determination regarding the publication readiness of the manuscript, responsibility for all work aspects.

Ordyakova A.A.: examination, evaluation, diagnosis, data's analysis, development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content.

Ponomareva E.Yu.: development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content

Yakovleva E.V.: development of general concept and article design, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content

Список литературы/References:

1. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал 2022;27(35):4993. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD.
Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. Russian Journal of Cardiology 2022;27(35):4993. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD [in Russian].
2. Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А. и др. Синдром такоубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018; 14(4):598-604. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604.
Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A. et al. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018; 14(4):598-604. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604 [in Russian].
3. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical

Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 2018 Jun 7; 39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.

4. Ibekwe E, Kamdar HA, Strohm T. Cardio-cerebral infarction in left MCA strokes: a case series and literature review. Neurol Sci. 2022 Apr;43(4):2413-2422. doi: 10.1007/s10072-021-05628-x. Epub 2021 Sep 29.
5. Yeo LL, Andersson T, Yee KW, et al. Synchronous cardiocerebral infarction in the era of endovascular therapy: which to treat first? Thromb Thrombolysis. 2017 Jul;44(1):104-111. doi: 10.1007/s11239-017-1484-2.

Информация об авторах:

Тяпкина Мария Александровна  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Ордякова Анна Александровна — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: anna-ordyakova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-6259>

Пономарева Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: ponomareva_elena1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

Яковлева Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

Information about the authors

Maria A. Tyapkina  — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, e-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Anna A. Ordyakova — Assistant, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, e-mail: anna-ordyakova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-6259>

Elena Yu. Ponomareva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: ponomareva_elena1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

Elena V. Yakovleva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-8531>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-310-320

УДК [616.126-022-06:616.833.24-002.1-007.17]-036-07

EDN: UPWBRQ



Е.В. Резник^{1,2}, П.А. Могутова¹, М.Х. Шурдумова^{1,2},
Е.В. Асташкевич¹, А.Л. Лукьянов^{1,2}, Л.М. Михалева^{2,4},
К.Ю. Мидибер^{2,4}, А.П. Смирнов^{1,3}, Г.Н. Голухов²

¹— ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

²— ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, Москва, Россия

³— ГБУЗ «Городская поликлиника № 212 ДЗМ», Москва, Россия

⁴— НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

E.V. Reznik^{1,2}, P.A. Mogutova¹, M.Kh. Shurdumova^{1,2},
E.V. Astashkevich¹, A.L. Lukyanov^{1,2}, L.M. Mikhaleva^{2,4},
K.Yu. Midiber^{2,4}, A.P. Smirnov^{1,3}, G.N. Golukhov²

¹— FSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU of MOH of Russia, Moscow, Russia

²— City Clinical Hospital № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

³— City polyclinic No. 212 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴— Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

Guillain-Barre Syndrome in A Patient with Infectious Endocarditis: Clinical Observation and Literature Review

Резюме

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — это тяжелое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, представляющее собой наиболее частую причину развития острого вялого тетрапареза, которое может приводить при отсутствии адекватной терапии к жизнеугрожающей дыхательной недостаточности. Взаимосвязь СГБ и инфекционного эндокардита изучена недостаточно.

У пациента 54 лет через 2 недели после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции в течение 2 дней выросли онемение и слабость в нижних конечностях, госпитализирован с подозрением на ишемический инсульт. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга — данных за острую очаговую патологию не получено, выявлены левосторонний гайморит и этмоидит. В анализе ликвора — белок — 0,8 г/л (норма — до 0,2 г/л), цитоз в пределах нормы. Прозериновая проба отрицательная. Клинико-инструментальная картина расценена как СГБ. При эхокардиографическом исследовании выявлены вегетации на створках митрального клапана (МК), отрыв хорд его передней створки — «молотьящая створка», митральная регургитация 3 степени. Несмотря на проводимую антибактериальную, иммуномодулирующую и др. терапию, отмечалось сохранение неврологической симптоматики, развитие тромбоэмболии легочной артерии, внутрибольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, сепсиса с летальным исходом. При аутопсии подтвержден инфекционный эндокардит с отрывом хорд МК, обильным ростом *Pseudomonas aeruginosa*, скудным ростом *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, тромбоз правого предсердия. Патологических изменений в ткани головного мозга не обнаружено.

Таким образом, синдром Гийена-Барре в редких случаях может сочетаться с инфекционным эндокардитом и оказывать негативное влияние на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, инфекционный эндокардит, демиелинизация, нейропатия

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 пациента не требуется в силу невозможности его получения в виду смерти пациента.

Статья получена 30.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 17.12.2024 г.

Принята к публикации 12.03.2025 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Могутова П.А., Шурдумова М.Х. и др. СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 310-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-310-320. EDN: UPWBRQ

Abstract

Guillain-Barré Syndrome is a severe autoimmune disease of the peripheral nervous system, representing the most common cause of acute flaccid tetraparesis, which can lead to life-threatening respiratory failure in the absence of adequate therapy. The relationship between GBS and infective endocarditis is not well studied.

A 54-year-old patient experienced increasing numbness and weakness in the lower extremities two weeks after an acute respiratory viral infection, and was hospitalized with suspected ischemic stroke. Brain computed tomography revealed no data for acute focal pathology but showed left-sided sinusitis and ethmoiditis. Cerebrospinal fluid analysis showed protein at 0.8 g/L (normal up to 0.2 g/L), with cytosis within normal limits. The neostigmine test was negative. The clinical and instrumental picture was assessed as Guillain-Barré Syndrome. Echocardiography revealed vegetations on the mitral valve (MV) leaflets, rupture of the anterior leaflet chordae ("flail leaflet" of the MV), and grade 3 mitral regurgitation. Despite ongoing therapy, including antibacterial and immunomodulatory treatment, the patient continued to exhibit neurological symptoms, developed pulmonary artery thromboembolism, nosocomial bilateral polysegmental pneumonia, and sepsis, leading to a fatal outcome. Autopsy confirmed infective endocarditis with rupture of the MV chordae, abundant growth of *Pseudomonas aeruginosa*, scant growth of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, and right atrial thrombosis. No pathological changes were found in the brain substance.

Thus, Guillain-Barré Syndrome in rare cases can be associated with infective endocarditis and negatively impact the course and prognosis of the disease.

Key words: *Guillain-Barré syndrome, infective endocarditis, demyelination, neuropathy*

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 of the patient is not required due to the impossibility of obtaining it due to the death of the patient

Article received on 30.10.2024

Reviewer approved 17.12.2024

Accepted for publication on 12.03.2025

For citation: Reznik E.V., Mogutova P.A., Shurdumova M.Kh. et al. Guillain-Barre Syndrome in A Patient with Infectious Endocarditis: Clinical Observation and Literature Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 310-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-310-320. EDN: UPWBRQ

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, МК — митральный клапан, СГБ — синдром Гийена-Барре, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

Синдром Гийена-Барре (СГБ) — тяжелое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, представляющее собой наиболее частую причину развития острого вялого тетрапареза, которое может приводить к жизнеугрожающей дыхательной недостаточности при отсутствии адекватной терапии [1].

СГБ считается наиболее частой формой острой полинейропатии. Ежегодно в мире он встречается с частотой от 0,6 до 2,4 на каждые 100 000 человек. Чаше поражает мужчин, чем женщин, частота встречаемости увеличивается с возрастом [2].

Выделяют следующие клинические формы СГБ (рис. 1) [2]:

- 1) Классическая сенсомоторная (30-85%);
- 2) Изолированная моторная (10-70%);
- 3) Паралитическая (5 — 10%);
- 4) Глоточно-шейно-плечевая форма (<5%);
- 5) Лицевая диплегия с парестезией (<5%);

- 6) Изолированная сенсорная форма (<1%);
- 7) Синдром Миллера Фишера (5-25%);
- 8) Стволовой энцефалит Бикерстаффа (<5% всех случаев заболевания).

Этиология и патогенез:

Этиология СГБ до конца не ясна, тем не менее его развитие связывают с предшествующей инфекцией, прежде всего *Samrulobacter jejuni*, вирусом Зика, гриппа, а с 2020 г. с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным вирусом SARS-CoV-2 [3, 4].

Пациенты с СГБ, спровоцированным инфекционным заболеванием, вырабатывают антитела против ганглиозидов собственных периферических нервов человека посредством молекулярной мимикрии. Бактериальный перекрестно-реактивный антиген, распознаваемый макрофагами и Т-клетками, индуцирует В-клетки для выработки антиганглиозидного ответа, который проникает в нервное волокно и активирует комплемент.

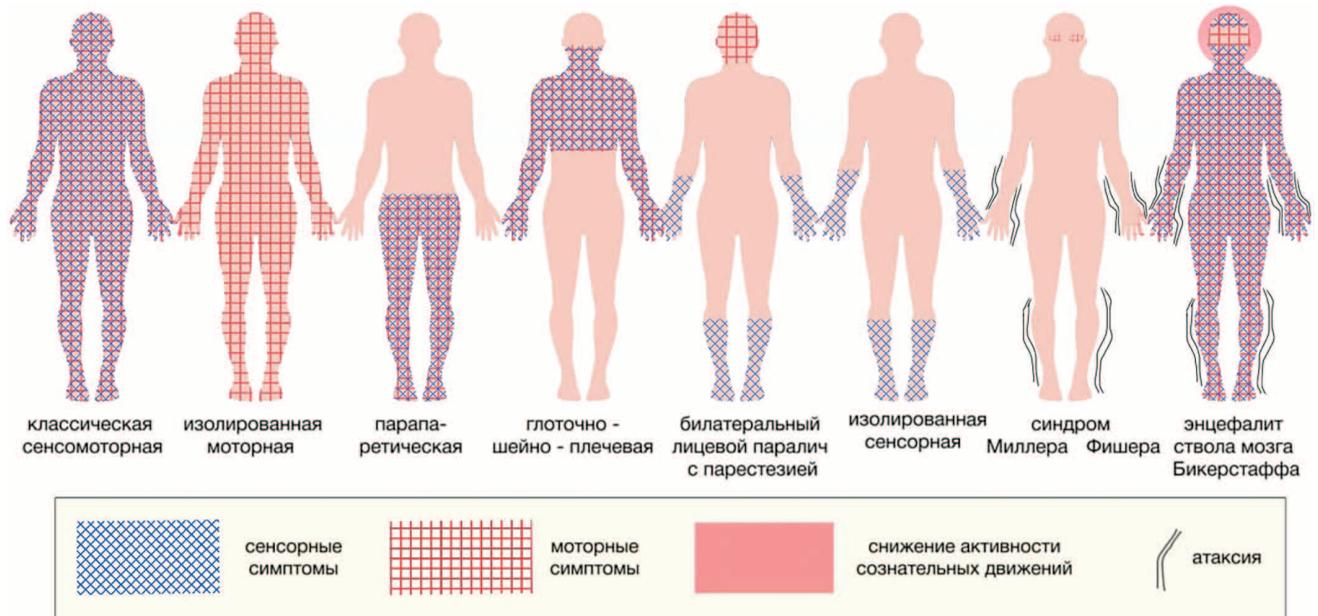


Рисунок 1. Клинические формы синдрома Гийена-Барре [2]

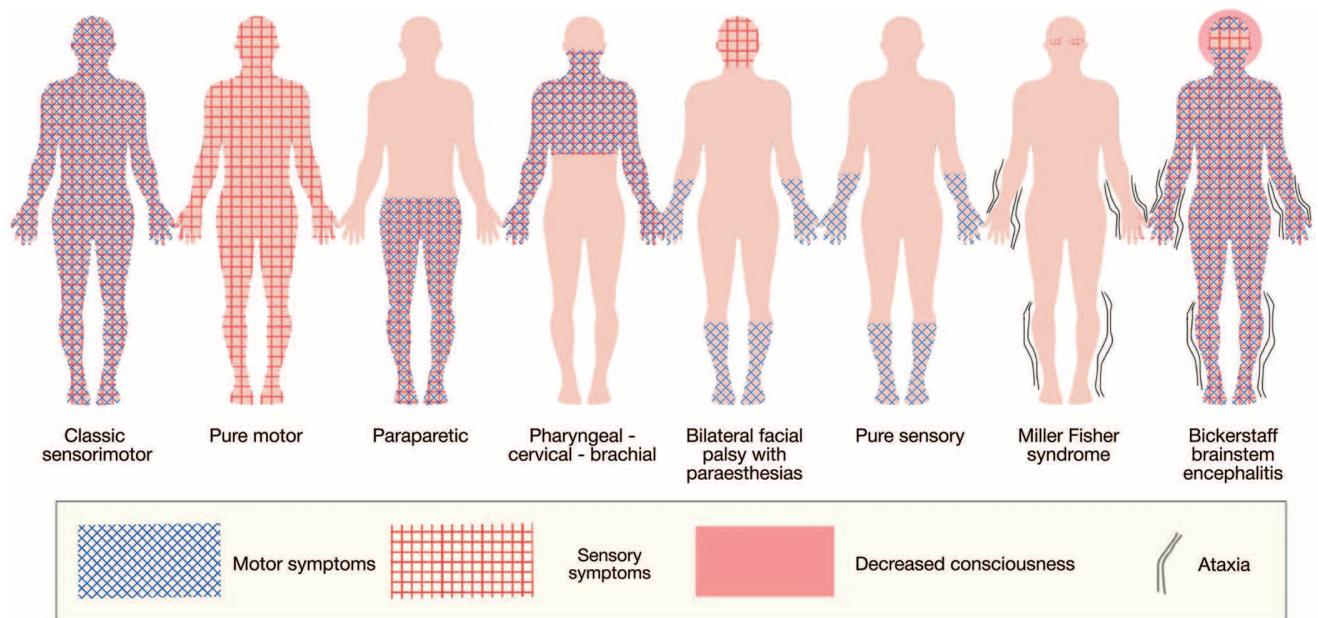


Fig.1. Clinical forms of Guillain-Barré syndrome [2]

Эти антитела связываются как с ганглиозидами нервного волокна, так и с антигенами микробов. Активированные эндоневральные макрофаги высвобождают цитокины и свободные радикалы, проникают в компактный миелин, периаksonальное пространство и иногда блокируют нервную проводимость или вызывают аксональную дегенерацию. Активированные Т-клетки высвобождают провоспалительные цитокины, фиксируют комплемент, повреждают шванновские клетки и в конечном итоге вызывают растворение миелина.

При острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии иммунное повреждение преимущественно происходит в миелиновой оболочке и связанных с ней компонентах шванновских клеток, тогда как при острой моторной аксональной нейропатии

основной мишенью являются мембраны нервного аксона (аксолема).

Клинические признаки СГБ вызваны прерыванием восходящих и нисходящих нейроанатомических путей в поперечной плоскости спинного мозга. Несмотря на то, что доказана связь между СГБ и инфекционными агентами, в ряде случаев заболевание определяется как идиопатическое [5].

Клиническая картина синдрома Гийена-Барре

У пациентов с классической сенсомоторной формой СГБ наблюдаются дистальные парестезии или потеря чувствительности, сопровождающиеся слабостью,

которая начинается в нижних конечностях и, прогрессируя, распространяется на верхние конечности и черепные нервы. При этом характерным является снижение или угасание сухожильных рефлексов у большинства пациентов в первые дни заболевания. Нарушения вегетативной нервной системы являются распространенным явлением и могут включать нестабильность артериального давления, нарушения ритма сердца, дисфункцию зрачков, а также дисфункцию кишечника или мочевого пузыря. Часто сообщается о болевом синдроме, который может быть мышечной, корешковой или нейропатической природы. Заболевание начинается остро или подостро, пациенты могут полностью инвалидизироваться в течение 2 недель. Однако, если максимальные клинические проявления у пациента появились в течение первых 24 часов или через 4 недели от начала заболевания, СГБ маловероятен. СГБ имеет монофазное клиническое течение, хотя у ряда пациентов возможны рецидивы [6].

Атипичная клиническая картина

СГБ также может проявляться атипично. Слабость и сенсорные признаки в большинстве случаев двусторонние, но могут быть асимметричными, преимущественно проксимальными или дистальными, могут начинаться в нижних, верхних или одновременно во всех конечностях. Возникновению слабости могут предшествовать сильная диффузная боль или изолированная дисфункция черепных нервов. У детей младше 6 лет часто наблюдаются неспецифические или атипичные клинические признаки, такие как боль без четкой локализации, раздражительность, менингизм или неустойчивая походка. Неспособность распознать эти признаки как раннее проявление СГБ может привести к задержке диагностики. У небольшого числа пациентов с атипичным СГБ, особенно с изолированной моторной формой, при электромиографическом исследовании на протяжении всего течения заболевания могут наблюдаться нормальные или даже усиленные рефлексы [7].

Особые формы синдрома Гийена-Барре в зависимости от симптоматики

У некоторых пациентов наблюдается отчетливый и стойкий клинический вариант СГБ, который не прогрессирует до классической картины потери чувствительности и слабости. К этим вариантам относятся: слабость без сенсорных признаков (изолированный моторный вариант); слабость, ограниченная черепно-мозговыми нервами (двусторонний паралич лицевого нерва с парестезиями), верхними конечностями (глоточно-шейно-плечевая форма) или нижними конечностями (парапаретический вариант); и синдром Миллера Фишера, который в своем полном проявлении состоит из офтальмоплегии, арефлексии и атаксии [8]. Варианты СГБ редко бывают «чистыми», частично совпадают с классическим синдромом или демонстрируют особенности, типичные для других форм. Помимо

перечисленных выше вариантов, в спектр СГБ часто включаются стволовой энцефалит Бикерстаффа и изолированный сенсорный вариант, поскольку они имеют общие клинические или патофизиологические особенности с СГБ. Однако включение этих клинических вариантов является предметом дискуссий, поскольку они не соответствуют диагностическим критериям СГБ [9].

Диагностика синдрома Гийена-Барре

При отсутствии достаточно чувствительных и специфичных биомаркеров заболевания диагноз СГБ основывается на клинической картине и результатах обследования, а также подтверждается дополнительными данными, такими как исследование спинномозговой жидкости и электромиографическое исследование. Два наиболее часто используемых набора диагностических критериев СГБ, разработанные Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта в 1978 г. (пересмотрены в 1990 г.) и «Brighton Collaboration» в 2011 г. [10], сохраняют свою актуальность и сегодня.

Исследование спинномозговой жидкости в основном используется для исключения других причин слабости, кроме СГБ, и должно проводиться во время первоначального обследования пациента. Классическим признаком СГБ является сочетание повышенного уровня белка и нормального количества клеток в спинномозговой жидкости (известное как белково-клеточная диссоциация). Однако уровень белка может оставаться в пределах нормы у 30–50 % пациентов в первую неделю после начала заболевания и у 10–30 % пациентов на второй неделе. Выраженный плеоцитоз (>50 клеток/мкл) не характерен для СГБ и возможен, например, при лептоменингеальных злокачественных новообразованиях, инфекционных или воспалительных заболеваниях спинного мозга или нервных корешков. Умеренный плеоцитоз (10–50 клеток/мкл), хотя и возможен у пациентов с СГБ, все же должен побудить клиницистов рассмотреть альтернативные диагнозы, например, инфекционные причины полирадикулита [11].

Диагностические критерии синдрома Гийена-Барре [2, 12]

Критерии, необходимые для постановки диагноза:

1. Прогрессирующая двусторонняя слабость верхних и нижних конечностей (первоначально могут поражаться только нижние конечности)
2. Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов в пораженных конечностях (в определенный момент клинического течения)

Симптомы, которые подтверждают диагноз:

- Прогрессивная фаза длится от нескольких дней до 4 недель (обычно менее 2 недель).
- Относительная симметрия симптомов и признаков.
- Относительно легкие сенсорные симптомы и признаки (отсутствуют при изолированном моторном варианте).

- Поражение черепных нервов, особенно двусторонний паралич лицевого нерва.
- Вегетативная дисфункция.
- Мышечная или корешковая боль в спине или конечностях.
- Повышение уровня белка в спинномозговой жидкости. Нормальный уровень белка не исключает диагноз.
- Электромиографические признаки моторной или сенсомоторной нейропатии. Нормальная электрофизиология на ранних стадиях не исключает диагноз.

Симптомы, ставящие под сомнение диагноз:

- Увеличение количества мононуклеаров или полиморфно-ядерных клеток в ликворе ($>50 \times 10^6/\text{л}$).
- Выраженная, стойкая асимметрия слабости.
- Дисфункция мочевого пузыря или кишечника в начале заболевания или персистирующая в течение заболевания.
- Тяжелая дыхательная дисфункция с ограниченной слабостью конечностей в дебюте заболевания.
- Сенсорные симптомы с ограниченной слабостью в дебюте заболевания.
- Лихорадка в дебюте заболевания.
- Значительно увеличенный уровень чувствительности, указывающий на травму спинного мозга.
- Гиперрефлексия или клонические судороги.
- Разгибательные подошвенные рефлекссы.
- Боль в животе.
- Медленное прогрессирование с ограниченной слабостью без поражения дыхательной мускулатуры.
- Продолжающееся прогрессирование в течение >4 недель после появления симптомов.
- Изменение сознания (кроме стволового энцефалита Бикерстафа).

Лечение синдрома Гийена-Барре

Терапию следует начинать, если пациенты не могут самостоятельно пройти 10 метров. Доказательства эффективности лечения у пациентов, которые все еще могут ходить самостоятельно, ограничены, но лечение следует рассмотреть, особенно если у этих пациентов наблюдается быстро прогрессирующая слабость или другие серьезные симптомы, такие как вегетативная дисфункция, бульбарная или дыхательная недостаточность. Клинические исследования продемонстрировали эффективность внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), начатого в течение 2 недель после появления слабости, и плазмафереза, начатого в течение 4 недель. За пределами этих периодов времени доказательства эффективности терапии отсутствуют [13].

ВВИГ (0,4 г/кг массы тела ежедневно в течение 5 дней) и плазмаферез (200–250 мл плазмы/кг массы тела за пять сеансов) являются одинаково эффективными методами лечения СГБ. ВВИГ и плазмаферез сопоставимы по рискам развития побочных эффектов.

Поскольку ВВИГ более доступен и прост в применении, чем плазмаферез, его применяют чаще. Интересно, что плазмаферез с последующим введением ВВИГ не показал большей эффективности, чем один из этих методов лечения в отдельности. В клинических условиях, где ресурсы ограничены, плазмаферез небольшого объема может быть экономичной и относительно безопасной альтернативой обычному плазмаферезу, но этот подход не может быть рекомендован для широкого применения, пока его эффективность не будет доказана в дальнейших исследованиях [14].

Помимо ВВИГ и плазмафереза, другие методы терапии не доказали свою эффективность в лечении СГБ. Восемь рандомизированных контролируемых клинических исследований не выявили существенной пользы кортикостероидов при СГБ, а лечение пероральными кортикостероидами даже показало отрицательное влияние на прогноз [14].

Можно рассмотреть антибактериальное или противовирусное лечение у пациентов с СГБ, если присутствует клиническая картина инфекционного заболевания [15].

Взаимосвязь СГБ и инфекционного эндокардита изучена недостаточно.

Клинический случай

У пациента 54 лет внезапно появились слабость и онемение в нижних конечностях, более выраженные слева. Через двое суток из-за нарастания слабости в нижних конечностях упал на лестнице. Госпитализирован с подозрением на ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Из анамнеза известно, что АД не контролирует, 2 недели назад перенес острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры тела до $37,3^{\circ}\text{C}$, по поводу которого за медицинской помощью не обращался. Хронические заболевания, никотиновую, наркотическую зависимость отрицает.

При поступлении состояние тяжелое. Кожа обычной окраски, на нижних конечностях и правом плече гематомы разной степени давности. При аускультации легких дыхание жесткое, влажные крупнопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких. Частота дыхания — 25 в мин. АД — 170/105 мм рт. ст. При аускультации сердца тоны приглушены, систолический шум на верхушке, проводящийся в левую подмышечную область. Частота сердечных сокращений — 78 ударов в минуту. Признаков застоя по большому кругу кровообращения не выявлено. Неврологический статус на время поступления: сознание ясное, шкала комы Глазго — 15 баллов. Менингеальных знаков нет. Поля зрения сохранены, пареза взора нет, зрачки округлой формы, OD = OS, фотореакции сохранены. Горизонтальный установочный нистагм при взгляде влево, асимметрия носогубных складок за счет левой половины лица (преморбидный фон), язык по средней линии, глотание, фонация, артикуляция сохранены. Двигательная сфера: тетрапарез до 4 баллов, при проведении верхней и нижней пробы Барре быстрее опускаются левые конечности. Сухожильные рефлекссы снижены, D=S. Патологические стопные рефлекссы не вызываются. Чувствительность не

изменена. Координаторные пробы выполняет с мимопаданием из-за слабости в конечностях.

Проведена КТ головного мозга: данных за острое нарушение мозгового кровообращения нет, диагностированы острый левосторонний гайморит и этмоидит.

В течение 12 часов пребывания в стационаре в неврологическом статусе отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания тетрапареза до 3 баллов в верхних конечностях, 2 баллов в нижних конечностях. Появилась умеренная дисфагия и дизартрия. Повторно осмотрен неврологом. Для исключения ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне проведены КТ головного мозга в динамике — без очаговой патологии. При КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий и внутричерепного сегмента брахиоцефальных артерий, артерий Виллизева круга гемодинамически значимых стенозов и острой патологии не выявлено.

В клиническом анализе ликвора выявлено увеличение концентрации белка до 0,8 г/л (норма — 0,22–0,33 г/л). Электронейромиография не проводилась по техническим причинам. Учитывая данные анамнеза, клиническую картину, отсутствие очага ишемии на КТ, окклюзий по данным КТ — ангиографии, заподозрены СГБ или генерализованная форма миастении. Для исключения миастении выполнена прозерина проба — результат отрицательный.

При эхокардиографии выявлены признаки миксоматозной дегенерации и отрыв хорд передней створки митрального клапана (МК) — «молотящая створка». Отмечаются гипо- и изоэхогенные наложения по краям створки, вероятнее всего, вегетации. Митральная регургитация 3 степени. Чреспищеводная эхокардиография подтвердила предположение об инфекционном эндокардите, выявив вегетации на передней створке МК (Рис. 2). Кроме того, выявлен тромб в полости правого предсердия, фиксированный к стенке (Рис. 3).

Проведено комплексное обследование пациента: ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий, лучевых артерий с проведением ротационных проб, УЗИ вен нижних конечностей, УЗИ почек, надпочечников, брюшинного пространства — патологии не выявлено. По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического калькулезного холецистита, умеренные диффузные изменения печени.

На основании 1 большого и 1 малого модифицированных критериев Дьюка (2015 г.) пациенту выставлен диагноз:

Основное заболевание: Подострый первичный инфекционный эндокардит передней створки нативного митрального клапана.

Конкурирующее заболевание: Синдром Гийена-Барре.
Фоновое заболевание: Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана.

Осложнения основного заболевания: Отрыв хорд передней створки митрального клапана. Митральная регургитация 3 степени. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса II А стадии, II функциональный класс по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая. Целевой уровень

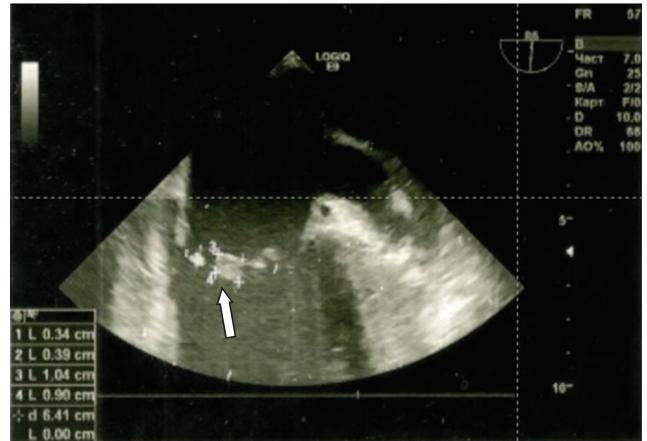


Рисунок 2. Чреспищеводная эхокардиография. Две вегетации на передней створке митрального клапана 0,34*0,39 см и 1,04*0,9 см в диаметре (указаны стрелкой)

Fig. 2. Transesophageal echocardiography. Two vegetations on the anterior leaflet of the mitral valve are 0.34*0.39 cm and 1.04*0.9 cm in diameter (indicated by an arrow)



Рисунок 3. Чреспищеводная эхокардиография. Тромб в полости правого предсердия (указан стрелкой), фиксированный к стенке

Fig. 3. Transesophageal echocardiography. Thrombus in the cavity of the right atrium (indicated by an arrow), fixed to the wall

АД — 120-130/70-79 мм рт. ст. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Тромбоз правого предсердия. Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит, стадия ремиссии. Острый левосторонний гайморит. Острый этмоидит.

При многократных посевах крови на стерильность — рост флоры не выявлен. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты лабораторных методов исследования

Показатели	Сутки госпитализации	Референсные значения	1	3	7	10	12	14
Гемоглобин, г/л		130-160	134	119	112	87	91	90
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		150-400	6	82	226	275	438	454
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		4-9	9,2	10,1	17,6	11,67	21,79	25,7
Палочкоядерные нейтрофилы, %		1-6	-	-	7	-	4	8
Сегментоядерные нейтрофилы, %		47-72	80,9	81,2	78	-	91	85
Креатинин, ммоль/л		70-120	75,5	73	90,1	83,6	109,3	284,8
Мочевина, ммоль/л		2,5-8,3	6,2	5,55	13,4	16,69	20,54	49,93
Общий белок, г/л		65-85	61,1	68	72,6	63,5	62,7	60,4
Альбумин, г/л		35-52	39,7	33,7	31,1	27,5	27,6	25,7
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л		10-41	19,7	25,4	38,5	362	341	1060,8
Аспаргатаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л		11-41	37,9	27,9	27,2	292	178	1699,6
Щелочная фосфатаза, ЕД/л		30-120	82,8	86,7	72,4	88,1	108,8	124,8
Калий, ммоль/л		3,5-5,1	3,89	4,6	3,8	3,9	4,2	7,7
Прокальцитонин, нг/мл		< 0,05	-	0,1	0,47	-	6,3	30,15

Table 1. Results of laboratory research methods.

Indicators	Day of hospitalization	Reference values	1	3	7	10	12	14
Hemoglobin, g/l		130-160	134	119	112	87	91	90
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		150-400	6	82	226	275	438	454
Platelets, $\times 10^9/\text{л}$		4-9	9,2	10,1	17,6	11,67	21,79	25,7
Band neutrophils, %		1-6	-	-	7	-	4	8
Segmented neutrophils, %		47-72	80,9	81,2	78	-	91	85
Creatinine, mmol/l		70-120	75,5	73	90,1	83,6	109,3	284,8
Urea, mmol/l		2,5-8,3	6,2	5,55	13,4	16,69	20,54	49,93
Total protein, g/l		65-85	61,1	68	72,6	63,5	62,7	60,4
Albumin, g/l		35-52	39,7	33,7	31,1	27,5	27,6	25,7
Alanine aminotransferase (ALT), U/l		10-41	19,7	25,4	38,5	362	341	1060,8
Aspartate aminotransferase (AST), U/l		11-41	37,9	27,9	27,2	292	178	1699,6
Alkaline phosphatase, U/l		30-120	82,8	86,7	72,4	88,1	108,8	124,8
Potassium, mmol/l		3,5-5,1	3,89	4,6	3,8	3,9	4,2	7,7
Procalcitonin, ng/ml		< 0,05	-	0,1	0,47	-	6,3	30,15

Начата антибактериальная терапия (меропенем тригидрат 1 г внутривенно 3 раза в сутки; линезолид 600 мг внутривенно 2 раза в сутки). В связи с выраженной тромбоцитопенией проведены многократные трансфузии тромбоконцентрата. После коррекции тромбоцитопении назначена антикоагулянтная терапия. В связи с нарастанием признаков дыхательной недостаточности больной переведен на ИВЛ. На 3-и сутки выполнена трахеостомия.

На третьи сутки госпитализации отмечено нарастание тетрапареза до 1 балла, отсутствие сухожильных рефлексов. Начата иммуномодулирующая терапия (белки плазмы человека с содержанием иммуноглобулина G не менее 98% в дозе 400 мг/кг/сутки), на фоне которой неврологический статус улучшился: мышечная сила в верхних и нижних конечностях увеличилась с 1 до 3 баллов в проксимальных, с 1 до

2 баллов — в дистальных отделах. Пациент был переведен на самостоятельное дыхание с инсуфляцией кислорода со скоростью 5 л/мин.

Несмотря на проводимую терапию, на 12-е сутки госпитализации состояние пациента резко ухудшилось: повысилась температура тела до $38,0^{\circ}\text{C}$, выросла дыхательная недостаточность, пациент повторно переведен на ИВЛ.

При посеве отделяемого из интубационной трубки выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (10^5 КОЕ/мл), *Acinetobacter baumannii* (10^7 КОЕ/мл).

При КТ органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, при внутривенном болюсном контрастировании — признаки тромбоэмболии нижнедолевой артерии слева. Произведена коррекция антибактериальной терапии: меропенем тригидрат отменен; назначен полимиксин В

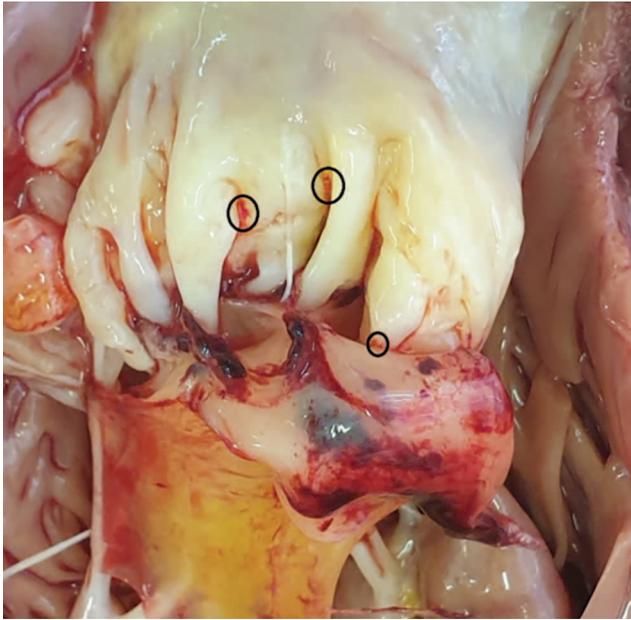


Рисунок 4. *Vegetations (marked with a circle) on the endocardium of the mitral valve*
Fig. 4. *Vegetations (marked with a circle) on the endocardium of the mitral valve*

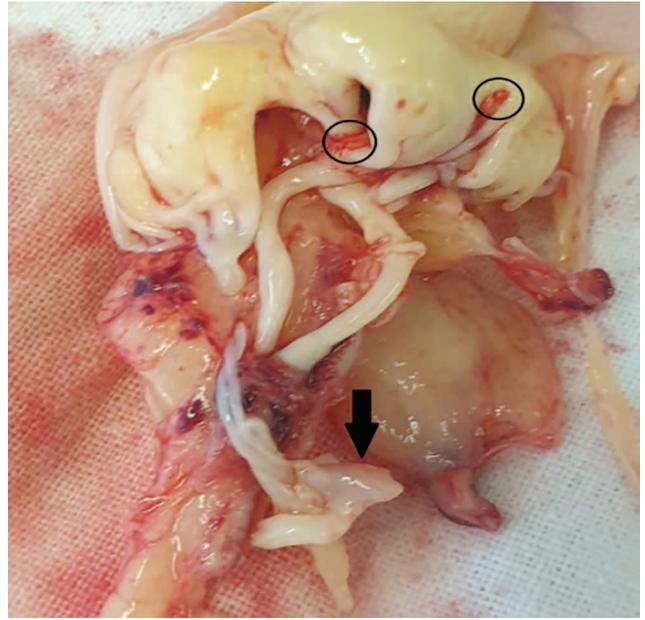


Рисунок 5. *Vegetations (marked with a circle) on the endocardium of the mitral valve. Mitral valve leaflet rupture (arrow)*
Fig. 5. *Vegetations (marked with a circle) on the endocardium of the mitral valve. Mitral valve leaflet rupture (arrow)*

100 мг 2 раза в сутки внутривенно, линезолид 600 мг внутривенно 2 раза в сутки продолжен.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного продолжало ухудшаться: на 13-е сутки госпитализации отмечалось нарастание полиорганной недостаточности (с развитием острого повреждения почек, гиперкалиемии) на фоне сепсиса, цитолитического синдрома, на ЭКГ зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий со склонностью к гипотонии, потребовавшей начала инотропной поддержки.

На 14-е сутки госпитализации на мониторе зарегистрирована асистолия. Реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

При аутопсии подтверждено наличие инфекционного эндокардита (вегетации розового цвета на эндокарде МК (рис. 4, 6), отрыв хорд МК (рис. 5), обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, скудный рост *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*), тромб в полости правого предсердия. Патологические изменения в веществе головного мозга не обнаружены.

Заключительный патологоанатомический диагноз:

Основной: Инфекционный эндокардит митрального клапана (микробиологическое исследование клапана сердца No46518: обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, скудный рост *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*).

Осложнение основного: Сепсис: гиперплазия костного мозга, спленомегалия (190 г), двусторонняя полисегментарная пневмония (микробиологическое исследование клапана сердца No46518: обильный рост *Pseudomonas aeruginosa*, умеренный рост *Klebsiella pneumoniae* и скудный рост *Acinetobacter baumannii*). Полинейропатия критических состояний. Отрыв створок митрального клапана. Тромб в ушке правого пред-

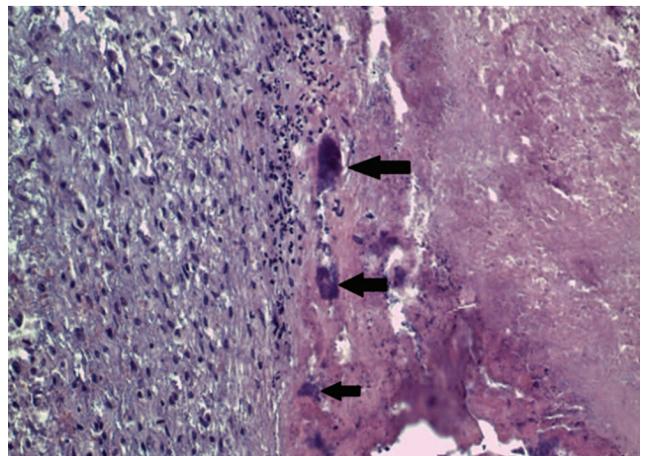


Рисунок 6. *Acute endocarditis with bacterial colonies (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin, magnification x200*
Fig. 6. *Acute endocarditis with bacterial colonies (indicated by arrows). Staining with hematoxylin and eosin, magnification x200*

сердия. Тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии слева. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующий: Артериальная гипертензия (масса сердца 360 г, толщина миокарда левого желудочка 1,6 см, артериоартериолонефросклероз). Атеросклероз аорты (4 стадия, 3 степень), атеросклероз артерий основания головного мозга (1 стадия, 1 степень), атеросклероз коронарных артерий (3 стадия, 3 степень, стеноз 25%), коронарных артерий (3 стадия, 3 степень, стеноз 25%). Узловая гиперплазия предстательной железы.

Обсуждение клинического случая

Часто СГБ развивается через 1-3 недели после перенесенного инфекционного заболевания, вызванного цитомегаловирусом, вирусом гриппа, вирусом *Зика* и др. или бактериальной инфекцией, такой как *Campylobacter jejuni* и *Mycoplasma pneumoniae* [12]. С 2020 г. список провоцирующих инфекций дополнился вирусом SARS-CoV-2 [4]. В 2023 г. был опубликован обзор, посвященный развитию СГБ у пациентов после инфицирования вирусом ветряной оспы [16]. Есть единичные сообщения о случаях развития СГБ у пациентов на фоне острого инфекционного эндокардита нативного [17] и протезированного [18] клапанов.

Со слов пациента, за 2 недели до госпитализации он перенес острую респираторную вирусную инфекцию, с подъемом температуры тела до 37,3°C, которая осложнилось острым левосторонним гайморитом и этмоидитом (выявлены на КТ головного мозга в день поступления).

При классическом варианте течения СГБ симптомы прогрессируют в пределах 2-4 недель, начинаясь со стоп, далее распространяясь на мышцы бедер, кисти рук, плечевой пояс, туловище и в тяжелых случаях на мышцы глотки [2, 6]. Симптомы у представленного нами больного развивались гораздо быстрее: впервые слабость в нижних конечностях ощутил за 2 дня до госпитализации, при осмотре неврологом выявлены двигательные нарушения, больше слева, снижение рефлексов с обеих сторон, 12 часами позже появились умеренная дизартрия и дисфагия. Функции тазовых органов не нарушались.

Тяжесть состояния пациента осложняло наличие инфекционного эндокардита, выявленного с помощью трансторакальной и подтвержденного при чреспищеводной эхокардиографии. Судить о времени формирования вегетаций крайне сложно, т.к. пациент отрицал подъем температуры тела более 38°C, пятна Лукина или пятна Джейнуэя или иные признаки заболевания до госпитализации.

Инфекционный эндокардит, как правило, может спровоцировать различные системные осложнения. Септическая эмболия жизненно важных органов, включая головной мозг, может наблюдаться примерно в 25% случаев. Риск эмболических осложнений увеличивается при стафилококковой этиологии инфекционного эндокардита, при локализации вегетаций на МК и/или при размере вегетаций более 10 мм [17]. У представленного нами пациента вегетации определялись на передней створке МК и размер их превышал 10 мм. Однако, проведенные обследования в первые сутки госпитализации пациента (КТ головного мозга и КТ-ангиография внутричерепного сегмента брахиоцефальных артерий) исключили эмболию сосудов головного мозга. Нарастающая слабость в конечностях, снижение, а в последующем отсутствие сухожильных рефлексов, развитие дисфагии и дизартрии, отсутствие очагов ишемии на КТ, отрицательная прозерина проба, результаты клинического анализа спинномозговой жидкости (белково-клеточная диссоциация), позволили диагностировать СГБ и начать

иммуномодулирующую терапию с положительным эффектом. В данном случае основным заболеванием, вероятнее всего, является инфекционный эндокардит развившийся после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, осложнившейся гайморитом и этмоидитом; конкурирующим заболеванием следует рассматривать СГБ. Однако учитывая сложные механизмы этиопатогенеза нельзя исключить и вероятность развития СГБ как 1 из иммунокомплексных осложнений острого/подострого инфекционного эндокардита.

У большинства пациентов (около 75% случаев) СГБ протекает относительно благоприятно и его симптомы регрессируют даже при отсутствии терапии. У нашего пациента наблюдался положительное влияние иммуномодулирующей терапии в отношении СГБ. Однако, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, отмечалось развитие сепсиса с явлениями полиорганной недостаточности и летальный исход.

Заключение

Таким образом, представлено клиническое наблюдение больного с инфекционным эндокардитом митрального клапана после недавно перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, осложнившейся левосторонним гайморитом и этмоидитом, и синдром Гийена-Барре. Клинико-патогенетические взаимосвязи и особенности ведения пациентов с наличием двух описанных тяжелых состояний нуждаются в дальнейшем изучении.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В.: разработка концепции клинического случая, критический пересмотр рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Могутова П.А.: наблюдение пациента, предоставление некоторых материалов обследований, составление черновика рукописи, коррекция статьи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы

Шурдумова М.Х.: ведение пациента, корректирование рукописи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Асташкевич Е.В.: составление черновика рукописи, написание обзора литературы, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы

Лукьянов А.Л.: ведение пациента, корректирование рукописи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Михалева Л.М.: предоставление некоторых материалов обследований, корректирование рукописи, согласие принять на себя ответ-

ственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Мидибер К.Ю.: предоставление некоторых материалов обследований, корректирование рукописи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Смирнов А.П.: корректирование рукописи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии рукописи

Голухов Г.Н.: предоставление материалов обследований, корректирование рукописи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; окончательное утверждение публикуемой версии 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

Reznik E.V.: substantial contributions to the conception of the work, reviewing it critically for important intellectual content, final approval of the version to be published

Mogutova P.A.: observation of the patient, provision of some examination materials, drafting the work, proofreading the work, agreement to be accountable for all aspects of the work

Shurdumova M.Kh.: treatment and monitoring of the patient, final approval of the version to be published; agreement to be accountable for all aspects of the work

Astashkevich E.V.: drafting the work and a literature review, agreement to be accountable for all aspects of the work

Lukyanov A.L.: treatment and monitoring of the patient, final approval of the version to be published; agreement to be accountable for all aspects of the work

Mikhaleva L.M.: provision of certain examination materials, proofreading of the work, agreement to be accountable for all aspects of the work; final approval of the version to be published

Midiber K.Yu.: provision of certain survey materials, proofreading of the work, agreement to be accountable for all aspects of the work; final approval of the published version of the manuscript

Smirnov A.P.: proofreading of the work, agreement to be accountable for all aspects of the work; final approval of the published version of the manuscript

Golukhov G.N.: proofreading of the work, agreement to be accountable for all aspects of the work; final approval of the published version of the manuscript

Список литературы / References:

- Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2): 123-33. doi: 10.1159/000324710. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422765; PMCID: PMC5703046.
- Leonhard S.E., Mandarakas M.R., Gondim F.A.A., et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov; 15(11): 671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31541214; PMCID: PMC6821638.
- Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A., et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group*. *Ann Neurol*. 1998 Nov; 44(5): 780-8. doi: 10.1002/ana.410440512. PMID: 9818934.
- Shahrizaila N., Lehmann H.C., Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021 Mar 27; 397(10280): 1214-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647239.
- Van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J., et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug; 10(8): 469-82. doi: 10.1038/nrneurol.2014.121. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25023340.
- Ситкали И.В., Колоколов О.В. Синдром Гийена-Барре как междисциплинарная проблема. *Лечащий врач*. 2019; 11: 48–55. DOI: 10.26295/OS.2019.59.53.012
- Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Guillain-Barré syndrome as an interdisciplinary problem. *Lechaschchiy vrach*. 2019; 11: 48–55. [In Russian.] DOI: 10.26295/OS.2019.59.53.012.
- Ruts L., Drenthen J., Jongen J.L., et al. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010 Oct 19; 75(16): 1439-47. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f88345. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861454.
- Hiew F.L., Rajabally Y.A. Malignancy in Guillain-Barré syndrome: A twelve-year single-center study. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15; 375: 275-278. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.024. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28320147.
- Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995 Aug 3; 333(5): 269-75. doi: 10.1056/NEJM199508033330501. PMID: 7596370.
- Dourado M.E., Félix R.H., da Silva W.K., et al. Clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome in a tropical country: a Brazilian experience. *Acta Neurol Scand*. 2012 Jan; 125(1): 47-53. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01503.x. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21428966.
- Fokke C., van den Berg B., Drenthen J., et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014 Jan; 137(Pt 1): 33-43. doi: 10.1093/brain/awt285. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24163275.
- Пирадов М.А. Супонева Н.А. Шнайдер Н.А. и др. Синдром Гийена-Барре. Клинические рекомендации. 2016. [Электронный ресурс]. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-gijena-barre-u-vzroslykh_14274/ (дата обращения: 12.03.2025)
- Piradov M.A., Suponeva N.A., Schneider N.A., et al. Guillain-Barré syndrome. Clinical guidelines. 2016. [Electronic resource]. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-gijena-barre-u-vzroslykh_14274/ (date of the application: 12.03.2025)
- Кутепов Д.Е., Литвинов Н.И. Синдром Гийена-Барре. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(6): 1027-1034. DOI: 10.17750/KMJ2015-1027
- Kutepov D.E., Litvinov N.I. Guillain-barré syndrome Kazan medical journal. 2015; 96(6): 1027-1034. [in Russian] DOI: 10.17750/KMJ2015-1027
- Van den Bergh P.Y.K., Piéret F., Woodard J.L., et al. Guillain-Barré syndrome subtype diagnosis: A prospective multicentric European study. *Muscle Nerve*. 2018; 58(1): 23-28. DOI: 10.1002/mus.26056.
- Hopkins S.E., Elrick M.J., Messacar K. Acute Flaccid Myelitis—Keys to Diagnosis, Questions About Treatment, and Future Directions. *JAMA Pediatr*. 2019 Feb 1; 173(2): 117-118. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4896. PMID: 30500054.
- Nerabani Y., Atli A.A., Hamdan O., et al. Guillain-Barré syndrome following varicella-zoster virus infection: a case report and systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Oct 4; 85(11): 5621-5628. doi: 10.1097/MS9.0000000000001370. PMID: 37915710; PMCID: PMC10617928.
- Bhatt M., Gupta N., Soneja M., et al. Infective Endocarditis Following Chicken Pox: A Rare Association. *Kurume Med J*. 2021 Jul 21; 66(2): 127-133. doi: 10.2739/kurumemedj.MS662004. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34135199.
- Celik T., Iyisoy A., Celik M., et al. A case of Guillain-Barré syndrome following prosthetic valve endocarditis. *Int J Cardiol*. 2009 Mar 20; 133(1): 102-4; author reply 104-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.065. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17942174.

Информация об авторах

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский университет), Москва; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Могутова Полина Александровна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, e-mail: p.mogutova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-7788>

Шурдумова Марина Хасановна — к.м.н., заведующий отделением неврологии для больных с ОНМК, 119415, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Асташкевич Егор Владимирович — студент ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский университет), Москва, e-mail: egor-psp@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-7788>

Лукьянов Андрей Львович — к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский университет), Москва, e-mail: andrey_lukyanov@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>

Михалева Людмила Михайловна — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва; заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, e-mail mikhalevalm@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9929-1874>

Мидибер Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва; заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, e-mail midiber@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Смирнов Андрей Павлович — к.м.н., главный внештатный специалист ДЗМ в ЗАО по неврологии, врач-невролог высшей квалификационной категории, врач функциональной диагностики, главный врач ГБУЗ «ГП № 212 ДЗМ», Москва; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский университет), Москва, E-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Голухов Георгий Натанович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, президент ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, E-mail: gkb31@zdrav.mos.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>

Information about the authors

Reznik Elena Vladimirovna — MD, PhD, Head of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of Institute of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Polina A. Mogutova — C. Sc. (Med.), PhD of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of Institute of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: p.mogutova@gmail.com, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8555-7788>

Marina Kh. Shurdumova — C. Sc. (Med.), Head of the department of neurology for patients with stroke of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow; PhD of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: dr_shurdumova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-7237>

Egor V. Astashkevich — student of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: egor-psp@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-7788>

Andrey L. Lukyanov — C. Sc. (Med.), head of the department of resuscitation and intensive care for patients with stroke of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow; PhD of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after academician L.O. Badalyan of the Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: andrey_lukyanov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-3016>

Liudmila M. Mikhaleva — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow; Head of the pathological department Moscow, GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow Russia, Moscow, e-mail mikhalevalm@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9929-1874>

Konstantin Yu. Midiber — C. Sc. (Med), pathologist GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow Russia, Moscow; Head of the group of pathomorphological and immunohistochemical studies, Reference center Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, e-mail midiber@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Andrey P. Smirnov — C. Sc. (Med.), Chief freelance specialist of the Department of Health at ZAO in neurology, neurologist of the highest qualification category, functional diagnostics doctor, Chief Physician of City polyclinic No. 212 of the Moscow Department of Health, Russia, Moscow; PhD of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the Federal State Budgetary Institution "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov", Moscow, E-mail: gp212@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4140>

Georgy N. Golukhov — MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, President of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, E-mail: gkb31@zdrav.mos.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

