

ISSN 2658-4190
eISSN 2658-4204

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

2023, ТОМ 8, № 2



MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2023, VOLUME 8, N 2

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2023, VOLUME 8, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE: THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:
Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian
Federation, 194100. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: annashapovalova@yandex.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 10,5.
Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано в ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 76. Дата выхода 06.06.2023.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письмен-
ного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and
practice / Медицина: теория и практика»
обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор В.С. Василенко V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный редактор Executive Editor

К. м. н., доцент А.Б. Шаповалова A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Д. м. н., профессор М.В. Авдеева M.V. Avdeeva, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, Prof., PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор И.Н. Антонова I.N. Antonova, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Г.О. Багатурия G.O. Bagaturiya, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Prof., MD, PhD

С.Ю. Бартош-Зеленая S.Yu. Bartosh-Zelenaya

(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., ведущ. научн. сотр. MD, PhD, Leading Researcher

И.В. Вологодина I.V. Vologdina

(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Н.Н. Гладких N.N. Gladkikh, Prof., MD, PhD
(Ставрополь) (Stavropol)

Д. м. н., профессор А.В. Гостимский A.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор М.С. Григорович M.S. Grigorovich, Prof., MD, PhD
(Киров) (Kirov)

Д. м. н., профессор Э.В. Земцовский E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Р.К. Кантемирова R.K. Kantemirova, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор М.П. Королев M.P. Korolev, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Н.Ю. Коханенко N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. б. н., профессор А.В. Лысенко A.V. Lyzenko, MD, PhD (biology), Prof.
(Ростов-на-Дону) (Rostov-on-Don)

Д. м. н., профессор В.П. Новикова V.P. Novikova, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

З. д. н., д. м. н., профессор В.И. Орел V.I. Orel, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., доцент О.А. Осипова O.A. Osipova, Associate Prof., MD, PhD
(Белгород) (Belgorod)

Д. м. н., профессор В.Н. Федоретц V.N. Fedorets, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Л.В. Щеглова L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор А.Н. Шишкин A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор Е.В. Эсауленко E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

Д. м. н., профессор В.В. Яковлев V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD
(Санкт-Петербург) (Saint-Petersburg)

2023, ТОМ 8, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В. С. Василенко, И. Н. Антонова,
Е. Б. Карповская, Н. С. Канавец, Н. А. Корельская*
Роль макрофагозависимых воспалительных
процессов в образовании нестабильных
атеросклеротических поражений.....3
- Л. А. Даниленко, М. В. Калинина, А. В. Калинин,
А. Т. Давыдов, Д. Ю. Бутко, С. А. Науменко,
А. К. Артамонов, Е. М. Артемьева*
Восстановительное лечение синдрома
перенапряжения мышц спины у спортсменов,
занимающихся греблей и плаванием..... 10
- В. Н. Федорец, Е. Ю. Загарских,
Г. А. Прощай, В. С. Василенко*
Структурные и функциональные изменения
щитовидной железы, установленные в период
гестации 17
- Н. О. Санчат, А. В. Гоголев*
Индивидуально-типологический статус
и функциональные возможности городских
старшеклассников в Республике Тыва25
- В. В. Смирнов, А. Б. Шаповалова,
А. А. Платонова, Е. Б. Карповская, С. Н. Иванов,
Н. Н. Матвеева, Н. В. Худякова, Д. О. Титова*
Протекторная роль инкретин в профилактике
сердечно-сосудистого риска у пациенток с
сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе 31
- Л. К. Церцвадзе, М. В. Авдеева,
Л. В. Щеглова, В. С. Василенко*
Предикторы риска развития метаболического
синдрома у юношей с абдоминальным ожирением.... 40

ОБЗОРЫ

- Д. С. Суханов, Ю. С. Алексеева, Е. В. Тимофеев*
Гепатотоксическое действие и метаболизм
противотуберкулезных препаратов.....48
- А. К. Юркин, Е. А. Юркина,
А. И. Жигулина, В. Н. Федорец*
Клинико-иммунологические аспекты поражения
периферической нервной системы при системной
красной волчанке у взрослых63

ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов.....77

ORIGINAL PAPERS

- V. S. Vasilenko, I. N. Antonova,
E. B. Karpovskaya, N. S. Kanavets, N. A. Korelskaia*
The role of macrophage-dependent inflammatory
processes in the formation of unstable atherosclerotic
lesions.....3
- L. A. Danilenko, M. V. Kalinina, A. V. Kalinin,
A. T. Davydov, D. Yu. Butko, S. A. Naumenko,
A. K. Artamonov, E. M. Artemieva*
Recovery treatment overstrain syndrome of back
muscles in rowing and swimming athletes..... 10
- V. N. Fedorets, E. Yu. Zagarskikh,
G. A. Proshchai, V. S. Vasilenko*
Structural and functional changes in the thyroid gland
installed during the gestation period 17
- N. O. Sanchat, A. V. Gogolev*
Individual-typological status and functional
capabilities of urban high school students in the
Republic of Tyva25
- V. V. Smirnov, A. B. Shapovalova, A. A. Platonova,
E. B. Karpovskaya, S. N. Ivanov, N. N. Matveeva,
N. V. Khudyakova, D. O. Titova*
The protective role of incretins in the prevention of
cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes
mellitus in perimenopause 31
- L. K. Tsertsvadze, M. V. Avdeeva,
L. V. Scheglova, V. S. Vasilenko*
Predictors of metabolic syndrome development risk
in young men with abdominal obesity.....40

REVIEWS

- D. S. Sukhanov, Yu. S. Alekseeva, E. V. Timofeev*
Hepatotoxic effect and metabolism
of anti-tuberculosis drugs48
- A. K. Yurkin, E. A. Yurkina,
A. I. Gigulina, V. N. Fedorets*
Clinical and immunological aspects of peripheral
nervous system lesions in systemic lupus
erythematosus in adults63

INFORMATION

- Rules for authors77

РОЛЬ МАКРОФАГОЗАВИСИМЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОБРАЗОВАНИИ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

© Владимир Станиславович Василенко¹, Ирина Николаевна Антонова²,
Екатерина Борисовна Карповская¹, Наталья Сергеевна Канавец¹,
Наталья Александровна Корельская³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Владимир Станиславович Василенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

Для цитирования: Василенко В.С., Антонова И.Н., Карповская Е.Б., Канавец Н.С., Корельская Н.А. Роль макрофагозависимых воспалительных процессов в образовании нестабильных атеросклеротических поражений // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 3–9. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.93.68.001>

Поступила: 17.09.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Мононуклеарные клетки (лимфоциты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также острых и хронических воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и распространяются в очаге атеросклеротического поражения. **Цель и задачи.** Проведено изучение роли лимфоцитов и макрофагов в формировании иммуновоспалительных реакций при образовании стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений у человека. **Материалы и методы.** Степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами выявляли с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина. Морфометрический анализ содержания мононуклеаров проводили в интиме и адвентиции на нормальных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. **Результаты.** Установлено, что количественное содержание малых и средних лимфоцитов и макрофагов в нестабильном атеросклеротическом поражении значительно выше по сравнению с нормой, начальной стадией поражения и стабильной атеросклеротической бляшкой. Численность мононуклеарных клеток возрастает не только в интиме, но и в атероматозном ядре нестабильной бляшки и в подлежащих под атеросклеротическими поражениями участках адвентиции артерий. **Вывод.** Увеличение содержания мононуклеарных клеток в нестабильных атеросклеротических поражениях свидетельствует об участии лимфоцитов и макрофагов в их образовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мононуклеарные клетки; нестабильная атеросклеротическая бляшка.

THE ROLE OF MACROPHAGE-DEPENDENT INFLAMMATORY PROCESSES IN THE FORMATION OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC LESIONS

© Vladimir S. Vasilenko¹, Irina N. Antonova², Ekaterina B. Karpovskaya¹, Nataliya S. Kanavets¹, Natalya A. Korelskaia³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Vladimir. S. Vasilenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

For citation: Vasilenko VS, Antonova IN, Karpovskaya EB, Kanavets NS, Korelskaia NA. The role of macrophage-dependent inflammatory processes in the formation of unstable atherosclerotic lesions. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(2):3-9. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.93.68.001>

Received: 17.09.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Background. Mononuclear cells (lymphocytes and macrophages) play a significant role in the pathogenesis of atherosclerotic lesions, as well as acute and chronic inflammatory processes in the maxillofacial region. Monocytes circulating in the blood penetrate the vascular wall, where they differentiate into macrophages and spread in the focus of atherosclerotic lesions. **Purposes and tasks.** A study was made of the role of lymphocytes and macrophages in the formation of immunoinflammatory reactions in the formation of stable and unstable atherosclerotic lesions in humans. **Materials and methods.** The degree of infiltration of the vascular wall by mononuclear cells was detected by staining the sections with Mayer's hematoxylin with additional staining with an aqueous-alcoholic solution of eosin. Morphometric analysis of the content of mononuclear cells was performed in the intima and adventitia in normal areas of the vascular wall, in lipid spots, in unstable and stable atherosclerotic plaques. **Results.** It has been established that the quantitative content of small and medium-sized lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions is significantly higher compared to the norm, the initial stage of the lesion and stable atherosclerotic plaque. The number of mononuclear cells increases not only in the intima, but also in the atheromatous nucleus of an unstable plaque and in the arterial adventitia areas under atherosclerotic lesions. **Conclusion.** An increase in the content of mononuclear cells in unstable atherosclerotic lesions indicates the participation of lymphocytes and macrophages in their formation.

KEY WORDS: mononuclear cells; unstable atherosclerotic plaque.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, главным образом коронарная атеросклеротическая болезнь сердца, являются причиной преждевременной смерти людей номер один [2, 8, 11]. В дополнение к ряду таких факторов риска развития атеросклероза, как гиперлипидемия, гипертония, курение и ожирение, существуют данные о роли хронической инфекции в его развитии [4, 12, 14].

Мононуклеарные клетки (лимфоциты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также острых и хронических воспалительных процессов челюстно-лицевой области. В современной

литературе имеются убедительные доказательства, подтверждающие связь между пародонтизом и атеросклеротической болезнью сердца [10]. При пародонтите имеют место механизмы координации и обратной связи, в которых макрофаги играют важную роль [19]. Бактерии полости рта и их продукты могут активировать систему моноцитов/макрофагов и продуцировать большое количество провоспалительных факторов, вызывающих воспаление или иммунный ответ [16]. Провоспалительные факторы могут попадать в кровоток и участвовать в вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции и трансформации макрофагов в пенные клетки [22]. Образование пенных клеток макрофагального происхождения в совокупности

с процессами пролиферации макрофагов [13] может представлять собой основную стадию образования утолщений интимы при развитии атеросклеротических поражений. Установлено, что *Porphyromonas gingivalis* — одна из наиболее распространенных бактерий полости рта, обычно обнаруживается в атеросклеротических бляшках и индуцирует поляризацию макрофагов [15], способствует образованию пенистых клеток [21]. Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и затем активно пролиферируют в очаге атеросклеротического поражения [1, 18].

Макрофаги являются ключевыми клеточными компонентами врожденного иммунитета, выступая в качестве основного игрока в защите первой линии от патогенов и модулируя гомеостатические и воспалительные реакции. Установлено, что они играют решающую роль на всех стадиях атеросклероза, участвуя как в прогрессировании, так и в регрессии воспаления при атеросклеротическом поражении [17]. В связи с этим макрофаги рассматриваются как новая потенциальная мишень для антиатеросклеротической терапии [3, 20].

Популяция макрофагов в сосудистой стенке неоднородна, и ее главные субпопуляции играют различную роль при формировании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек [5]. Под воздействием различных факторов макрофаги поляризуются и формируют различные функциональные фенотипы. Среди них макрофаги типа M1 с провоспалительными функциями и макрофаги типа M2 с противовоспалительными функциями [19]. Поляризация макрофагов существует в динамическом равновесии во время развития воспаления, и M1 и M2 являются двумя крайними фенотипами динамического баланса между провоспалительными и противовоспалительными функциями в спектре поляризации макрофагов [9]. Считается, что существует прямая связь между фенотипом макрофагов и структурными особенностями атеросклеротических поражений — макрофаги M1 связаны с развитием нестабильных атеросклеротических бляшек, а макрофаги M2 преобладают в неповрежденных участках сосудистой стенки и в стабильных бляшках [5].

Механизмы воспаления, лежащие в основе атеросклероза и большинства видов стоматологической патологии, вызывают повышенный интерес к иммунокомпетентным клеткам и их взаимоотношению с эндотелием сосудов. Выяснение роли макрофагозависимых воспа-

лительных процессов в прогрессировании атеросклероза и изучение стратегий, нацеленных на макрофаги, для снижения остаточного риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний приобретает в настоящее время особую актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль лимфоцитов и макрофагов в формировании иммуновоспалительных реакций при образовании стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений у человека.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служил аутопсийный материал, полученный от 15 мужчин ($58,2 \pm 5,6$ года), умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности атеросклеротической этиологии. Изучали сегменты аорты, коронарных артерий и артерий *basilaris* (45 образцов тканей). Иссеченные кусочки фиксировали в 4% параформальдегиде на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,2–7,4). Гистологическое и микроскопическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 3–5 мкм. С целью верификации типов атеросклеротических поражений и отбора нестабильных, обладающих признаками прогрессирующего роста бляшек препараты окрашивали красителем Oil Red O. Степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами выявляли с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина. Морфометрический анализ содержания мононуклеаров проводили в интиме и адвентиции на нормальных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. Морфометрическому анализу было подвергнуто атероматозное ядро в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях. Суммарную численность лимфоцитов и макрофагов определяли в 10 полях зрения в пределах каждого изучаемого элемента. Подсчет проводили без морфометрической сетки при увеличении $< 600\times$.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. Данные представлены в виде средних арифметических и ошибок средних. Достоверность различий оценивали по непарному t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное морфометрическое исследование содержания лимфоцитов и макрофагов в непораженных участках сосудистой стенки, в липидных пятнах, в нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшках. Получены данные, свидетельствующие о резком увеличении содержания изучаемых клеток в интиме, атероматозном ядре и подлежащих участках адвентиции в нестабильных атеросклеротических бляшках, что подтверждает участие лимфоцитов и макрофагов в развитии воспалительных реакций при формировании прогрессирующих атеросклеротических поражений.

В результате проведенного морфометрического исследования мононуклеарных клеток в аорте, коронарных артериях и артерии *basilaris* человека удалось установить, что количественное содержание малых и средних лимфоцитов и макрофагов в нестабильном атеросклеротическом поражении значительно выше по сравнению с непораженными участками, начальной стадией поражения и стабильной атеросклеротической бляшкой.

Число мононуклеарных клеток в интиме нестабильного поражения возрастает в 5,3 раза ($p \leq 0,05$) относительно непораженных участков и в 3 раза ($p \leq 0,05$) — относительно интимы стабильной бляшки (рис. 1).

В интиме стабильной бляшки достоверного увеличения численности мононуклеарных клеток не наблюдается, хотя отмечается тенденция к их увеличению относительно нормы. Одновременно с изменениями в интиме артерий человека количественные изменения содержания мононуклеарных клеток наблюдаются и в атероматозном ядре бляшки. Так, в нестабильном поражении количество лимфоцитов и макрофагов в атероматозном ядре оказывается в 3,25 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению со стабильной атеросклеротической бляшкой (рис. 2).

Численность мононуклеарных клеток возрастает не только в интиме и атероматозном ядре нестабильной бляшки, но и в подлежащих под атеросклеротическими поражениями участках адвентиции артерий. В зоне адвентиции нестабильного поражения наблюдается увеличение мононуклеарных клеток в 2,5 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с нормой, а также в 2,1 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению со стабильной бляшкой и в 2,1 раза по сравнению с начальной стадией поражения (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что мононуклеарные клетки (лимфоци-

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

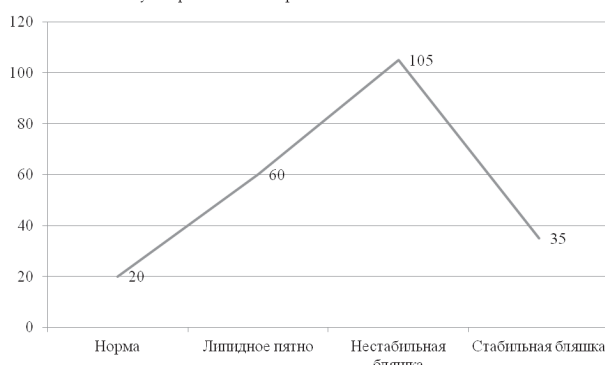


Рис. 1. Уровень мононуклеарных клеток в интиме сосудистой стенки в норме и при атеросклеротических поражениях

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

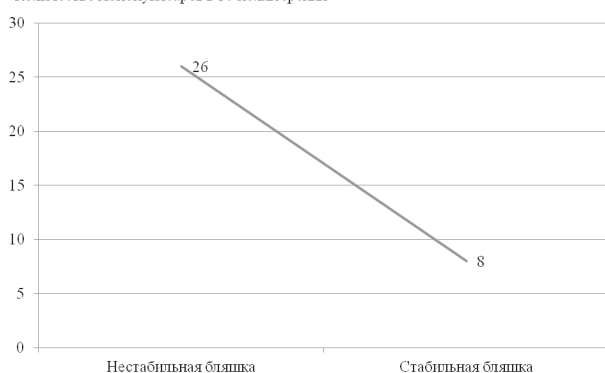


Рис. 2. Сравнительное содержание мононуклеарных клеток в атероматозном ядре нестабильной и стабильной атеросклеротических бляшек

Количество мононуклеаров в 10 полях зрения

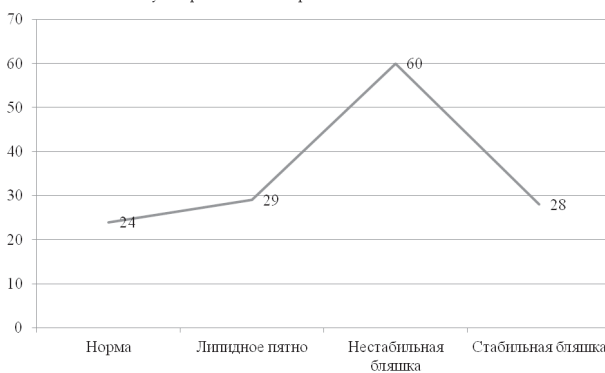


Рис. 3. Уровень мононуклеарных клеток в адвентиции в норме и при атеросклеротических поражениях

ты и макрофаги) играют существенную роль в патогенезе атеросклеротических поражений, а также воспалительных заболеваний пародонта. Бактерии полости рта и их продукты способны активировать систему моноцитов/макрофагов.

Циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и затем активно пролиферируют в очаге атеросклеротического поражения [18], что может вызывать образования утолщений интимы при развитии атеросклеротических поражений. Полученные данные хорошо согласуются с работами, в которых на морфологическом уровне выявляются крупные инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток в интиме и подлежащих участков адвентиции в нестабильных бляшках [5–7]. Проведенный сравнительный анализ стабильных и нестабильных атеросклеротических поражений выявил значительное повышение содержания лимфоцитов и макрофагов в интиме, атероматозном ядре и подлежащих участках адвентиции в случаях нестабильных атеросклеротических поражений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что увеличение содержания мононуклеарных клеток в нестабильных атеросклеротических поражениях свидетельствует об участии лимфоцитов и макрофагов в их образовании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. и др. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда. Педиатр. 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50.
3. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья: опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. СПб.: Коста; 2006.
4. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
5. Пигаревский П.В., Снегова В.А., Назаров П.Г. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2019; 59(4): 88–91. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10254>.
6. Пигаревский П.С., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н.Г. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека. Цитокины и воспаление. 2015; 14(2): 84–7.
7. Пигаревский П.В., Яковлева О.Г., Мальцева С.В., Гусева В.А. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2019; 19(2): 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>.
8. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 3–7.
9. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2015; 12(1): 10–7. <https://doi.org/10.1038/nrcardio>.
10. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100638>.
11. Gregory A. Roth, George A. Mensah, Valentin Fuster et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk

- Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
12. Vasilenko V.S., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Shcheglov D.S. Features of cellular and humoral immunoreactivity in patients with stable angina and their role in the progression of atherosclerotic lesions. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2019; 11(1): 580–5. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.01.078>.
 13. Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{−/−} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest.* 2003; 111(3): 333–40. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
 14. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(14): 2751–69. <https://doi.org/1007/s00018-020-03453-7>.
 15. Lin J., Huang D., Xu H. et al. Macrophages: A communication network linking Porphyromonas gingivalis infection and associated systemic diseases. *Front Immunol.* 2022; 27(13): 952040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952040>.
 16. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol.* 2020; 15: 123–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>.
 17. Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology.* 2017; 99: 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.10.005>.
 18. Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F. et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19(9): 1166–72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
 19. Sun X., Gao J., Meng X. et al. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front Immunol.* 2021; 12: 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>.
 20. Xu H., Jiang J., Chen W. et al. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 4354786. <https://doi.org/10.1155/2019>.
 21. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. *Front Immunol.* 2021; 12: 766560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766560>.
 22. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022; 10: 856118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856118>.
 23. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimskij V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta so stentirovannymi koronarnymi arteriyami posle povtornoj revaskulyarizacii miokarda [Levels of IL-4, IL-8 and TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. *Pediatr.* 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50. (in Russian).
 24. Voroncov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. Zdorov'e. Sozdanie i primenenie avtomatizirovannyh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchej diagnostiki narushenij zdorov'ya: opyt razrabotki i obosnovanie primeniya avtomatizirovannyh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchej diagnostiki narushenij zdorov'ya [Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders: Experience in the development and justification of the use of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders]. Sankt-Peterburg: Kosta Publ.; 2006. (in Russian).
 25. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnykh arterij [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12. (in Russian).
 26. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Nazarov P.G. Macrophages and Their Role in Destabilization of an Atherosclerotic Plaque. *Kardiologiya.* 2019; 59(4): 88–91 <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10254>. (in Russian).
 27. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. T-lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions in humans. *Cytokines and Inflammation.* 2015; 14(2): 84–87. (in Russian).
 28. Pigarevsky P.V., Yakovleva O.G., Maltseva S.V., Guseva V.A. The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human. *Medical Academic Journal.* 2019; 19(2): 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>. (in Russian).
 29. Shcheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeyeva M.V. Sostoyaniye kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nym ateroskleroticheskim porazheniyem razlichnykh sosudistykh basseynov. [The state of cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerotic lesions of various vascular regions]. *Meditcina: teoriya i praktika.* 2017; 2(3): 3–7. (in Russian).
 30. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology.* 2015; 12(1): 10–7. <https://doi.org/10.1038/nrcardio>.
 31. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100638>.
 32. Gregory A. Roth, George A. Mensah, Valentin Fuster et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical Laboratory Technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).

- J Am Coll Cardiol. 2020; 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
12. Vasilenko V.S., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Shcheglov D.S. Features of cellular and humoral immune activity in patients with stable angina and their role in the progression of atherosclerotic lesions. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2019; 11(1): 580–5. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.01.078>.
 13. Lesnik P., Haskell C.A., Charo I.F. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{−/−} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest*. 2003; 111(3): 333–40. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
 14. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(14): 2751–69. <https://doi.org/1007/s00018-020-03453-7>.
 15. Lin J., Huang D., Xu H. et al. Macrophages: A communication network linking *Porphyromonas gingivalis* infection and associated systemic diseases. *Front Immunol*. 2022; 27(13): 952040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952040>.
 16. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15: 123–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>.
 17. Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology*. 2017; 99: 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.10.005>.
 18. Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F. et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19(9): 1166–72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
 19. Sun X., Gao J., Meng X. et al. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front Immunol*. 2021; 12: 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>.
 20. Xu H., Jiang J., Chen W. et al. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 4354786. <https://doi.org/10.1155/2019>.
 21. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of *Porphyromonas gingivalis* on Atherosclerosis-Related Cells. *Front Immunol*. 2021; 12: 766560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766560>.
 22. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022; 10: 856118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856118>.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ МЫШЦ СПИНЫ У СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ГРЕБЛЕЙ И ПЛАВАНИЕМ

© Лариса Андреевна Даниленко, Марина Васильевна Калинина, Андрей Вячеславович Калинин, Алексей Трофимович Давыдов, Дмитрий Юрьевич Бутко, Светлана Андреевна Наumenко, Артем Кириллович Артамонов, Елена Михайловна Артемьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Лариса Андреевна Даниленко — к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины. E-mail: spbgpmalfk@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0999-5740

Для цитирования: Даниленко Л.А., Калинина М.В., Калинин А.В., Давыдов А.Т., Бутко Д.Ю., Наumenко С.А., Артамонов А.К., Артемьева Е.М. Восстановительное лечение синдрома перенапряжения мышц спины у спортсменов, занимающихся греблей и плаванием // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 10–16. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.11.17.002>

Поступила: 20.10.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются вопросы лечения синдрома перенапряжения мышц спины у спортсменов — пловцов и гребцов. Приводятся данные исследования, выполненного авторами, по результатам которого показана эффективность изометрических и изотонических нагрузок биоуправляемой механокинезиотерапии на аппарате Huber при поражении мышц спины разной локализации. При этом применение традиционной медикаментозной терапии, физиотерапии, массажа также эффективно, но в меньшей степени. Отмечается достоверное ускорение и усиление анальгетического и миорелаксирующего эффектов у пациентов основной группы в сравнении с контрольной. Полученные результаты важны для раннего возвращения спортсменов в тренировочный процесс и сокращения сроков спортивной нетрудоспособности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: восстановительное лечение; мышечное перенапряжение; спортсмены; болевой синдром; механотерапия; аппарат Huber.

RECOVERY TREATMENT OVERSTRAIN SYNDROME OF BACK MUSCLES IN ROWING AND SWIMMING ATHLETES

© Larisa A. Danilenko, Marina V. Kalinina, Andrey V. Kalinin, Alexei T. Davydov, Dmitry Yu. Butko, Svetlana A. Naumenko, Artem K. Artamonov, Elena M. Artemieva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Larisa A. Danilenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine. E-mail: spbgpmalfk@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-0999-5740

For citation: Danilenko LA, Kalinina MV, Kalinin AV, Davydov AT, Butko DYU, Naumenko SA, Artamonov AK, Artemieva EM. Recovery treatment overstrain syndrome of back muscles in rowing and swimming athletes. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(2):10-16. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.11.17.002>

Received: 20.10.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. The article deals with the treatment of cumulative back trauma disorder in athletes, swimmers and rowers. The data of the study performed by the authors are presented, the results of which show the effectiveness of isometric and isotonic loads of biocontrolled mechanokinesiotherapy using the Huber apparatus in case of damage to the back muscles of various localization. At the same

time, the use of traditional drug therapy, physiotherapy, and massage is also effective, but to a lesser extent. There is a significant acceleration and enhancement of analgesic and muscle relaxant effects in patients of the main group in comparison with the control group. The results obtained are important for the early return of athletes to the training process and reducing the period of sports disability.

KEY WORDS: rehabilitation treatment; muscle tension; athletes; pain syndrome; mechanotherapy; apparatus Huber.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема перенапряжения мышц спины у спортсменов, занимающихся греблей и плаванием, обусловлена провоцирующим фактором специальной физической нагрузки [1, 10]. Под влиянием однотипных спортивных нагрузок происходит адаптивная перестройка опорно-двигательного аппарата, которая приводит к изменениям статической и динамической работы мышц в результате гиперфункции, гипертрофии и гипертонуса одних и гипофункции, гипотрофии и гипотонуса других мышц. Результатом этого являются синдромы перенапряжения, характерные для конкретной спортивной деятельности [11, 15].

Перегрузочные синдромы зависят от совокупности внутренних, генетически запрограммированных и внешних факторов [3, 18, 20]. К эндогенным факторам относят особенности морфологического строения мышц, нагрузочной адаптации, функционального состояния опорно-двигательного аппарата и связанные с ними нарушения биомеханики, возникающие при выполнении последовательности определенных движений. Развитию перенапряжений способствуют нерациональные нагрузки, нарушение режима дня и питания, наличие очагов хронической инфекции [5, 8, 9, 17]. Искажение на разных уровнях является причиной формирования цепочки перегрузочных зон, значительно возрастает вероятность возникновения функциональных и структурных нарушений острого и хронического генеза [4, 12, 16].

Клинические проявления перенапряжения разнообразны и помимо болезненности мышц проявляются мышечным спазмом, миогелозом, миофиброзом, нейромиозитом, футлярными синдромами, различными тендинитами и тендопатиями [7, 14]. В результате перенапряжения снижаются спортивная работоспособность, эффективность тренировочного процесса и, соответственно, спортивный результат [19].

Обеспечение комплексности и дозированной восстановительных мероприятий лежит в основе персонифицированной программы лечения перенапряжения с учетом всех отлич-

тельных особенностей влияния тренировочных и соревновательных нагрузок на организм атлета. В настоящее время предложены различные схемы, включающие сочетанное применение методов кинезотерапии, мануальной терапии, массажа, электро- и водолечения, иглорефлексотерапии [2, 21]. Алгоритм коррекции направлен на устранение боли, нормализацию трофики, восстановление мышечной силы и выносливости к статической и динамической нагрузкам. Клиническим опытом при хронических синдромах перенапряжения доказана эффективность использования чередования концентрической и эксцентрической нагрузок [13]. Такое целенаправленное воздействие на разные группы мышц спины возможно с использованием биоправляемой механокинезиотерапии. Причем эта технология позволяет включать в работу не только определенные мышечные группы, а сбалансированную по силе и координации движений всю скелетную мускулатуру [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу клинических наблюдений положен анализ обследования и лечения в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской врачебно-физкультурный диспансер» 39 спортсменов — пловцов и гребцов в возрасте от 14 до 27 лет, имеющих спортивную квалификацию от I взрослого разряда и выше, с различным уровнем локализации поражения мышц спины: высоким синдромом перенапряжения (ВСП) с поражением трапецевидной мышцы, со средним синдромом перенапряжения (ССП) с поражением широчайшей мышцы спины, с локализацией синдрома перенапряжения в нижнем отделе спины (НСП) с поражением квадратной мышцы поясницы. У всех спортсменов боли в мышцах носили односторонний характер и сопровождались функциональным блоком в соответствующем отделе позвоночника. Динамическая оценка боли проводилась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ).

Из инструментальных методов диагностики использовали поверхностную статическую электромиографию и оптическую топографию. В основной группе пациентов (21 человек) с первого дня обращения в диспансер в качестве терапии

применялась биомеханокинезотерапия — роботизированная платформа Huber по отработанной схеме. Больные контрольной группы (18 человек) получали традиционную терапию, включая медицинский массаж, физиотерапию, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Базовая программа использования роботизированной платформы Huber была рассчитана на 12 занятий и осуществлялась через день. Помимо базовой методики в терапию включали разработанные дополнительные комплексы упражнений дифференцированно соответственно уровню поражения. В зависимости от выраженности болевого синдрома амплитуда, скорость движения платформы и вертикальная подвижность колонны регулировались динамически от минимума до максимума и задавались программой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах большинство спортсменов в количестве 28 человек (72%) обратились в диспансер с 1-х по 3-и сутки после возникновения мышечных болей и 11 человек (28%) — на 4–5-е сутки по причине прогрессирования болей при последующей нагрузке. В 80% случаев боли возникли на соревнованиях, а у 8 человек (20%) — на тренировке. До начала лечения средние значения шкалы ВАШ у пациентов в основных и контрольных подгруппах не отличались ($p > 0,05$). Сравнительные изменения ВАШ у больных синдромом перенапряжения мышц спины представлены в таблице 1. Однако интенсивность болевого синдрома максимально была выражена при НСП, средние значения которой ($8,3 \pm 0,6$ баллов) соответ-

ствовали характеру невыносимой боли, тогда как пациенты с ВСП и ССП характеризовали болевой синдром как сильный ($4,5 \pm 0,4$ и $5,5 \pm 0,5$ соответственно; $p < 0,05$).

Динамика анальгезирующего эффекта терапии по средним значениям аналоговых шкал боли наблюдалась с 8-х по 20-е сутки после начала лечения у всех обследуемых пациентов. Вместе с тем с 12-го дня терапии между основной и контрольной группами пациентов наблюдалась наибольшая разница в показателях ВАШ: у пациентов с ВСП в основной подгруппе она составила $3,1 \pm 0,2$ балла, а в контрольной — $4,1 \pm 0,3$ балла; у пациентов с ССП в основной подгруппе — $4,2 \pm 0,3$ балла, а в контрольной — $5,2 \pm 0,4$ балла; у пациентов с НСП в основной подгруппе — $5,3 \pm 0,3$ балла, а в контрольной — $6,6 \pm 0,4$ балла при $p < 0,05$. Спустя 24 дня после начала лечения показатели ВАШ у больных теряли отличия между основными и контрольными подгруппами.

Таким образом, за время лечения больные основной группы показали значительно более низкий средний балл по ВАШ по сравнению с контрольной группой с максимальной разницей на 12-е сутки терапии. Причем качественная оценка показателей ВАШ к 20-му дню терапии показала хорошие результаты (1–2,9 баллов) у всех пациентов основной группы независимо от локализации повреждения мышц спины и всего лишь у 33,3% пациентов контрольной группы.

По данным поверхностной электромиографии и оптической топографии наличие мышечных асимметрий было выявлено у всех больных как до начала лечения, так и спустя 8 дней после начала терапии (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительные изменения ВАШ у больных синдромом перенапряжения мышц спины

Локализация поражения мышц спины	Подгруппа	Шкала ВАШ, баллы						
		сроки после начала терапии (дни)						
		в день обращения	4-й	8-й	12-й	16-й	20-й	24-й
ВСП	Основная (n=8)	$4,5 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,08$
	Контрольная (n=6)	$4,4 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,06$
	Среднее значение	$4,5 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,09$
ССП	Основная (n=5)	$5,5 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$
	Контрольная (n=5)	$5,4 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$
	Среднее значение	$5,5 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$
НСП	Основная (n=8)	$8,2 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$
	Контрольная (n=7)	$8,4 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$
	Среднее значение	$8,3 \pm 0,6$	$8,6 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ВСП — высокий синдром перенапряжения; НСП — нижний синдром перенапряжения; ССП — средний синдром перенапряжения.

Инструментальные методы диагностики позволили констатировать склонность к устранению мышечных асимметрий только к 14-му дню терапии, причем количественное подтверждение преимуществ более явным было в основных подгруппах по сравнению с контрольными: при ВСП — на 37 и 17% соответственно; при ССП — на 60 и 40% соответственно, при НСП — на 50 и 29% соответственно. К 20-м суткам мышечная асимметрия была выявлена

только у одного пациента основной группы и у трех пациентов контрольной группы.

Оценка критерия прогрессирования нагрузки и начала регулярной тренировочной деятельности по фактическому посещению тренировок показала, что уже с 8-го дня терапии приступили к тренировкам по два пациента (25%) из основной и по одному пациенту контрольной группы с ВСП и НСП (17 и 15% соответственно) (рис. 1). На 12-е сутки разница между подгруппами по

Таблица 2

Сравнительная динамика выявления мышечных асимметрий по данным электромиографии и оптической топографии у больных с синдромом перенапряжения мышц спины

Локализация поражения мышц спины	Подгруппа	Электромиография			Оптическая топография		
		сроки терапии (дни)			сроки терапии (дни)		
		8-й	14-й	20-й	8-й	14-й	20-й
ВСП	Основная (n=8)	8 (100%)	5 (63%)	—	8 (100%)	5 (63%)	1 (13%)
	Контрольная (n=6)	6 (100%)	5 (83%)	1 (17%)	6 (100%)	5 (83%)	1 (17%)
	Итого	14 (100%)	11 (79%)	1 (7%)	14 (100%)	11 (79%)	2 (14%)
ССП	Основная (n=5)	5 (100%)	2 (40%)	—	5 (100%)	2 (40%)	—
	Контрольная (n=5)	5 (100%)	3 (60%)	1 (20%)	5 (100%)	3 (60%)	1 (20%)
	Итого	10 (100%)	5 (50%)	1 (10%)	10 (100%)	5 (50%)	1 (10%)
НСП	Основная (n=8)	8 (100%)	4 (50%)	1 (13%)	8 (100%)	4 (50%)	1 (13%)
	Контрольная (n=7)	7 (100%)	5 (71%)	1 (14%)	7 (100%)	5 (71%)	1 (14%)
	Итого	15 (100%)	9 (60%)	2 (13%)	15 (100%)	9 (60%)	2 (13%)

Примечание: ВСП — высокий синдром перенапряжения; НСП — нижний синдром перенапряжения; ССП — средний синдром перенапряжения.

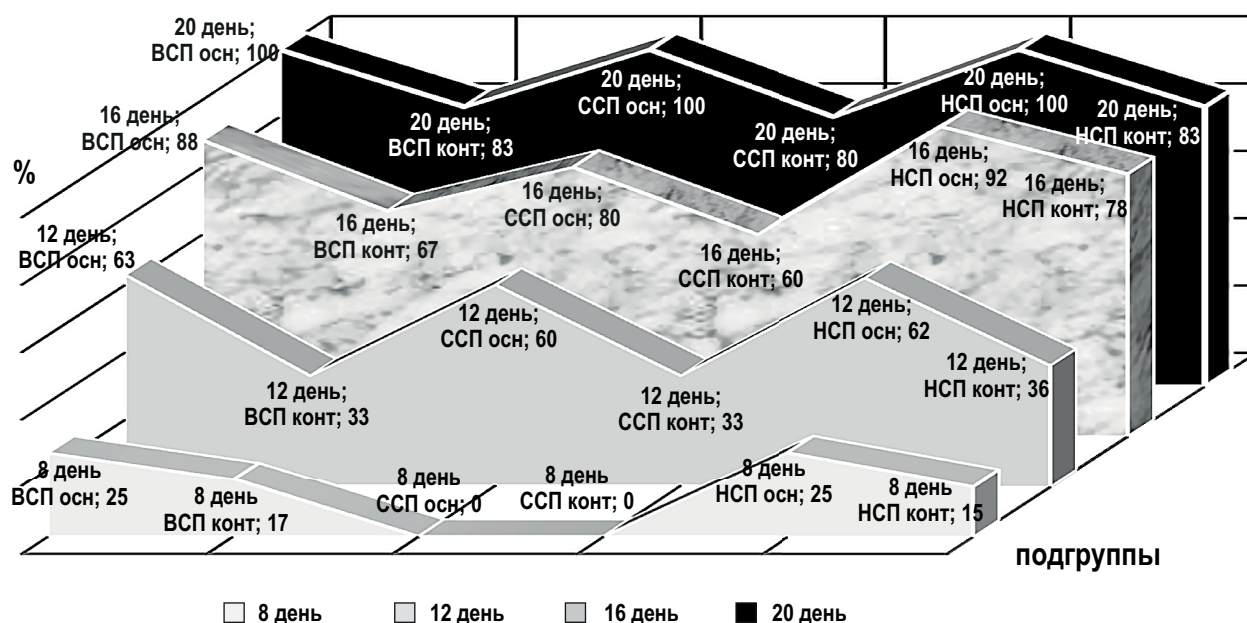


Рис. 1. Динамика восстановления тренировочного процесса пациентов с синдромом перенапряжения мышц спины. ВСП — высокий синдром перенапряжения; НСП — нижний синдром перенапряжения; ССП — средний синдром перенапряжения.

количеству спортсменов, посещающих тренировочные сессии, стала заметнее: их доля в основной подгруппе с ВСП составила 63% (5 спортсменов), а в контрольной лишь 33% (2 атлета); с ССП приступили к тренировкам 60% основной (3 спортсмена) и 33% контрольной группы (2 атлета); с НСП — 62% основной группы (5 спортсменов) и 36% контрольной (3 атлета). На 16-е сутки сохранялась разница между основной и контрольной группами по доле спортсменов, посещающих тренировочные сессии: с ВСП — 88 и 67%, с ССП — 80 и 60%, с НСП — 92 и 78%, соответственно. На 20-е сутки все спортсмены основной группы возобновили тренировочный процесс, и только по одному спортсмену из контрольных подгрупп пропускали тренировочные занятия. Динамика восстановления тренировочного процесса пациентов с синдромом перенапряжения мышц спины представлена на рисунке 1. Доля спортсменов, посещающих тренировки, в основных подгруппах значительно превосходила аналогичное значение в контрольных подгруппах. Наибольшая разница по этому показателю определялась на 12–16-й день терапии.

Таким образом, после курса восстановительного лечения была выявлена достоверная положительная динамика у всех пациентов сравниваемых групп, которая коррелировала с достоверным регрессом болевого синдрома. Однако в основной группе применение роботизированной платформы Huber показало более выраженный клинический эффект по сравнению с контрольной группой. Клинико-инструментальные методы обследования подтвердили ускорение достижения анальгетического эффекта, уменьшение мышечных асимметрий у больных основной группы в сравнении с контрольной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что действенная результативность лечения пациентов основной группы является следствием того, что биомеханокинезотерапия аппаратом Huber эффективно оказывает спазмолитическое действие на поперечнополосатое мышечное волокно как при рефлекторном мышечном напряжении вертебральных мышц, так и при рефлекторной контрактуре поверхностных мышц-разгибателей спины. На фоне адекватного мышечного расслабления тракционное воздействие аппаратом Huber направленно воздействует на все звенья патогенеза и способствует изменениям локомоторного акта пациента. Улучшение статики всех отделов позвоночника в процессе терапии

объективно подтверждает и отсутствие роста амплитуды потенциалов электромиографии мышц-разгибателей спины при статической нагрузке.

Эффективность алгоритмизированного применения различных вариантов методики использования биомеханокинезотерапии аппаратом Huber у спортсменов с разноуровневыми синдромами перенапряжения мышц спины, и, как следствие, раннее возвращение спортсменов в тренировочный процесс с сокращением сроков спортивной нетрудоспособности позволяет рекомендовать применение комплекса специальных упражнений роботизированной платформы Huber в практике спортивной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимова Л.И., Архангельская И.А., Аулик И.В. и др. Детская спортивная медицина. М.: Медицина; 1991.

2. Ачкасов Е.Е. Ударно-волновая терапия при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата, обусловленных занятием спортом. Вестник восстановительной медицины. 2015; 1(65): 42–50.

3. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.

4. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Федорец В.Н., Василенко В.С. Здоровье и долголетие спортсменов: состояние и перспективы в условиях кризиса олимпийских идеалов и ценностей. Медицина: теория и практика. 2022; 6(4): 3–11.

5. Матишев А.А., Чернуха С.М. Факторы риска хронического перенапряжения опорно-двигательного аппарата у юных бегунов. Актуальные вопросы физической культуры и спорта. 2016; 18(1): 152–61.

6. Михайлов В.П., Ковтун М.В., Кузьмичев А.А., Головкин Е.А. Биологическая обратная связь в лечении миофасциальных болевых синдромов спины. Хирургия позвоночника. 2008; 4: 37–41.

7. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2003.

8. Потапова Е.А., Земляной Д.А., Антонов А.А. и др. Влияние самоизоляции на режим дня и тренировок спортсменов подростков. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5(4): 34–43.

9. Alves R.N., Costa L.O.P., Samulski D.M. Monitoring and prevention of overtraining in athletes. Rev Bras Med Esporte. 2006; 12 (5): 262–6.

10. Barry L., Lyons M., McCreesh K. et al. The relationship between training load and pain, injury and illness in competitive swimming: A systematic review. Phys Ther Sport. 2021; 48: 154–68. DOI: 10.1016/j.ptsp.2021.01.002.

11. Carfagno D.G., Hendrix J.C. 3rd. Overtraining syndrome in the athlete: current clinical practice. Curr Sports Med Rep. 2014; 13(1): 45–51. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000027.

12. De Martino I., Rodeo S.A. The Swimmer's Shoulder: Multi-directional Instability. Curr Rev Musculoskelet Med. 2018; 11(2): 167–71. DOI: 10.1007/s12178-018-9485-0.

13. Frizziero A., Vittadini F., Fusco A. et al. Efficacy of eccentric exercise in lower limb tendinopathies in athletes. Sports Med Phys Fitness. 2016; 56(11): 1352–8.

14. Hansen R.L., Jessen P.T. Chronic exertional compartment syndrome in the lower leg. Ugeskr. Laeger. 2015; 5: 177–82.

15. Heinlein S.A., Cosgarea A.J. Biomechanical Considerations in the Competitive Swimmer's Shoulder. Sports Health. 2010; 2(6): 519–25. DOI: 10.1177/1941738110377611.

16. Hepp P., Henkelmann R. Die "Handballer-Schulter" in Fokus von Diagnostik und Therapie ["Handball shoulder"

in the focus of diagnosis and treatment]. Sportverletz Sportschaden. 2020; 34(3): 153–62. German. DOI: 10.1055/a-1107-8514.

17. Lin D.J., Wong T.T., Kazam J.K. Shoulder Injuries in the Overhead-Throwing Athlete: Epidemiology, Mechanisms of Injury, and Imaging Findings. Radiology. 2018; 286(2): 370–87. DOI: 10.1148/radiol.2017170481.
18. Miller T.W., Kraus R.F., Adams J. et al. Sports medicine in the new millennium: a vision for 2020. Sports Med. 1999; 28(3): 145–9. DOI: 10.2165/00007256-199928030-00001.
19. Rebai M., Tan R., Vanlandewijck Y. et al. The underlying mechanisms of sports injuries in Paralympic Goalball — a mixed-method study. Am J Phys Med Rehabil. 2022; 29. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002095.
20. September A.V., Posthumus M., Collins M. Application of genomics in the prevention, treatment and management of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures. Recent Pat DNA Gene Seq. 2012; 6(3): 216–23.
21. Yoma M., Herrington L., Mackenzie T.A. The Effect of Exercise Therapy Interventions on Shoulder Pain and Musculoskeletal Risk Factors for Shoulder Pain in Competitive Swimmers: A Scoping Review. J Sport Rehabil. 2022; 31(5): 617–28. DOI: 10.1123/jsr.2021-0403.

REFERENCES

1. Abrosimova L.I., Arhangel'skaya I.A., Aulik I.V. i dr. Detskaya sportivnaya medicina [Children's sports medicine]. Moskva: Medicina Publ.; 1991. (in Russian).
2. Achkasov E.E. Udarno-volnovaya terapiya pri zabollevaniyakh i travmakh oporno-dvigatel'nogo apparata, obuslovlennykh zanyatiem sportom [Shock wave therapy for diseases and injuries of the musculoskeletal system caused by sports]. Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny. 2015; 1(65): 42–50. (in Russian).
3. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. Pедиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62. (in Russian).
4. Lysenko A.V., Lysenko D.S., Fedorets V.N., Vasilenko V.S. Zdorov'e i dolgoletie sportsmenov: sostoyanie i perspektivy v usloviyakh krizisa olimpijskikh idealov i tsennostej. [Health and longevity of athletes: the state and prospects in the context of the crisis of Olympic ideals and values]. Meditsina: teoriya i praktika. 2022; 6(4): 3–11. (in Russian).
5. Matishev A.A., Chernukha S.M. Faktory riska khronicheskogo perenapryazheniya oporno-dvigatel'nogo apparata u yunyh begunov [Risk factors for chronic overstrain of the musculoskeletal system in young runners]. Aktual'nye voprosy fizicheskoy kul'tury i sporta. 2016; 18(1): 152–61. (in Russian).

6. Mikhajlov V.P., Kovtun M.V., Kuz'michev A.A., Golovko E.A. Biologicheskaya obratnaya svyaz' v lechenii miofascial'nykh bolevykh sindromov spiny [Biofeedback in the treatment of myofascial back pain syndromes]. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2008; 4: 37–41. (in Russian).
7. Popelyanskij Ya.Yu. Ortopedicheskaya nevrologiya (vertebronevrologiya): rukovodstvo dlya vrachej [Orthopedic neurology (vertebroneurology): a guide for doctors]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2003. (in Russian).
8. Potapova E.A., Zemlyanoy D.A., Antonov A.A. i dr. Vliyaniye samoizolyatsii na rezhim dnya i trenirovok sportsmenov podrostkov [The influence of self-isolation on the daily routine and training of adolescent athletes]. *Medicina i organizatsiya zdoravoohraneniya*. 2020; 5(4): 34–43. (in Russian).
9. Alves R.N., Costa L.O.P., Samulski D.M. Monitoring and prevention of overtraining in athletes. *Rev Bras Med Esporte*. 2006; 12 (5): 262–6.
10. Barry L., Lyons M., McCreesh K. et al. The relationship between training load and pain, injury and illness in competitive swimming: A systematic review. *Phys Ther Sport*. 2021; 48: 154–68. DOI: 10.1016/j.ptsp.2021.01.002.
11. Carfagno D.G., Hendrix J.C. 3rd. Overtraining syndrome in the athlete: current clinical practice. *Curr Sports Med Rep*. 2014; 13(1): 45–51. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000027.
12. De Martino I., Rodeo S.A. The Swimmer's Shoulder: Multi-directional Instability. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018; 11(2): 167–71. DOI: 10.1007/s12178-018-9485-0.
13. Frizziero A., Vittadini F., Fusco A. et al. Efficacy of eccentric exercise in lower limb tendinopathies in athletes. *Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56(11): 1352–8.
14. Hansen R.L., Jessen P.T. Chronic exertional compartment syndrome in the lower leg. *Ugeskr. Laeger*. 2015; 5: 177–82.
15. Heinlein S.A., Cosgarea A.J. Biomechanical Considerations in the Competitive Swimmer's Shoulder. *Sports Health*. 2010; 2(6): 519–25. DOI: 10.1177/1941738110377611.
16. Hepp P., Henkelmann R. Die "Handballer-Schulter" in Fokus von Diagnostik und Therapie ["Handball shoulder" in the focus of diagnosis and treatment]. *Sportverletz Sportschaden*. 2020; 34(3): 153–62. German. DOI: 10.1055/a-1107-8514.
17. Lin D.J., Wong T.T., Kazam J.K. Shoulder Injuries in the Overhead-Throwing Athlete: Epidemiology, Mechanisms of Injury, and Imaging Findings. *Radiology*. 2018; 286(2): 370–87. DOI: 10.1148/radiol.2017170481.
18. Miller T.W., Kraus R.F., Adams J. et al. Sports medicine in the new millennium: a vision for 2020. *Sports Med*. 1999; 28(3): 145–9. DOI: 10.2165/00007256-199928030-00001.
19. Rebai M., Tan R., Vanlandewijck Y. et al. The underlying mechanisms of sports injuries in Paralympic Goalball — a mixed-method study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022; 29. DOI:10.1097/PHM.0000000000002095.
20. September A.V., Posthumus M., Collins M. Application of genomics in the prevention, treatment and management of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2012; 6(3): 216–23.
21. Yoma M., Herrington L., Mackenzie T.A. The Effect of Exercise Therapy Interventions on Shoulder Pain and Musculoskeletal Risk Factors for Shoulder Pain in Competitive Swimmers: A Scoping Review. *J Sport Rehabil*. 2022; 31(5): 617–28. DOI: 10.1123/jsr.2021-0403.

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, УСТАНОВЛЕННЫЕ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

© Виктор Николаевич Федорец¹, Елена Юрьевна Загарских²,
Галина Александровна Прощай³, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

³ Медицинский институт имени Березина Сергея. 191144, г. Санкт-Петербург, ул. 6-я Советская, 24–26

Контактная информация: Елена Юрьевна Загарских — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней им. проф. Б.И. Шулутко. E-mail: zagarsklена@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9716-1905

Для цитирования: Федорец В.Н., Загарских Е.Ю., Прощай Г.А., Василенко В.С. Структурные и функциональные изменения щитовидной железы, установленные в период гестации // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.65.98.003>

Поступила: 21.10.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Йоддефицитные состояния являются одними из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. Заболевания щитовидной железы в структуре эндокринной патологии занимают ведущее место, среди них наиболее часто встречаются аутоиммунные и узловые формы, а также различные виды рака щитовидной железы и йоддефицитные состояния. Наиболее часто тиреоидная патология выявляется у женщин репродуктивного возраста. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных обследования щитовидной железы беременных женщин, состоящих на учете в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ленинградской области «Перинатальный центр», г. Гатчина. Выполнен анализ медицинской документации обследованных, анкетирование, эндокринологический осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследован гормональный фон. **Результаты.** У 15,8–16,0% беременных выявлена тиреоидная патология. Отмечен рост аутоиммунного тиреоидита в структуре тиреоидной патологии с каждым последующим из анализируемых годов. В 2020 году установлено снижение количества обследованных в 2 раза, обусловленное недоступностью плановой амбулаторной помощи в условиях пандемии коронавирусной инфекции. В указанный год обнаружен рост частоты выявления диффузного нетоксического зоба в сочетании с гипотиреозом, с закономерным снижением количества случаев без нарушения функции щитовидной железы и снижение доли пациентов с узловым зобом. **Заключение.** Высокая распространенность тиреоидной патологии у беременных женщин г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области обосновывает целенаправленный поиск эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, и обязательно в I триместре беременности, до 10–12 недель гестации. Доказана эффективность проводимой прегравидарной подготовки и контроля тиреоидного статуса на протяжении всего периода гестации в предотвращении развития зоба у женщины, нормализации функции щитовидной железы и предупреждении возможных нарушений не только у женщины, но и у плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; гипотиреоз; тиреоидит; беременность; плод.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE THYROID GLAND INSTALLED DURING THE GESTATION PERIOD

© Victor N. Fedorets¹, Elena Yu. Zagarskikh², Galina A. Proshchai³, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Saint Petersburg Medico-Social Institute. Kondratyevsky pr., 72, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 195271

³ Berezin Sergey Medical Institute. 6th Sovetskaya st., 24–26, Saint Petersburg, Russian Federation, 191144

Contact information: Elena Yu. Zagarskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases named after Prof. B.I. Shulutko. E-mail: zagarsklenu@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-9716-1905

For citation: Fedorets VN, Zagarskikh EYu, Proshchai GA, Vasilenko VS. Structural and functional changes in the thyroid gland installed during the gestation period. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(2):17-24. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.65.98.003>

Received: 21.10.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Background. Iodine deficiency is one of the most common non-communicable diseases in humans. Diseases of the thyroid gland in its prevalence occupy a dominant place among endocrinopathy, among which a special place is occupied by autoimmune diseases, nodular forms, malignant tumors and iodine deficiency. Women of reproductive age predominate in the structure of thyroid disease incidence. **Materials and methods.** The analysis of the data of examination of the state of the thyroid gland of pregnant women who are registered in the state budgetary institution of health care institution of the Leningrad region “Perinatal Center”, Gatchina, was carried out. The survey consisted of analysis of medical documentation, survey, inspection endocrinologist, ultrasonic research of thyroid, study of hormonal. **Results.** Thyroid pathology was identified in 15.8–16.0% of pregnant women. There was an increase in autoimmune thyroiditis in the structure of thyroid pathology with each subsequent year analyzed. In 2020, a 2-fold decrease in the number of patients examined was established due to the unavailability of planned outpatient care during the coronavirus pandemic. In the indicated year, an increase in the frequency of detection of diffuse non-toxic goiter in combination with hypothyroidism was found, with a natural decrease in the number of cases without impaired thyroid function and a decrease in the proportion of patients with nodular goiter. **Conclusion.** Given the high prevalence of thyroid disease in pregnant women of St. Petersburg and Leningrad region, it is advisable to search for endocrinopathy in women of reproductive age when planning pregnancy and necessarily in the I trimester, up to 10–12 weeks of gestation. Carrying out preparation and control of thyroid status throughout the gestation period prevents the development of goiter in women, normalizes the function of thyroid and prevents violations that are possible in both women and the fetus.

KEY WORDS: thyroid; hypothyroidism; thyroiditis; pregnancy; fetus.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблемы человека в различных аспектах его взаимоотношений с окружающей средой остаются чрезвычайно актуальными. Особый интерес представляют сведения о факторах, оказывающих влияние на здоровье человека. Природно-обусловленный дефицит йода в биосфере рассматривается в качестве одной из основных экологических проблем в мире. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой распространенности йодного дефицита на большинстве территорий планеты: Европы, Азии, Африки, Австралии, Америки [7, 10, 14, 19, 21, 27]. В структуре неинфекционных заболеваний человека одно из ведущих мест занимают йоддефицитные состояния. По известным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данная проблема актуальна для примерно двух миллиардов человек во всем мире, при этом у них может выявляться умеренный дефицит

или недостаток йода в организме, а тяжелой степенью йодного дефицита страдают около 500 миллионов человек. Актуальность проблемы йодной недостаточности в Российской Федерации (РФ) обусловлена тем, что признаки недостатка йода выявлены у более 35% граждан. В зависимости от климатических особенностей и состава питьевой воды в разных регионах РФ распространенность дефицита йода и вызванных этим заболеваний составляет 15–98% [5]. В центральной части России у 15–25% детей и подростков выявлен эндемический зоб, а в отдельных регионах распространенность данной патологии составляет до 40%, согласно эпидемиологическим данным исследований, выполненных Эндокринологическим научным центром РАМН совместно с ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями [13, 25].

В структуре эндокринопатий лидирующая позиция принадлежит болезням щитовидной железы (ЩЖ) [4, 17, 20, 26]. Наиболее значи-

мые из них: аутоиммунные, узловые заболевания, различные виды рака ЩЖ и состояния, связанные с дефицитом йода. У женщин патология ЩЖ выявляется в 10–17 раз чаще, чем у мужчин [8]. Доказано значимое неблагоприятное воздействие на состояние физического и психического здоровья плода и новорожденного даже субклинических форм тиреоидной патологии у матери [15, 18, 22]. Рост распространенности заболеваний ЩЖ у женщин во время беременности определяет актуальность данной проблемы. Дефицит йода в организме оказывает негативное влияние на регуляцию репродуктивной функции женщин, течение и исходы беременности, нарушает процессы синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводит к задержке внутриутробного развития плода, ухудшению роста, нарушению адаптации новорожденного, повышению заболеваемости, пороков развития, смертности [9, 18, 28].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление частоты и структуры заболеваний щитовидной железы в случайной выборке беременных женщин, состоящих на учете в перинатальном центре г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных обследования состояния щитовидной железы беременных женщин, состоящих на учете в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ленинградской области «Перинатальный центр». В 2019 году было обследовано 1380 беременных женщин, в 2020 году — 640, в 2021 году — 1310, средний возраст составил $29 \pm 3,5$ года. Обследование включало анализ медицинской документации, анкетирование, эндокринологический осмотр, ультразвуковое исследование ЩЖ, оценку функции ЩЖ (ТТГ, Т4св, антитела к тиреопероксидазе — Ат-ТПО) (Architect I 1000 sr, Abbott Diagnostics, США). Анатомическая структура щитовидной железы оценивалась ультразвуковым методом (Hitachi-5500 с каротидным датчиком 5 МГц, Япония). Степень увеличения щитовидной железы устанавливали согласно принятой классификации ВОЗ (Женева, 1994 год). Для оценки функции ЩЖ проведены клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Критериями постановки диагноза тиреоидной патологии являлись клинические рекомендации, действующие в каждый конкретный год

обследования беременных. В исследовательской работе соблюдались этические принципы, закрепленные в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Анализ данных проведен с помощью вычислительных методов математической статистики (лицензионный интегрированный статистический пакет комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 StatSoft Inc., США). Для расчета уровня доверия (p) к нулевой гипотезе применялись непараметрические критерии (критерий углового преобразования Фишера). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, под воздействием изменений гормонального фона и выработки гормонов плаценты во время беременности, особенно в I триместре, возникает усиленная стимуляция работы щитовидной железы женщины. Данное состояние оценивается как физиологический гипертиреоз (треть всех случаев).

3–4-я неделя эмбриогенеза характеризуется закладкой ЩЖ плода, на 10–12-й неделях ЩЖ плода начинает поглощать йод. Непосредственно на 16-й неделе устанавливается синтез и секреция тиреоидных гормонов, это совпадает по времени с формированием гипоталамо-гипофизарной системы, которое сопровождается определенным уровнем ТТГ в крови у плода [3, 8, 9, 17]. Из этого следует, что фактически до конца первой половины беременности ЩЖ у плода не выполняет своей функции, и формирование всех органов и систем ребенка, включая центральную нервную систему, находится под влиянием только материнских гормонов ЩЖ. Независимо от этиологии гипотироксинемия оказывает наиболее негативные последствия преимущественно в начале беременности, однако тиреоидные гормоны матери требуются плоду и во второй половине беременности, после установления синтеза собственных гормонов ЩЖ.

На 18–20-й неделе гестации концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) удваивается за счет стимуляции физиологически повышенным уровнем эстрогенов во время беременности. Вследствие этого часть свободных тиреоидных гормонов связывается с ТСГ дополнительно. Кроме того, происходит снижение клиренса ТСГ в результате повышенного соединения с сиаловыми кислотами [9, 16, 23]. Преходящее сокращение концентрации свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) дополнительно стимулирует ЩЖ гипофизарным

тиреотропным гормоном (ТТГ), что объясняет нормальные уровни свободных Т3 и Т4 при повышенных значениях общих Т4 и Т3 у каждой беременной женщины без тиреоидной патологии. Такие изменения в организме беременной формируют дополнительный запас тиреоидных гормонов [9]. Известно, что йод, поступающий через плаценту к плоду, расходуется на синтез тиреоидных гормонов фетальной ЩЖ. Транс-плацентарные потери йода в комбинации с повышением объема гломерулярной фильтрации и почечного кровотока, усиливающие выделение йода с мочой, объясняют высокую потребность в йоде во время беременности и вторично стимулируют ЩЖ женщины [2, 11, 12].

Через плаценту от матери к плоду осуществляется транспорт тиреоидных гормонов и йода. Наряду с этим происходит их метаболизм при участии фермента 5'-дейодиназа III типа, который катализирует дейодирование Т4 матери до реверсивного Т3, обнаруживаемого в амниотической жидкости в значимом количестве. Получаемый в этой реакции йод перемещается к плоду и расходуется на синтез тиреоидных гормонов [11, 18, 24].

Отсюда следует, что для плода тиреоидные гормоны матери могут являться дополнительным источником йода. Такой механизм особенно значим на фоне дефицита йода.

В нашем исследовании всем женщинам оценили уровень ТТГ (мМЕ/мл) и АТ-ТПО (МЕ/мл), выполнили ультразвуковое исследование ЩЖ. Основными ультразвуковыми изменениями структуры ЩЖ у обследованных женщин с патологией ЩЖ были: неоднородность структуры с формированием псевдоузлов, гипер/гипо/изоэхогенность, характерные для аутоиммунного тиреоидита (АИТ), формирование истинных узлов в ЩЖ при узловом зобе, увеличение размеров ЩЖ у женщин с диффузным нетоксическим зобом и с гипертрофической формой АИТ. Женщинам с ультразвуковыми признаками АИТ характерно наличие повышенного титра АТ к ТПО, что не исключает возможность развития гипотиреоза на любом сроке гестации. На основании полученных данных о структуре и функции ЩЖ пациентки были разделены на подгруппы, представленные в таблице 1.

Заболевания щитовидной железы часто встречаются у женщин в репродуктивном возрасте [5, 7, 13]. Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют об актуальности проблемы для беременных женщин, особенно в ранние сроки, когда не функционирует щитовидная железа плода. Так, за указанные годы наблюдения отмечается достаточно стабильное

количество пациенток с патологией щитовидной железы (от 15,8% в 2020 году до 16,0% в 2021 году от общего числа обследованных).

В йоддефицитных районах в структуре заболеваний ЩЖ преобладают йоддефицитные заболевания, а в регионах с нормальной обеспеченностью йодом наблюдается рост аутоиммунной патологии ЩЖ [1]. Санкт-Петербург и Ленинградская область относятся к регионам с умеренным дефицитом йода в окружающей среде. Проведенное нами исследование показало рост аутоиммунного тиреоидита в структуре тиреоидной патологии у беременных с каждым последующим годом (37,3% в 2019 году, 37,6% в 2020 году, 41,4% в 2021 году).

2020 год отмечен сложной эпидемиологической обстановкой в связи с активизацией коронавируса, которая привела в конечном итоге к пандемии. В связи с недоступностью плановой амбулаторной помощи в необходимом объеме отмечено снижение количества обследованных в 2 раза. Кроме того, вероятно, началом пандемии и, как следствие, постковидным синдромом объясняется рост частоты выявления диффузного нетоксического зоба в сочетании с гипотиреозом (14,5, 18,8 и 12,9% соответственно за 2019, 2020, 2021 годы), с закономерным снижением количества пациенток с указанной патологией, но без нарушения функции ЩЖ (27,3, 24,8, 25,2%

Таблица 1

Структура патологии щитовидной железы у обследованных женщин в I триместре беременности

Патологии	Исследуемые женщины		
	2019 г. (n = 1380)	2020 г. (n = 640)	2021 г. (n = 1310)
Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз	62***	30**	55**, ***
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	20	8	32
Узловой зоб, эутиреоз	30*	14*, **	35**
Узловой зоб, гипотиреоз	16	5	8
Диффузный нетоксический зоб + гипотиреоз	32*, ***	19*,**	27**, ***
Диффузный нетоксический зоб + эутиреоз	60*, ***	25*,**	53**, ***
Всего	220*	101*, **	210**

* Различия между 2019 и 2020 годами достоверны, $p < 0,05$.

** Различия между 2020 и 2021 годами достоверны, $p < 0,05$.

*** Различия между 2019 и 2021 годами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2

Средний уровень ТТГ (мМЕ/мл) у обследованных женщин в зависимости от выявленной тиреоидной патологии, в I триместре беременности

Патологии	Исследуемые женщины		
	2019 г. (n=220)	2020 г. (n=101)	2021 г. (n=210)
Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз	1,21±0,9***	2,13±0,3**	2,27±0,7**, ***
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз	2,93±0,8	3,02±0,5	3,14±0,7
Узловой зоб, эутиреоз	1,23±0,33*	1,4±0,7*, **	1,3±0,5**
Узловой зоб, гипотиреоз	2,99±0,56	3,55±0,4	3,82±0,6
Диффузный нетоксический зоб + гипотиреоз	3,21±0,89*, ***	3,9±0,7*, **	3,7±0,4**, ***
Диффузный нетоксический зоб + эутиреоз	1,63±0,3*, ***	1,3±0,7*, **	1,5±0,3**, ***

* Различия между 2019 и 2020 годами достоверны, $p < 0,05$.

** Различия между 2020 и 2021 годами достоверны, $p < 0,05$.

*** Различия между 2019 и 2021 годами достоверны, $p < 0,05$.

за представленный период соответственно), так как развернутая клиническая картина гипотиреоза вынуждала пациента и врача к дополнительному углубленному исследованию. Аналогичное снижение доли пациентов с узловым зобом отмечено в 2020 году (20,9% в 2019 году, 18,8% в 2020 году, 20,5% в 2021 году).

Средние значения уровня ТТГ (мМЕ/мл) у женщин с выявленной тиреоидной патологией представлены в таблице 2.

Согласно таблице 2, отмечается увеличение средних уровней ТТГ в группе аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции ЩЖ. Наблюдаются статистически значимые отличия по годам у женщин с диффузным нетоксическим зобом, а также у женщин с узловым зобом, без нарушения функции.

По данным ВОЗ, в структуре патологии эндокринной системы заболеваниями щитовидной железы принадлежит второе место после сахарного диабета. Кроме этого, число новых зарегистрированных случаев постоянно растет вследствие множества причин, включая йодный дефицит, неблагоприятную экологическую обстановку, стресс и генетические нарушения [6]. Наличие патологии щитовидной железы у женщины до беременности усугубляет, в особенности после перенесенной новой коронавирусной инфекции, имеющиеся нарушения. Таким женщинам необходимо исследование гормонов крови (ТТГ, свободного Т4) в каждом триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности наблюдается значительная физиологическая стимуляция ЩЖ, нередко принимающая патологическое значение при ряде условий. Преимущественно на ранних стадиях эмбриогенеза для развития плода

в соответствии с нормой требуется достаточная обеспеченность гормонами ЩЖ. Беременность диктует необходимость применять отличные от стандартных лечебно-диагностические подходы к тиреоидной патологии. Отмечено, что любые отклонения от эутиреоидного статуса способствуют снижению фертильности у женщин и повышают частоту выявления нарушений формирования плода.

В связи с высокой распространенностью тиреоидной патологии у беременных женщин г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области оправдан поиск патологии ЩЖ в группе женщин репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки и обязательно в I триместре, не позднее 10–12 недель внутриутробного развития. Восстановление эутиреоидного состояния беременной в кратчайшие сроки является одним из важнейших условий для правильного функционирования ЩЖ. Важность проводимой йодной профилактики на протяжении всего периода гестации подчеркивается тем, что такие мероприятия предупреждают формирование зоба у женщины, нормализуют функцию ЩЖ и устраняют возможные нарушения у женщины и плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Гвозденко Т.А., Демьяненко Н.Б. Избыток йода в организме — экологический фактор риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы? Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015; 2(60): 6–16.
2. Баладжанова А.Б., Зотова М.Д., Алиева А.Я. Структура тиреоидной патологии у беременных. Bulletin of medical internet conferences. 2014; 4(5): 518.
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
4. Зайчик А.Ш., Васильев А.Г. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
5. Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Затолокина Е.Н. Проблема йодного дефицита у жителей сельского региона. Сибирский медицинский журнал. 2009; 1: 70–2.
6. Кузнецов Е.В., Жукова Л.А., Пахомова Е.А., Гуламов А.А. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности. Современные проблемы науки и образования. 2017; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (дата обращения: 13.03.2022).
7. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Даржаев З.Ю., Шипхинеева Т.И. Заболевания щитовидной железы и репродуктивное здоровье женского населения основных этнических групп Восточной Сибири. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 4(92): 41–5.
8. Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: прекоцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности. Клиническая тиреоидология. 2015; 2(66): 111–6.
9. Ляхнович Н.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности. Журнал ГрГМУ. 2008; 4: 62–5.
10. Медяник М.И., Похлебкина А.А., Мильнер Е.Б. Ожирение и щитовидная железа. Некоторые механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(2): 13–24.
11. Павлова Т.В., Малютина Е.А., Петрухин В.А. Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов. Литературный обзор. Фундаментальные исследования. 2011; 3: 15–21.
12. Перминова С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011; 4(7): 44–50.
13. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015; 1(11): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21.
14. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. Педиатр. 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42.
15. Andersen S.L., Andersen S., Liew Z. et al. Maternal thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(2): 660–70. DOI: 10.1210/jc.2017-02171.
16. Carney L.A., Quinlan J.D., West J.M. Thyroid disease in pregnancy. Am Fam Physician. 2014; 89(4): 273–8.
17. Hales C., Taylor P.N., Channon S. et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(4): 1583–91. DOI: 10.1530/ey.15.3.5
18. Johns L.E., Ferguson K.K., Cantonwine D.E. et al. Subclinical changes in maternal thyroid function parameter sin pregnancy and fetal growth. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(4): 1349–58. DOI: 10.1210/jc.2017-01698.
19. Jølving L.R., Nielsen J., Kesmodel U.S. et al. Chronic diseases in the children of women with maternal thyroid dysfunction: a nationwide cohort study. Clin Epidemiol. 2018; 10: 1381–90. DOI: 10.2147/CLEP.S167128.
20. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Features of compensatory-adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnol. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2016; 52: 440–5. DOI: 10.1134/S1234567816060021.
21. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Indicators of pituitary-thyroid system and lipid metabolism in female representatives of the Buryat ethnol and Europeoids. J Evol Biochem Phys. 2016; 52: 299–304. DOI: 10.1134/S0022093016040049.
22. Korevaar T.I., Muetzel R., Medici M. et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. Lancet Diabetes

- Endocrinol. 2016; 4(1): 35–43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
23. Korevaar TIM., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(10): 610–22. DOI: 10.1038/nrendo.2017.93.
24. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Glazier J.D. et al. Expression and function of thyroid hormone transporters in the microvillous plasma membrane of human term placental syncytiotrophoblast. *Endocrinology.* 2012; 153(12): 6126–35. DOI: 10.1210/en.2012-1753.
25. Promintzer-Schifferl M., Krebs M. Thyroid disease in pregnancy: Review of current literature and guidelines. *Wien Med Wochenschr.* 2019. DOI: 10.1007/s10354-018-0680-9
26. Seo G.H., Kim T.H., Chung J.H. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann InternMed.* 2018; 168(6): 405–13. DOI: 10.1530/ey.15.3.9.
27. Turunen S., Väärämäki M., Männistö T. et al. Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: a population based cohort study. *Thyroid.* 2019; 29(1): 135–41. DOI: 10.1089/thy.2018.0311.
28. van Dijk M.M., Smits I.H., Fliers E., Bisschop P.H. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid.* 2018; 28(2): 257–64. DOI: 10.1089/thy.2017.0413.
29. sial'naya problema sovremennosti [Endocrine diseases as a medical and social problem of our time]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (дата обращения: 30.09.2022). (in Russian).
7. Labygina A.V., Zagarskikh E.Yu., Darzhaev Z.Yu., Shipkhineeva T.I. Zabolevaniya shhitovidnoj zhelezy i reproduktivnoe zdorov'e zhenskogo naseleniya osnovnykh etnicheskikh grupp Vostochnoj Sibiri [Thyroid diseases and reproductive health of the female population of the main ethnic groups of Eastern Siberia]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 4(92): 41–5. (in Russian).
8. Lutsenko L.A. Patologiya shhitovidnoj zhelezy u zhenshin reproduktivnogo vozrasta: prekontseptsionnaya podgotovka i taktika vedeniya vo vremya beremennosti [Pathology of the thyroid gland in women of reproductive age: preconception preparation and management tactics during pregnancy]. *Klinicheskaya tireoidologiya.* 2015; 2(66): 111–6. (in Russian).
9. Lyakhnovich N.A. Vliyanie patologii shhitovidnoj zhelezy na techenie beremennosti. [The influence of thyroid pathology on the course of pregnancy]. *Zhurnal GrGMU.* 2008; 4: 62–5. (in Russian).
10. Medyanik M.I., Pohlebkina A.A., Mil'ner E.B. Ozhirenie i shchitovidnaya zheleza. Nekotorye mekhanizmy vzaimosvyazi [Obesity and the thyroid gland. Some mechanisms of interconnection]. *Universitetskij terapevricheskij vestnik.* 2021; 3(2): 13–24. (in Russian).
11. Pavlova T.V., Malyutina E.A., Petrukhin V.A. Vliyanie patologii shhitovidnoj zhelezy na techenie beremennosti i rodov. Literaturnyj obzor [Influence of thyroid pathology on the course of pregnancy and childbirth. Literature review]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 3: 15–21. (in Russian).
12. Perminova S.G. Patologiya shhitovidnoj zhelezy u zhenshin s besplodiem. [Pathology of the thyroid gland in women with infertility]. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya.* 2011; 4(7): 44–50. (in Russian).
13. Platonova N.M. Jodnyj defitsit: sovremennoe sostoyanie problem [Iodine deficiency: the current state of the problem]. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya tireoidologiya.* 2015; 1(11): 12–21. DOI: 10.14341/ket2015112-21. (in Russian).
14. Stroeve Yu.I., Sobolevskaya P.A., Churilov L.P., Utekhin V.I. Rol' gipokal'ciemii i vitamina D3 v patogeneze fobij pri hronicheskom autoimmunnom tiroidite Hashimoto [The role of hypocalcemia and vitamin D3 in the pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis]. *Pediatr.* 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42. (in Russian).
15. Andersen S.L., Andersen S., Liew Z. et al. Maternal thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 660–70. DOI: 10.1210/je.2017-02171.

16. Carney L.A., Quinlan J.D., West J.M. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014; 89(4): 273–8.
17. Hales C., Taylor P.N., Channon S. et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(4): 1583–91. DOI: 10.1530/ey.15.3.5.
18. Johns L.E., Ferguson K.K., Cantonwine D.E. et al. Subclinical changes in maternal thyroid function parameter in pregnancy and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(4): 1349–58. DOI: 10.1210/jc.2017-01698.
19. Jørling L.R., Nielsen J., Kesmodel U.S. et al. Chronic diseases in the children of women with maternal thyroid dysfunction: a nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018; 10: 1381–90. DOI: 10.2147/CLEP.S167128.
20. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Features of compensatory-adaptive reactions of an organism in female representatives of the evenk ethnos. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016; 52: 440–5. DOI: 10.1134/S1234567816060021.
21. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Indicators of pituitary-thyroid system and lipid metabolism in female representatives of the Buryat ethnos and Europeans. *J Evol Biochem Phys*. 2016; 52: 299–304. DOI: 10.1134/S0022093016040049.
22. Korevaar T.I., Muetzel R., Medici M. et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(1): 35–43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
23. Korevaar T.I., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(10): 610–22. DOI: 10.1038/nrendo.2017.93.
24. Loubière L.S., Vasilopoulou E., Glazier J.D. et al. Expression and function of thyroid hormone transporters in the microvillous plasma membrane of human term placental syncytiotrophoblast. *Endocrinology*. 2012; 153(12): 6126–35. DOI: 10.1210/en.2012-1753.
25. Promintzer-Schifferl M., Krebs M. Thyroid disease in pregnancy: Review of current literature and guidelines. *Wien Med Wochenschr*. 2019. DOI: 10.1007/s10354-018-0680-9.
26. Seo G.H., Kim T.H., Chung J.H. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med*. 2018; 168(6): 405–13. DOI: 10.1530/ey.15.3.9.
27. Turunen S., Vääräsmäki M., Männistö T. et al. Pregnancy and perinatal outcome among hypothyroid mothers: a population based cohort study. *Thyroid*. 2019; 29(1): 135–41. DOI: 10.1089/thy.2018.0311.
28. van Dijk M.M., Smits I.H., Fliers E., Bisschop P.H. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid*. 2018; 28(2): 257–64. DOI: 10.1089/thy.2017.0413.

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРОДСКИХ СТАРШЕКЛАССНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

© Наталья Ойдуновна Санчат¹, Андрей Викторович Гоголев²

¹ Перинатальный центр Республики Тыва. 667000, г. Кызыл, Республика Тыва, ул. Оюна Курседи, 159 а

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Ойдуновна Санчат — к.м.н., врач-исследователь отделения охраны репродуктивного здоровья женщин и детей. E-mail: oyn-2014@yandex.ru ORCID ID: 0009-0006-6246-4208

Для цитирования: Санчат Н.О., Гоголев А.В. Индивидуально-типологический статус и функциональные возможности городских старшеклассников в Республике Тыва // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 25–30. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.66.004>

Поступила: 24.01.2023

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. На успешность школьного обучения подростков существенное влияние оказывает уровень функциональных возможностей растущего организма, особенно в регионах с экстремальными климатическими и социальными условиями проживания коренного населения Сибири. В Республике Тыва обследовано 779 школьников-тувинцев в возрасте от 12 до 16 лет. Проведены соматометрия, соматотипирование по И.М. Воронцову; измерение артериального давления и числа сердечных сокращений; подсчет вегетативного индекса Кердо и индекса Руфье. У школьников с макросоматотипом показатели артериального давления и сердечных сокращений выше, чем у сверстников с мезо- и микросоматотипами; а у школьников с мезосоматотипом — выше, чем у учащихся с микросоматотипом. Симпатикотония и высокие резервы сердечно-сосудистой системы чаще регистрируются у школьников с микросоматотипом, а ваготония и низкие резервы — у учащихся с макросоматотипом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: школьники; функциональные резервы; адаптация; коренное население; Республика Тыва.

INDIVIDUAL-TYPOLOGICAL STATUS AND FUNCTIONAL CAPABILITIES OF URBAN HIGH SCHOOL STUDENTS IN THE REPUBLIC OF TYVA

© Natalya O. Sanchat¹, Andrey V. Gogolev²

¹ Perinatal Center of the Republic of Tyva. Oyun Kursedi st., 159 a, Kyzyl, Republic of Tyva, Russian Federation, 667000

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Natalya O. Sanchat — Candidate of Medical Sciences, Doctor-researcher of the Perinatal Center of the Republic of Tyva. E-mail: oyn-2014@yandex.ru ORCID ID: 0009-0006-6246-4208

For citation: Sanchat NO, Gogolev AV. Individual-typological status and functional capabilities of urban high school students in the republic of tyva. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(2):25-30. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.66.004>

Received: 24.01.2023

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. The level of functional capabilities of a growing organism, especially in regions with extreme climatic and social conditions for the indigenous population of Siberia, has a significant impact on the success of schooling of adolescents. In the Republic of Tyva, 779 Tuvan schoolchildren aged 12 to 16 were examined. Somatometry, somatotyping according to I.M. Vorontsov; measure-

ment of blood pressure and heart rate; calculation of the vegetative Kerdo index and Rufier index. In schoolchildren with a macrosomatotype, the indicators of blood pressure and heart rate are higher than in peers with meso- and microsomatotypes; and among schoolchildren with a mesosomatotype it is higher than among students with a microsomatotype. Sympathicotonia and high reserves of the cardiovascular system are more often recorded in schoolchildren with a microsomatotype, and vagotonia and low reserves — in students with a macrosomatotype.

KEY WORDS: schoolchildren; functional reserves; adaptation; indigenous population; Tyva Republic.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных медико-социальных проблем является сбережение здоровья подрастающего поколения. На рост и развитие детей оказывают влияние не только разнообразные социально-экономические и экологические факторы, но и условия внутришкольной среды в период образовательного процесса [2–4, 9, 10, 17].

Особого внимания заслуживает сохранение здоровья детского населения коренных и малочисленных народностей Севера и Сибири в местах их компактного проживания. Республика Тыва характеризуется высокой степенью этнической однородности населения: в ряде кожуунов доля тувинцев составляет до 93% от общего числа жителей. Природно-экологические условия республики отличаются суровым, резко континентальным климатом, геомагнитными и гравитационными аномалиями, а также значительным дефицитом йода в воде и почве. На фоне неблагоприятных природных факторов школьные учебно-информационные перегрузки формируют дополнительные эмоциональные стрессы и снижают физическую выносливость детей и подростков [5, 6, 13]. В практической медицине предложено использовать ряд тестов, позволяющих оценить функциональные и адаптационные резервы школьников [14–16].

Наиболее чувствительными к воздействию неблагоприятных внешних факторов являются сердечно-сосудистая и вегетативная нервная системы, что позволяет использовать показатели их деятельности как маркеры адаптации организма к различным нагрузкам. Существенное влияние на резервные возможности растущего организма оказывают индивидуально-типологические особенности (в том числе и соматотип) детей и подростков [7, 8, 12]. Таким образом, мониторинг функциональных возможностей организма учащихся является одной из важных задач медицинского персонала образовательных учреждений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь функциональных и адаптационных возможностей организма с соматотипом учащихся общеобразовательных школ в Республике Тыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки нами обследовано в конце второй четверти учебного года 779 учеников (362 мальчика и 417 девочек) в возрасте от 12 до 16 лет в школах, расположенных в г. Кызыле — столице республики. У всех обследованных подростков определена этническая принадлежность к коренной национальности — тувинцам. Перед исследованием, которое проводили в медицинских кабинетах школ в первой половине дня, законные представители подростков подписали информированное согласие. Всем школьникам проводилась соматометрия (измерение длины, массы тела и обхвата грудной клетки), кистевая динамометрия; по методу Р.Н. Дорохова и И.И. Бахрах в модификации И.М. Воронцова определяли соматотип подростков: микро-(МиС), мезо-(МеС) и макросоматотип (МаС) [1, 11]. Согласно рекомендациям ВОЗ, измерение артериального давления (систолическое — САД и диастолическое — ДАД; mmHg) проводили в состоянии покоя, двукратно на правой руке, используя возрастные манжетки и автоматический тонометр. Число сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) регистрировали по шкале автоматического тонометра.

Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС) оценивали по индексу Руфье (ИР), который рассчитывали по формуле: $ИР = (ЧСС \times САД) / 100$. На основании индивидуальных значений ИР выделяли качественные градации: высокие ($ИР \leq 80$), средние ($80 < ИР < 90$) и низкие ($ИР \geq 90$) функциональные резервы СССР. Вегетативный индекс Кердо (ВИК) определяли по формуле: $(1 - ДАД / ЧСС) \times 100$. При положительном значении ВИК

регистрировали симпатикотонию; при отрицательном — ваготонию; при равновесии состояния вегетативной нервной системы (ВНС) ВИК=0 (эйтония). За норму принимали значения в пределах от -10 до +10%. Расчет силового индекса (СИ) производился по формуле: СИ=показатель динамометрии кисти (кгс) / масса тела (кг) × 100 (%) [1, 15].

Статистическая обработка материала исследования проведена с использованием прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA). Базы данных проверялись на нормальность распределения выборки по критерию Колмогорова. Для количественных показателей рассчитывали медиану (Me); в качестве мер рассеивания использовали 25-й и 75-й перцентили [P²⁵–P⁷⁵]. Качественные показатели приведены в виде P [ДИ]%, где P — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Уровень значимости различий количественных признаков между группами определяли по непараметрическому u-критерию Манна–Уитни, качественных — χ^2 -критерию Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основе габаритного уровня варьирования показателей длины, массы тела и объема грудной клетки по методу Р.Н. Дорохова и И.И. Бахрах в модификации И.М. Воронцова определялись соматотипы у школьников. У большинства подростков определен MeC; реже встречался МиС; MaC — самый редкий у обследованных соматотип; данные представлены в таблице 1.

Для оценки функционального состояния и адаптационных резервов организма детей и подростков к изменению факторов окружающей среды в качестве индикатора нарушений принято использовать показатели деятельности сердечно-сосудистой системы. У мальчиков показатели систолического АД (САД) — 113 mmHg ([P²⁵–P⁷⁵: 112–114]; $p < 0,01$) выше, а диастолического АД (ДАД) — 69 mmHg [P²⁵–P⁷⁵: 68–70] ниже, чем у девочек (109 mmHg [P²⁵–P⁷⁵: 108–110] и 72 mmHg [P²⁵–P⁷⁵: 71–73] соответственно). Показателем напряжения адаптационных резервов организма в большей степени являются высокие значения ДАД, что чаще отмечалось у девочек. Вариабельность ЧСС определяется взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы. Показатели ЧСС у мальчиков ниже (78 уд./мин [95% ДИ: 76–80]), чем у

девочек (84 уд./мин [P²⁵–P⁷⁵: 82–86]; $p < 0,05$). Увеличение ЧСС может свидетельствовать о более напряженном функциональном состоянии организма у девушек.

В качестве маркера интегрального состояния соматических функций организма и успешной адаптации школьников выступает вегетативный тонус. Для оценки вегетативного тонуса подростков использовали показатели индекса Кердо; данные приведены в таблице 2. У большинства школьников зарегистрировано превалирование влияния симпатoadренальной системы (симпатикотония), что свидетельствует о напряжении адаптационных механизмов.

Оценку функциональных резервов CCC проводили по индивидуальным значениям индекса Руфье; данные представлены в таблице 3. Высокие резервы функционального состояния CCC отмечались лишь у 1/4 обследованных учащихся, низкие — у половины подростков.

Мы провели анализ зависимости функционального состояния CCC и ВНС от соматотипа школьников. Величина артериального давле-

Таблица 1
Частота соматотипов у школьников (%; [95% ДИ])

Пол	Соматотип		
	МиС	MeC	MaC
Мальчики	25,9 [23,8–28,0]	58,8 [56,4–61,2]	15,3 [13,6–17,0]
Девочки	25,6 [23,7–27,5]	60,8 [58,7–62,9]	13,6 [12,1–15,1]

Таблица 2
Распределение школьников по показателям индекса Кердо (%; [95% ДИ])

Пол	Вегетативный тонус		
	ваготония	эйтония	симпатикотония
Мальчики	8,5 [7,2–9,8]	32,6 [30,5–34,7]	58,9 [56,7–61,1]
Девочки	6,2 [5,2–7,2]	31,6 [29,7–33,5]	62,2 [60,1–64,3]

Таблица 3
Распределение школьников по показателям индекса Руфье (%; [95% ДИ])

Пол	Резервы функционального состояния CCC		
	высокие	средние	низкие
Мальчики	24,2 [22,1–26,3]	25,1 [23,0–27,2]	50,7 [48,3–53,1]
Девочки	22,3 [20,5–24,1]	25,7 [21,9–27,6]	52,0 [49,8–54,2]

ния отражает инотропные свойства миокарда и выступает в качестве одного из интегральных показателей функционирования CCC. У мальчиков с МаС показатели САД (126,8 mmH [P²⁵–P⁷⁵: 125,6–128,0]) выше, чем с МеС (116,4 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 115,7–117,1]; $p < 0,001$) и с МиС (109,8 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 108,5–111,1]; $p < 0,001$), а у мальчиков с МеС выше, чем у представителей с МиС ($p < 0,001$). Аналогичная картина наблюдается у девочек: 118,0 mmH [P²⁵–P⁷⁵: 116,9–119,1] — 112,5 mmH [P²⁵–P⁷⁵: 111,5–113] — 106,0 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 105–107] соответственно, $p < 0,001$ между всеми группами девочек. У мальчиков показатели САД выше, чем у девочек; в группах учащихся с МиС ($p < 0,05$), с МеС и МаС ($p < 0,001$).

Показатели ДАД у мальчиков с МаС (76,0 mmH [P²⁵–P⁷⁵: 75,0–77,0]) выше, чем с МеС (70,0 mmH [P²⁵–P⁷⁵: 69,5–70,5]; $p < 0,001$) и с МиС (68,4 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 67,5–69,3]; $p < 0,001$); а у мальчиков с МеС — выше, чем у представителей с МиС, но статистической значимости разницы показателей не выявлено. Значения ДАД у девочек с МаС (74,2 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 73,2–75,2]) также выше, чем с МеС (71,6 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 71,2–72,0]; $p < 0,05$) и с МиС (68,8 mmH ([P²⁵–P⁷⁵: 68,1–69,5]; $p < 0,001$). У девочек с МеС ДАД выше, чем у сверстниц с МиС ($p < 0,01$). Разница показателей ЧСС у мальчиков и девочек в зависимости от соматотипа не имеет статистической значимости.

Превалирование влияния симпатического звена вегетативной нервной системы выявлялось у школьников с МиС чаще, чем с МеС и МаС; а с МеС — чаще, чем с МаС ($p < 0,01$ у мальчиков и $p < 0,05$ у девочек). Ваготония чаще регистрировалась у школьников с МаС, разница показателей имеет статистическую значимость только по сравнению с мальчиками с МеС ($p < 0,05$). Нормотония в одинаковой степени часто была у подростков со всеми соматотипами.

У мальчиков с МиС высокие резервы CCC (28,2% [95% ДИ: 26,1–30,3]) определялись чаще, чем с МеС (24,7% [95% ДИ: 22,0–27,4]) и МаС (15,2% [95% ДИ: 13,1–17,3]; $p < 0,05$). У девочек высокие резервы CCC также чаще определялись у школьниц с МиС (32,1% [95% ДИ: 28,1–36,1]), чем с МеС (20,2% [95% ДИ: 18,0–22,4]) и МаС (15,5% [95% ДИ: 11,1–19,7]). Низкие резервы CCC чаще определялись у школьников с МаС (63,6% [95% ДИ: 57,7–69,5]) в группе мальчиков и 60,6% [95% ДИ: 54,8–66,4] у девочек), чем у учащихся с МеС (49,6% [95% ДИ: 44,1–55,1]) и 50,4% [95% ДИ: 46,1–54,7]) и с МиС (45,4% [95% ДИ: 40,6–50,2] и 45,8% [95% ДИ: 41,5–50,1]; $p < 0,05$).

Средние резервы CCC определялись у представителей всех соматотипов одинаково часто.

У мальчиков с МиС показатели СИ (54,1 [P²⁵–P⁷⁵: 53,2–55,0]) выше, чем с МеС (52,3 [P²⁵–P⁷⁵: 51,7–52,9]; $p < 0,01$) и с МаС (47,7 [P²⁵–P⁷⁵: 45,9–49,5]; $p < 0,001$); а у мальчиков с МеС — выше, чем у представителей с МаС ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были у девочек: 44,4 [P²⁵–P⁷⁵: 43,7–45,1] — 43,2 [P²⁵–P⁷⁵: 42,8–43,6] — 38,2 [P²⁵–P⁷⁵: 37,0–39,4]; статистически значимая разница показателей выявлена для девочек с МаС по отношению к сверстницам с МеС и МиС ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили установить особенности функционирования сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем у подростков коренного населения Тывы, обучающихся в общеобразовательных школах столицы республики. Выявлено существенное превалирование влияния симпатoadреналовой системы у обследованных подростков, что позволяет предполагать выраженное напряжение адаптационных механизмов и снижение функциональных резервов у городских школьников. Учет параметров габаритного варьирования учащихся при оценке состояния их адаптационного резерва позволяет выявить наиболее уязвимые группы для углубленной диспансеризации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be

published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей: учебное пособие. Абакан; 2017.
2. Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края. Гигиена и санитария. 2012; 91(4): 58–60.
3. Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70.
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. СПб. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36.
5. Грицинская В.Л., Сенти С.С. Особенности физического развития и питания школьников Республики Тыва. Вопросы детской диетологии. 2012; 10(4): 6–8.
6. Грицинская В.Л., Гладкая В.С. Профилактика йодного дефицита: информированность и отношение старшеклассников Санкт-Петербурга. Вятский медицинский вестник. 2021; 2(70): 74–8.
7. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.
8. Жаркова Л.П., Козлова Л.В., Макарова В.И., Избенко Н.Л. и др. Артериальная гипертензия детей и подростков: реальная проблема врача-педиатра. Вопросы современной педиатрии. 2016; 5(5): 30–4.
9. Красильников И.А., Орел В.И., Кузнецова Е.Ю. и др. Общественное здоровье и здравоохранение. СПб.: Петрополис; 2000.
10. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 2000.
11. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М., Бойцова Е.В. и др. Практикум по оценке физического развития детей: Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2021.
12. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Информационно-сравнительная характеристика индивидуальнотипологических оценок роста и развития детей. Актуальные

вопросы биомедицинской и клинической антропологии: сб. науч. тр. Красноярск; 1997: 74–7.

13. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г., Зорина С.А. и др. Питание здорового и больного ребенка. Часть I. СПб.; 2020.
14. Суворова А.В., Черныкина Т.С., Якубова И.Ш. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы школьников как критерий адаптационных процессов к интенсивной учебной деятельности. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 51–5.
15. Тятенкова Н.Н., Кузьмичева А.П., Митягова А.А. Функциональные и адаптационные резервы системы кровообращения у девочек 7–15 лет. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 9: 13–7.
16. Шибков А.А., Ефимова Н.В. Уровень адаптационного потенциала и морфофункционального состояния детей 7–8 лет, проживающих в экологически неблагоприятных условиях крупного мегаполиса. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2016; 1: 122–32.
17. Юрьев В.К., Соколова В.В. Основные причины неудовлетворенности родителей доступностью и качеством амбулаторно-поликлинической помощи детям. Педиатр. 2017; 8(6): 24–9. DOI: 10.17816/PED8624-29.

REFERENCES

1. Gladkaya V.S., Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu., Kilina O.Yu. Metody i metodika ocenki rosta i razvitiya detej: uchebnoe posobie [Methods and techniques for assessing the growth and development of children: textbook]. Abakan; 2017. (in Russian).
2. Gritsinskaya V.L., Beketova E.V., Kornienko T.V. Sravnitel'naya harakteristika fizicheskogo razvitiya gorodskih i sel'skih shkol'nikov Krasnoyarskogo kraja [Comparative characteristics of physical development in rural and urban schoolchildren in the Krasnoyarsk region]. Gigena i sanitariya. 2012; 91(4): 58–60. (in Russian).
3. Gritsinskaya V.L., Nikitina I.L. Somatometricheskie pokazateli fizicheskogo razvitiya shkol'nikov g. Sankt-Peterburga [Somatometric physical development indicators of school children in Saint-Petersburg city]. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(1): 66–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-66-70. (in Russian).
4. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoe razvitie detej Sankt-Peterburga: k diskussii o metodah ocenki [Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation]. Pediatr. Sankt-Peterburg. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/PED10233-36. (in Russian).
5. Gricinskaya V.L., Senti S.S. Osobennosti fizicheskogo razvitiya i pitaniya shkol'nikov Respubliki Tyva [Speci-

- ficiencies of physical development and nutrition of school-children of the Republic of Tuva]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2012; 10(4): 6–8. (in Russian).
6. Gricinskaya V.L., Gladkaya V.S. Profilaktika jodnogo deficita: informirovannost' i otnoshenie starsheklassnikov Sankt-Peterburga [St. Petersburg high school students' awareness and attitude toward iodine deficiency prevention]. *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2021; 2(70): 74–8. (in Russian).
 7. Gricinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. Individual'notipologicheskie za-konomernosti rosta i razvitiya detej [Individual-typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian).
 8. Zharkova L.P., Kozlova L.V., Makarova V.I., Izbenko N.L. i dr. Arterial'naya gipertenziya detej i podrostkov: real'naya problema vracha-pediatra [Hypertension of children and teenagers: real problem for a pediatrician]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 5(5): 30–4. (in Russian).
 9. Krasil'nikov I.A., Orel V.I., Kuznecova E.Yu. i dr. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie [Public health and healthcare]. Sankt-Peterburg: Petropolis Publ., 2000. (in Russian).
 10. Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedeutika detskih boleznej [Propaedeutics of childhood diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2000. (in Russian).
 11. Novikova V.P., Gritskinskaya V.L., Gurova M.M. i dr. Praktikum po otsenke fi zicheskogo razvitiya detej [Workshop on the assessment of the physical development of children]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye*. Ser. Biblioteka Peditricheskogo universiteta. Sankt-Peterburg; 2021. (in Russian).
 12. Prahin E.I., Gricinskaya V.L. Informacionno-sravnitel'naya harakteristika individual'notipologicheskikh ocenok rosta i razvitiya detej [Information and comparative characteristics of individual typological assessments of the growth and development of children]. Aktual'nye voprosy biomeditsinskoj i klinicheskoy antropologii: sb. nauch. tr. Krasnoyarsk; 1997: 74–7. (in Russian).
 13. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G., Zorina S.A i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka [Nutrition for a healthy and sick child]. Chast' I. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
 14. Suvorova A.V., Chernyakina T.S., Yakubova I.Sh. Pokazateli funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov kak kriterij adaptacionnyh processov k intensivnoj uchebnoj deyatel'nosti [Indicators of the functional state of the cardiovascular system of schoolchildren as a criterion for adaptive processes to intensive learning activities]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2012; 4: 51–5. (in Russian).
 15. Tyatenkova N.N., Kuz'micheva A.P., Mityagova A.A. Funkcional'nye i adaptacionnye re-zervy sistemy krovoobrashcheniya u devochek 7–15 let [Functional and adaptive reserves of circulatory system of girls aged 7 to 15]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2019; 9: 13–7. (in Russian).
 16. Shibkov A.A., Efimova N.V. Uroven' adaptacionnogo potentsiala i morfofunkcional'nogo sostoyaniya detej 7–8 let, prozhivayushchih v ekologicheski neblagopriyatnyh usloviyah krupnogo megapolisa [Level of adaption potential and morphofunctional state of children 7-8 year old, living in ecologically unfavorable conditions of the large metropolis]. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2016; 1: 122–32. (in Russian).
 17. Yur'ev V.K., Sokolova V.V. Osnovnye prichiny neudovletvorennosti roditel'ej dostupnost'yu i kachestvom ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi detyam [The main reasons for parents' dissatisfaction with the availability and quality of outpatient care for children]. *Pediatr*. 2017; 8(6): 24–9. DOI: 10.17816/PED8624-29 (in Russian).

ПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ ИНКРЕТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹, Анастасия Александровна Платонова¹, Екатерина Борисовна Карповская¹, Сергей Николаевич Иванов¹, Надежда Николаевна Матвеева¹, Наталья Валерьевна Худякова², Дарья Олеговна Титова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID 0000-0002-0253-4132

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Платонова А.А., Карповская Е.Б., Иванов С.Н., Матвеева Н.Н., Худякова Н.В., Титова Д.О. Протекторная роль инкретин в профилактике сердечно-сосудистого риска у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.25.14.005>

Поступила: 25.01.2023

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет (СД) 2-го типа остается одной из важнейших проблем эндокринологии в мире. Около 90% пациентов с СД 2-го типа имеют избыточный вес или ожирение, а ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности этих больных. В данной статье мы рассмотрели возможность применения различных групп инкретин-миметиков (ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 — иДПП-4, и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 — аГПП-1) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с СД 2-го типа в перименопаузе. **Цель исследования:** оценить влияние неинсулиновых противодиабетических препаратов из класса инкретин-миметиков на факторы риска развития ССЗ у данной когорты пациенток. **Материалы и методы.** Проведено динамическое обследование в трех группах женщин: первая группа (n=22) получала терапию аГПП-1 семаглутидом, вторая группа (n=30) — терапию метформин и третья (n=19) — иДПП-4 линаглиптином. Всем больным, кроме общеклинического обследования, оценки динамики снижения массы тела, уровня инсулинорезистентности, проводилось динамическое исследование уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также маркеров общего воспаления: уровней С-реактивного белка и интерлейкина-6. **Результаты исследования** показали, что семаглутид и метформин одинаково эффективно снижали массу тела, но метформин и линаглиптин существенно не влияли на уровень атерогенных фракций липидограммы в отличие от семаглутида. Тем не менее и семаглутид, и линаглиптин, и метформин снижали уровень маркеров общего воспаления. Результаты исследования позволяют обозначить определенный кардиопротективный потенциал не только у аГПП-1, но и у представителей класса иДПП-4, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; ожирение; менопауза; инкретины; аГПП-1; иДПП-4; инсулинорезистентность; триглицериды; ЛПНП; сердечно-сосудистый риск.

THE PROTECTIVE ROLE OF INCRETINS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PERIMENOPAUSE

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Anastasia A. Platonova¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹, Sergey N. Ivanov¹, Nadezhda N. Matveeva¹, Natalia V. Khudyakova², Darya O. Titova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine. Universitetskaya nab. 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID 0000-0002-0253-4132

For citation: Smirnov VV, Shapovalova AB, Platonova AA, Karpovskaya EB, Ivanov SN, Matveeva NN, Khudyakova NV, Titova DO. The protective role of incretins in the prevention of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause. *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023;8(2):31-39. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.25.14.005>

Received: 25.01.2023

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Diabetes mellitus type 2 remains one of the largest worldwide problems of endocrinology. About 90% of patients with DM2 are overweight or obese, and associated cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of death in these patients. In this article, we examined the possibility of using various groups of incretinomimetics (DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists) in the primary prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus in perimenopause. *The aim of the study* was to evaluate the effect of non-insulin antidiabetic drugs from the class of incretinomimetics on risk factors for the development of cardiovascular diseases in this cohort of patients. *Materials and methods.* A dynamic examination of three groups of patients was conducted: the first group (n=22) received therapy with the GLP-1 agonist semaglutide, the second group (n=30) metformin therapy and the third (n=19) with the DPP-4 inhibitor linagliptin. In addition to the general clinical examination, assessment of the dynamics of weight loss, insulin resistance, all patients underwent a dynamic study of triglyceride levels, low-density lipoprotein cholesterol, as well as markers of general inflammation: levels of C-reactive protein and interleukin-6. *The results of the study* showed that semaglutide and metformin were equally effective in reducing body weight, but metformin and linagliptin did not significantly affect the level of atherogenic fractions of the lipidogram, unlike semaglutide. Nevertheless, both semaglutide and linagliptin and metformin reduced the level of markers of general inflammation. *Conclusions* The results of the study allow us to discern a certain cardioprotective potential not only in GPP-1 agonists, but also in representatives of the IDPP-4 class, which requires further research.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2; obesity; menopause; incretins; AGLP-1; IDPP-4; insulinresistance; triglycerides; LDL; cardiovascular risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа остается одной из важнейших проблем современной эндокринологии. Заболевание выявляется в более молодом возрасте, протекает более тяжело, частота его неуклонно растет во всем мире. Около 90% пациентов с СД 2-го типа имеют избыточный вес или ожирение, а ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности этих больных. В патогенезе метаболического синдрома (МС) и ассоциированного с ним ожирения и нарушений углеводного обмена значительную роль может играть хроническое системное воспаление и оксидативный стресс, чаще всего связанный с наличием ожирения. Работы последних лет, изучающие развитие МС у женщин в перименопаузе, подтверждают достоверное снижение адипонектина, обладающего противовоспалительными свойствами, и достоверное повышение при инсулинорезистент-

ности уровня адипокинов. Это приводит к повышению уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, например повышению уровня интерлейкина-6 [19, 20]. Происходит активация продукции моноцитами провоспалительных цитокинов в ответ на повышение уровня липидов и углеводов [3]. В изменение активности иммунной системы вносит вклад и гиперлептинемия, наблюдаемая при МС. Лептин является одним из адипокинов, секретируемых преимущественно подкожной жировой тканью. Обладая множеством функций, лептин, в том числе, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-12) [10]. Исследования последнего времени заставляют нас задуматься о том, что лечение СД 2-го типа требует изменения стратегии — отказа от глюкозоцентричной концепции в пользу органопротективной. В последние годы появились новые группы препаратов, в том числе инкретиномиметики, предоставляющие возможность улучшения сердечно-сосуди-

стных исходов у пациентов, что стало основанием к разработке принципиально новых подходов к терапии СД 2-го типа [1, 9, 16, 17].

Традиционно с целью коррекции инсулинорезистентности, ожирения и гиперинсулинемии препаратом выбора является метформин. Однако в отношении пациенток среднего возраста с высокой физической активностью необходимо учитывать тот факт, что метформин на фоне высоких нагрузок способен провоцировать повышение уровня лактата, а также в ряде случаев способствовать развитию остеопении, в особенности это актуально для пациенток в перименопаузе [14]. Основное внимание, как правило, у этой когорты пациенток уделяется терапии инсулинорезистентности. Наиболее распространенным препаратом, как уже упоминалось выше, является метформин. Определенными преимуществами здесь могут обладать, с нашей точки зрения, и другие препараты, в первую очередь, инкретиномиметики — иДПП-4 и аГПП-1. Действие ингибиторов ДПП-4 опосредуется через замедление действия фермента дипептидилпептидазы 4-го типа, который отвечает за инактивацию инкретиннов; в результате снижения активности ДПП-4 повышается концентрация двух гормонов семейства инкретиннов: 1) глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), 2) глюкозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). аГПП-1 являются прямыми стимуляторами рецепторов ГПП-1 и действуют по принципу заместительной инкретинотерапии. Инкретины секретируются в кишечнике, ГПП-1 — в L-клетках, а ГИП — в K-клетках, соответственно. Уровень инкретиннов повышается только постпрандиально, что исключает развитие хронической гиперинсулинемии. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи [16, 24]. Выявлено, что рецепторы к ГПП-1 обнаружены в нескольких областях головного мозга. Стимуляция этих рецепторов приводит к снижению чувства голода и ускоряет чувство насыщения. Так, например, стимуляция рецепторов в септальной зоне и парабрахияльных ядрах способствует улучшению когнитивной функции и снижению награждающего эффекта приема пищи. Стимуляция рецепторов в мезолимбической системе приводит к снижению гедонистической мотивации от потребления в первую очередь, особенно вкусной еды, что способствует снижению пищевой аддикции. Кроме того, стимуляция этих рецепторов приводит к подавлению адипогенеза, вследствие повышения синтеза адипонектина [12, 13, 27]. Что касается непосредственно панкреатических эффектов ГПП-1, то в альфа-клетках поджелудочной железы снижается продукция глюкагона

и в результате подавляется глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Итогом является снижение инсулинорезистентности и значительное снижение массы тела [6, 11, 22]. Доказано, что аГПП-1 обладают определенными кардиопротективными эффектами, такими как усиление экспрессии фосфорилированной протеинкиназы В в миокарде, уменьшение активности каспазы-3, повышение активности антиоксидантных ферментов и торможение окислительного стресса, увеличение поглощения глюкозы миокардом. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к образованию ЦАМФ с последующей активацией протеинкиназы А и эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, высвобождению оксида азота, что приводит к релаксации гладкомышечного слоя артерий и вазодилатации [23]. Кроме того, гипотензивное действие ГПП-1 частично осуществляется за счет увеличения секреции предсердного натрийуретического пептида (NaPro-BNP), что приводит к выведению натрия с мочой и снижению ОЦК [2, 15, 16]. Взаимодействие сигналинга ГПП-1 и активации эндотелиальной NO-синтазы также играет важное значение для регуляции активации и агрегации тромбоцитов, в первую очередь, за счет снижения продукции тромбоксана A₂, что препятствует развитию гиперкоагуляции [5, 15, 21, 22].

Исследование SCALE и ряд других исследований продемонстрировали, что ГПП-1 подавляет локальное воспаление в кишечнике, воздействуя на рецепторы в кишечных интраэпителиальных лимфоцитах, уменьшает воспаление в других периферических органах за счет снижения массы тела, снижения гликемии, действуя на рецепторы ГПП-1 в других клетках, экспрессирующих эти рецепторы. В клетках сосудистой стенки и почках происходит торможение образования свободных кислородных радикалов [28]. ГПП-1 уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, фактора некроза опухолей (ФНОα), ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена-1, внутриклеточной молекулы адгезии и других, что сопровождается снижением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и других маркеров воспаления [13, 15, 18].

Разница в механизме действия между иДПП-4 и аГПП-1 заключается в том, что иДПП-4 замедляют деградацию собственного ГПП-1, а прямые аГПП-1 обладают непосредственно стимулирующим действием на рецепторы. Тем не менее, несмотря на кажущуюся общность механизмов действия, существует множество международных рандомизированных исследований, таких, например, как SUSTAIN 1-7, PIONER, LEADER, SCALE, REWIND и др., которые показали свою эффективность во вторичной и первичной

профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [4, 25, 28]. Более того, современные рекомендации ADA и EASD по лечению СД 2-го типа предполагают обязательное назначение препаратов из групп агПП-1 или ингибиторов натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2-го типа (НГЛТ-2) в составе терапии у пациентов с очень высоким сосудистым риском, независимо от исходного уровня гликозилированного гемоглобина и индивидуальных целевых показателей гликемического контроля [21, 22, 25]. В отношении иДПП-4 международные исследования пока не продемонстрировали доказательной базы в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать эффективность современных инкретиновых препаратов иДПП-4, агПП-1, их воздействие на инсулинорезистентность и факторы сердечно-сосудистого риска в сравнении с традиционной терапией метформином, изучить возможность их применения в первичной профилактике ССЗ при СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение периода от трех до шести месяцев в динамике обследованы три группы пациенток в перименопаузе, имеющих избыточную массу тела или ожирение I–II степени (ВОЗ) (индекс массы тела (ИМТ) = $25\text{--}35\text{ кг/м}^2$), в возрасте от 45 до 60 лет с впервые выявленным СД 2-го типа, не имеющих манифестных сердечно-сосудистых атеросклероз-ассоциированных заболеваний или риска тяжелой гипогликемии (целевой показатель гликемического контроля $\text{HbA1c} < 7,0\%$). Оценивались следующие показатели: С-пептид, уровни базального инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, динамика изменения ИМТ, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Исследование проходило на базе клиники МЭДИС.

Первую группу ($n=22$) составили пациентки, получающие терапию семаглутидом в дозе 14 мг/сут, вторую группу ($n=30$) — пациентки, получающие терапию метформином 3000 мг/сут, третью группу ($n=19$) — пациентки, получающие терапию линаглиптином в дозе 5 мг/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования у пациенток, получавших терапию семаглутидом, произошло значительное снижение уровней базаль-

ного инсулина и С-пептида: от $13,03 \pm 1,4$ мкЕД/мл и $5,03 \pm 0,4$ нг/мл до $7,34 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,82 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,01$). Отмечено выраженное снижение уровней потенциально атерогенных фракций липидограммы — холестерина ЛПНП и триглицеридов с $5,08 \pm 0,4$ ммоль/л и $3,91 \pm 0,4$ ммоль/л до $2,82 \pm 0,4$ ммоль/л и $1,88 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно. Семаглутид показал выраженное влияние на снижение ИМТ и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR с $32,28 \pm 0,4$ и $4,58 \pm 0,4$ кг/м кв. до $26,48 \pm 0,2$ и $1,63 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) соответственно.

Во второй группе у пациенток, получавших терапию метформином в максимально допустимой дозе, произошло не менее значимое снижение уровней инсулина и С-пептида — с $10,18 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $4,99 \pm 0,5$ нг/мл до $6,83 \pm 1,0$ мкЕД/мл и $2,89 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,01$). Пр продемонстрирована также эффективность в снижении массы тела и инсулинорезистентности, существенно снизились средние показатели ИМТ и НОМА-IR — с $33,23 \pm 0,4$ и $4,11 \pm 0,3$ до $25,14 \pm 0,4$ и $2,01 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Что касается влияния на липидный обмен, то метформин показал низкую эффективность. Уровни холестерина ЛПНП и триглицеридов изменились несущественно: от $4,78 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,97 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,04 \pm 0,3$ ммоль/л и $3,22 \pm 0,3$ ммоль/л ($p > 0,05$).

В третьей группе у женщин на фоне терапии линаглиптином средние уровни инсулина и С-пептида также достоверно понизились: с $10,51 \pm 0,5$ мкЕД/мл и $4,13 \pm 0,5$ нг/мл до $8,56 \pm 0,6$ мкЕД/мл и $3,17 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Произошло также достоверное снижение индекса НОМА-IR с $4,24 \pm 0,6$ до $1,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Средний же показатель ИМТ достоверно не изменился, хотя и показал тенденцию к снижению: $30,53 \pm 0,9$ и $28,39 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Что касается влияния на липидный обмен, оно оказалось незначительным. Уровни холестерина ЛПНП изначально были $4,28 \pm 0,2$ и повторно $3,86 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицеридов $2,7 \pm 0,4$ и $2,32 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). При этом пациентки всех трех групп достигли целевых значений HbA1c .

Полученные результаты представлены на рисунках 1–4.

Кроме того, у пациенток всех трех групп мы исследовали в динамике уровни ИЛ-6 и СРБ с целью изучить влияние терапии инкретинами в сравнении с метформином на продукцию медиаторов системного воспаления.

В первой группе уровень СРБ и ИЛ-6 исходно составил $4,48 \pm 0,3$ мг/л и $3,91 \pm 0,3$ пг/мл, а

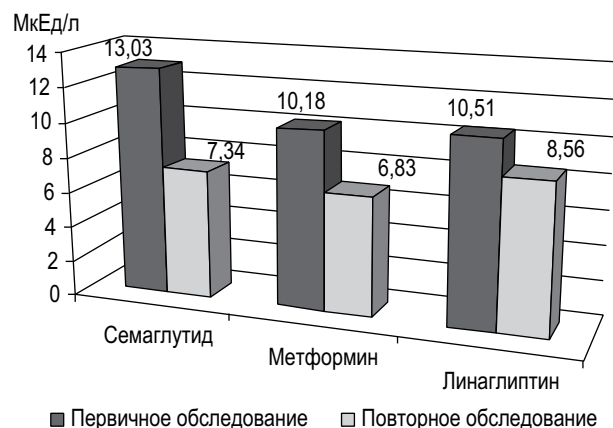


Рис. 1. Динамика снижения уровня базального инсулина у пациенток трех групп

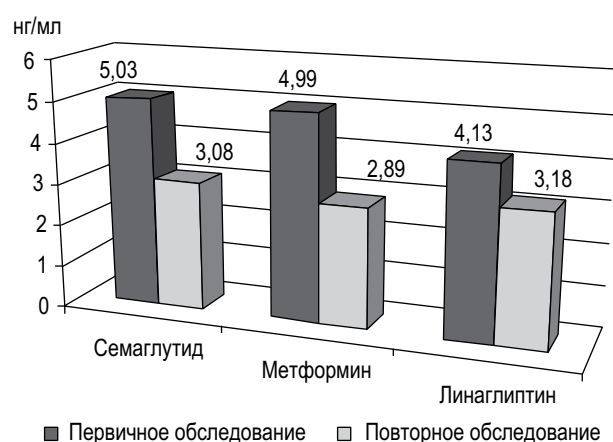


Рис. 2. Динамика снижения уровня С-пептида у пациенток трех групп

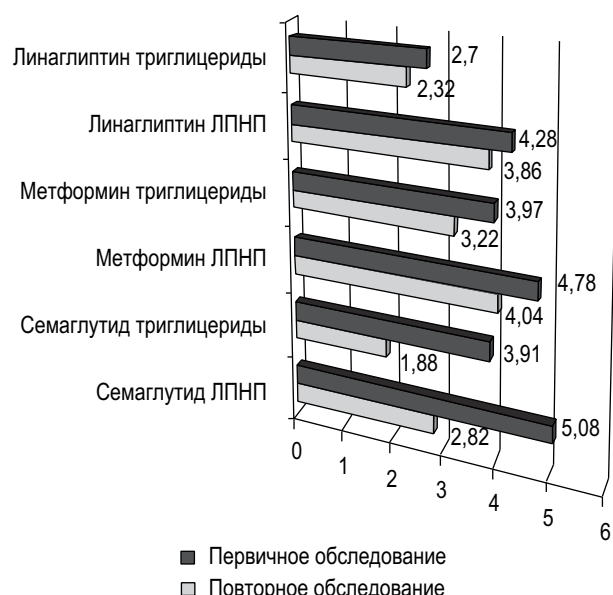


Рис. 3. Динамика уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов на фоне терапии семаглутидом, метформином и линаглиптином (ммоль/л)

в динамике — $3,15 \pm 0,2$ мг/л и $1,88 \pm 0,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Таким образом, при проведении терапии семаглутидом отмечается наиболее выраженное достоверное снижение уровня маркеров системного воспаления.

Во второй группе отмечено менее значимое, но тоже достоверное снижение уровней СРБ и ИЛ-6: $5,45 \pm 0,4$ мг/л и $4,19 \pm 0,4$ пг/мл до $4,35 \pm 0,3$ мг/л и $3,41 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

У пациенток третьей группы мы также видим эффект от терапии в плане снижения маркеров воспаления, несколько уступающий семаглутиду, но превосходящий эффект метформина. Уровень СРБ исходно оказался $5,52 \pm 0,4$ мг/л, в динамике достоверно снизился до $4,14 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,03$) (рис. 5). Показатель ИЛ-6 также достоверно снизился при

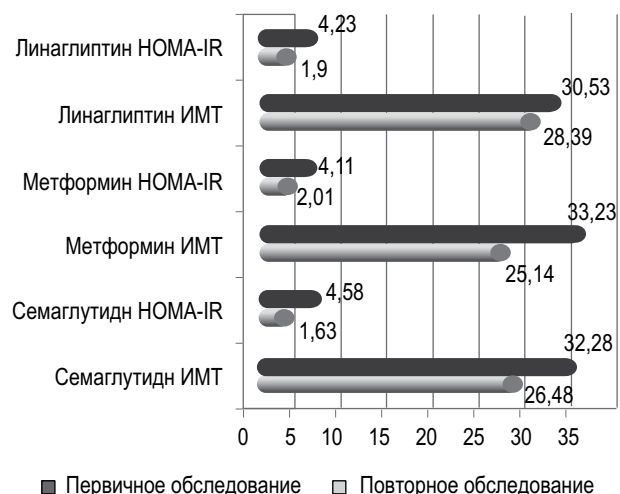


Рис. 4. Динамика индексов массы тела и инсулинорезистентности НОМА-IR на фоне терапии семаглутидом, метформином и линаглиптином

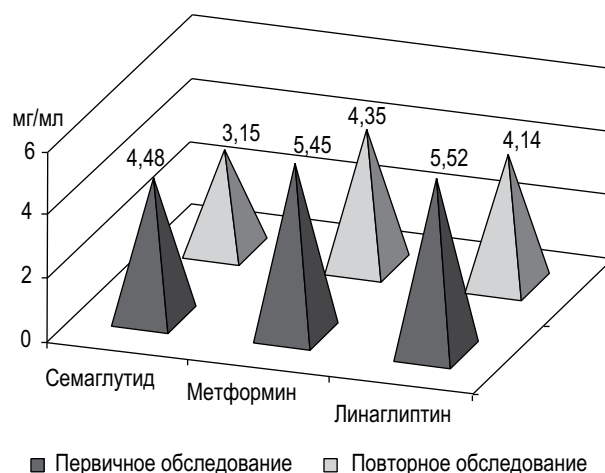


Рис. 5. Уровни С-реактивного белка в динамике в группах обследуемых в зависимости от проводимой терапии (мг/л)

повторном исследовании от $4,65 \pm 0,4$ до $2,94 \pm 0,2$ ($p < 0,02$) (рис. 6).

ВЫВОДЫ

1. Семаглутид показал свою эффективность в снижении массы тела, инсулинорезистентности, уровня атерогенных фракций липидов, что позволяет рассценивать его, в том числе, как средство первичной профилактики атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Метформин показал сопоставимую эффективность в снижении массы тела, что позволяет по-прежнему рассматривать его наряду с семаглутидом как эффективное средство для снижения массы тела, но при этом метформин, в отличие от семаглутида, не влияет на снижение уровня атерогенных липидов. Тем не менее за счет снижения инсулинорезистентности при его применении отмечается снижение маркеров системного воспаления.

3. Линаглиптин показал не меньшую эффективность в снижении уровня гликемии, чем семаглутид и метформин, но практически не влиял на снижение массы тела и уровень атерогенных фракций липидограммы. При этом отмечено значительное снижение индекса инсулинорезистентности и снижение продукции маркеров системного воспаления, что позволяет рассматривать определенный потенциал в снижении сердечно-сосудистого риска не только у агонистов глюкагоноподобного пептида, но и у ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа и метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Десятилетиями алгоритмы лечения СД 2-го типа основывались на глюкозоцентрической теории, центральное место в которой занимало достижение целевых показателей гликемии, и часто не имели должной эффективности. Современный же подход к лечению персонифицирован, на место главной терапевтической цели кроме показателей гликемического контроля ставится снижение индекса массы тела, постепенная деинтенсификация сахароснижающей фармакотерапии и отказ от каскадного наращивания числа препаратов [8, 9, 15]. Всех этих целей позволяет достичь назначение аГПП-1, которые положительно влияют на функционирование бета-клеток поджелудочной железы, снижают синтез базального инсулина, повышают чувствительность к инсулину периферических тканей [28]. аГПП-1 эффективно снижают

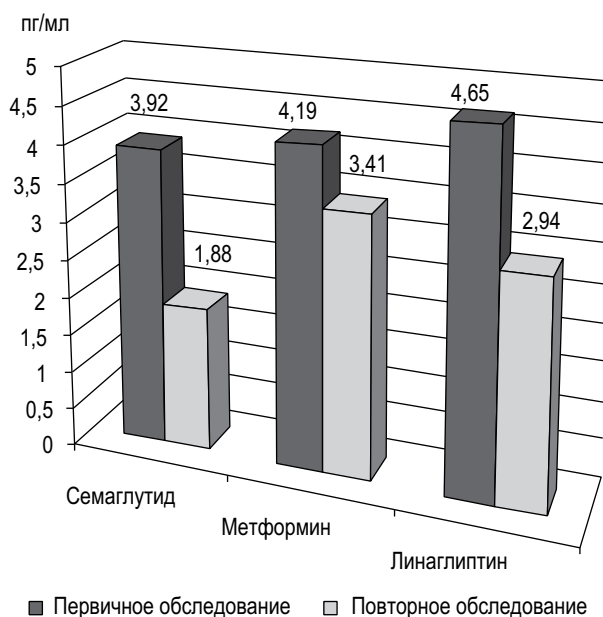


Рис. 6. Динамика снижения уровня ИЛ-6 в группах обследуемых в зависимости от проводимой терапии (пг/мл)

массу тела, уменьшают чувство голода, снижают липогенез и липотоксичность, а также вызывают стойкое снижение систолического артериального давления [2, 18, 23]. Перспективно назначение аГПП-1 в качестве моно или комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа в плане коррекции ассоциированных клинических состояний, таких как ожирение, атеросклероз-ассоциированные ССЗ [2, 6, 13, 18, 26]. Метформин по-прежнему доказывает высокую эффективность в снижении массы тела и инсулинорезистентности, являясь при этом эффективным и экономически доступным препаратом с низкой стоимостью терапии. Просматривается определенный кардиопротективный потенциал иДПП-4, который требует дальнейшего изучения, в том числе в международных многоцентровых исследованиях. Кроме того, существующие многочисленные варианты комбинированных препаратов иДДП-4 с метформином позволяют повысить их эффективность в терапии инсулинорезистентности и снижения массы тела, что сопоставимо по клиническому эффекту с аГПП-1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфлик-

тов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Инкретины в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2013; 5: 26–31.
3. Бабенко А.Ю., Федоров А.В., Матвеев Г.А., Алексеев Т.И. Взаимосвязь экспрессии генов в жировой ткани с уровнем в циркуляции адипокинов, инкретинов и некоторых биомаркеров при ожирении. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020; 56(7): 535.
4. Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2022; 25(1): 61–71.
5. Данилова Л.А. Гликированные протеины. Педиатр. 2019; 10(5): 79–86. DOI: 10.17816/PED10579-86.
6. Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Предиабет, новая парадигма ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2021; 14: 124–32.
7. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Нижний Новгород; 2019: 112.
8. Муравицкая М.Н., Зуйкова А.А., Ханина Е.А. и др. Анализ коморбидной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2022; 21(3): 163–8.
9. Платонова А.А., Смирнов В.В., Матвеева Н.Н. Протекторная роль инкретинов в терапии сахарного диабета тип 2. Международная научная конференция «Перспективные исследования в психологии спорте здравоохранении». Сборник избранных статей. МИПИ им. Ломоносова. 2022: 34–8.
10. Потеряева О.Н., Усынин И.Ф. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа. Проблемы эндокринологии. 2022; 68(4): 69–77.
11. Прохорова Я.Д., Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Депрескрайбинг противодиабетических препаратов у лиц среднего и пожилого возраста. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021; 10(3): 108–10.
12. Сизов А.В., Гавабри К.Г., Ковалев Ю.Р., Зверева В.В. Гиперлипидемия V типа. Медицина: теория и практика. 2017; 2(2): 9–13.
13. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Бондарев С.А. Некоторые особенности клинического течения и ведения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 3–9.
14. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Иванов В.С. и др. Метаболизм костной ткани при яичниковой гиперандрогении у спортсменов молодого возраста с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2021; 6(2): 3–10.
15. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. и др. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности у спортсменок с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022; 7(2): 23–8.
16. Спасов А.А., Чепляева Н.И. Потенциал фармакологической модуляции уровня и активности инкретинов при сахарном диабете типа 2. Биомедицинская химия. 2015; 61(4): 488–96.
17. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(3): 42–8.
18. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 70–8.
19. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В. Метаболический синдром: современные представления. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013; 2: 17–27.
20. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В., Никитина Е.А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013; 3: 39–56.
21. Cambell J.E., and Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. Cell. Metab. 2013; 17: 819–37.

22. Chou C.Y., Chang Y.T., Yang J.Y., Lee. et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patient with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci. Rep.* 15795. 2017; 7.
23. Giorgino F., Leonardini A. & Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2013; 1286: 36–50.
24. Knop F.K., Visboll T. and Holst J.J. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2009; 10: 46–55.
25. Mahmoud A.N. et al. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology.* 2017; 230: 324–6.
26. Meyer Ju.J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22(5): 461–6.
27. Starodubnseva I.N., Derevyanchenko M.V., Statsenko M.E. The influence of visceral obesity on the value of vascular age in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2022; 355: 252.
28. White W.B. and Baker W.L. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 245–60.
5. Danilova L.A. Glikirovannye protein [Glycated proteins]. *Pediatr.* 2019; 10(5): 79–86. DOI: 10.17816/PED10579-86. (in Russian).
6. Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M. Prediabet, novaya paradigma ranney profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Prediabetes, a new paradigm for early prevention of cardiovascular disease]. *Meditinskiy sovet.* 2021; 14: 124–32. (in Russian).
7. Zanozina O.B., Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Uraikov A.L. Gliptiny v inkretin-napravlennoy farmakoterapii sakharnogo diabeta vozmozhnosti i personalizatsiya [Gliptins in incretin-targeted pharmacotherapy of diabetes mellitus, possibilities and personalization]. *Nizhniy Novgorod;* 2019: 112. (in Russian).
8. Muravitskaya M.N., Zuykova A.A., Khanina Ye.A. i dr. Analiz komorbid-noy patologii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Analysis of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh.* 2022; 21(3): 163–8. (in Russian)
9. Platonova A.A., Smirnov V.V., Matveyeva N.N. Protektornaya rol' in-kretinov v terapii sakharnogo diabeta tip 2 [Protective role of in-cretins in the treatment of diabetes mellitus type 2]. *Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya "Perspektivnyye issledovaniya v psikhologii sporte zdravookhraneni"*. *Sbornik izbrannykh statey. MIPI im. Lomonosova.* 2022: 34–8. (in Russian).
10. Poteryayeva O.N., Usynin I.F. Disfunktsional'nyye lipoproteiny vysokoy plotnosti pri sakharnom diabete 2 tipa [Dysfunctional high-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii.* 2022; 68(4): 69–77. (in Russian).
11. Prokhorova Ya.D., Demidova T.Yu., Gritskovich Ye.Yu. Depreskaybing protivodiabeticheskikh preparatov u lits srednego i pozhilogo vozrasta [Deprescribing antidiabetic drugs in middle-aged and elderly people]. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye.* 2021; 10(3): 108–10. (in Russian).
12. Sizov A.V., Gavabri K.G., Kovalev Yu.R., Zvereva V.V. Giperlipidemiya V tipa [Hyperlipidemia type V]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2017; 2(2): 9–13. (in Russian).
13. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Bondarev S.A. Nekotoryye osobennosti klinicheskogo techeniya i vedeniya sakharnogo diabeta u sportsmenov [Some features of the clinical course and management of diabetes mellitus in athletes]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2020; 5(2): 3–9. (in Russian).
14. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Ivanov V.S. i dr. Metabolizm kostnoy tkani pri yaichnikovoy giperandrogenii u sportsmenok molodogo vozrasta s sindromom polikistoznykh yaichnikov [Bone metabolism in ovarian hyperandrogenism in young athletes with polycystic ovary syndrome]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2021; 6(2): 3–10. (in Russian).
15. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya Ye.B. i dr. Aktual'nyye voprosy kompleksnoy terapii insulinorezis-

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. *Endokrinologiya [Endocrinology]*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
2. Ametov A.S., Kulidzhanyan N.K. Inkretiny v terapii bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: fokus na serdechno-sosudistuyu bezopasnost' [Incretins in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular safety]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013; 5: 26–31. (in Russian).
3. Babenko A.Yu., Fedorov A.V., Matveyev G.A., Alekseyenko T.I. Vzaimosvyaz' ekspressii genov v zhirovoy tkani s urovнем v tsirkulyatsii adi-pokinov, inkretinov i nekotorykh biomarkerov pri ozhireнии [Relationship between gene expression in adipose tissue and circulating levels of adipokines, incretins, and some biomarkers in obesity]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2020; 56(7): 535. (in Russian).
4. Vikulova O.K., Galstyan G.R., Shestakova M.V. Analiz vliyaniya agoni-stov retseptora glyukagonopodobnogo peptida 1 na serdechno-sosudistyye iskhody u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa: obzor issledovaniy i otsenka tselevoy populyatsii po dannym registra sakharnogo diabeta Rossiyskoy Federatsii [Analysis of the effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of studies and assessment of the target population according to the diabetes registry of the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet.* 2022; 25(1): 61–71. (in Russian).

- tentnosti u sportmenok s sindromom polikistoznykh yaichnikov [Topical issues of complex therapy of insulin resistance in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Meditisina: teoriya i praktika*. 2022; 7(2): 23–8. (in Russian).
16. Spasov A.A., Cheplyayeva N.I. Potentsial farmakologicheskoy modulyatsii urovnya i aktivnosti inkretinov pri sakharanom diabete tipa 2 [Potential for pharmacological modulation of incretin levels and activity in type 2 diabetes mellitus]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(4): 488–96. (in Russian).
17. Strukov Ye.L., Pokhlebkina A.A. Sakharный diabet. Nekotoryye sovremennyye epidemiologicheskiye, geneticheskiye i ontogeneticheskiye aspekty [Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(3): 42–8. (in Russian).
18. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Inkretiny segodnya: mnozhestvennyye efekty i terapevticheskiy potentsial [Incretins today: multiple effects and therapeutic potential]. *Sakharный diabet*. 2019; 22(1): 70–8. (in Russian).
19. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V. Metabolicheskiy sindrom sovremennyye predstavleniya [Metabolic syndrome modern concepts]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 2: 17–27. (in Russian).
20. Shishkin A.N., Khudyakova N.V., Smirnov V.V., Nikitina Ye.A. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin v perimenopauze [Metabolic syndrome in perimenopausal women]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 3: 39–56. (in Russian).
21. Cambell J.E., and Drucker D.J. Pharmacology, physiology and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab*. 2013; 17: 819–37.
22. Chou C.Y., Chang Y.T., Yang J.Y., Lee. et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patient with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Sci. Rep*. 15795. 2017; 7.
23. Giorgino F., Leonardini A. & Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013; 1286: 36–50.
24. Knop F.K., Visboll T. and Holst J.J. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Protein. Pept. Sci*. 2009; 10: 46–55.
25. Mahmoud A.N. et al. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology*. 2017; 230: 324–6.
26. Meyer Ju.J. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(5): 461–6.
27. Starodubnseva I.N., Derevyanchenko M.V., Statsenko M.E. The influence of visceral obesity on the value of vascular age in patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2022; 355: 252.
28. White W.B. and Baker W.L. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Annu.Rev.Med*. 2016; 67: 245–60.

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЮНОШЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Лана Кахаберовна Церцвадзе¹, Марина Владимировна Авдеева^{1, 2},
Лариса Васильевна Щеглова¹, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Марина Владимировна Авдеева — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: Lensk69@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4334-5434

Для цитирования: Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Предикторы риска развития метаболического синдрома у юношей с абдоминальным ожирением // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.91.14.006>

Поступила: 24.01.2023

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Проблема изучения факторов риска развития метаболического синдрома у юношей призывного возраста приобретает особую актуальность на фоне глобальной эпидемии ожирения. **Цель исследования.** Определить частоту выявления метаболического синдрома и изучить предикторы его развития у юношей 18–21 лет с абдоминальным ожирением. **Материалы и методы.** Обследовано 221 лицо мужского пола в возрасте 18–21 лет с абдоминальным ожирением (средний возраст $19,4 \pm 1,2$ лет). **Результаты.** В группе юношей с абдоминальным ожирением III степени метаболический синдром встречался чаще, чем при II степени (77,5 и 59,3% соответственно; $\chi^2 = 7,44$; $p = 0,0064$) и при I степени абдоминального ожирения (77,5 и 3,9%; $\chi^2 = 113,2$; $p = 0,0000$). Выявлены сильные корреляционные связи между количеством компонентов метаболического синдрома и уровнем систолического АД ($r = 0,85$; $p < 0,05$) и диастолического АД ($r = 0,71$; $p < 0,05$), уровнем высокочувствительного С-реактивного белка ($r = 0,83$; $p < 0,05$). Средняя корреляционная связь выявлена между количеством компонентов метаболического синдрома и показателями жирового обмена, уровнем инсулинорезистентности, дислипидемией, эндотелийзависимой вазодилатацией ($r = 0,61$; $p < 0,05$), индексом аугментации ($r = 0,41$; $p < 0,05$), возрастом сосудистой стенки ($r = 0,38$; $p < 0,05$), количеством циркулирующих эндотелиальных клеток ($r = 0,61$; $p < 0,05$), Р-селектином ($r = 0,55$; $p < 0,05$); слабая связь выявлена с интерлейкином-6 ($r = 0,22$; $p < 0,05$). **Заключение.** Развитие метаболического синдрома у юношей ассоциировано с повышением АД, метаболическими изменениями, структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки и вялотекущим воспалением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальное ожирение; метаболический синдром; здоровье юношей; риск метаболического синдрома; дисфункция эндотелия.

PREDICTORS OF METABOLIC SYNDROME DEVELOPMENT RISK IN YOUNG MEN WITH ABDOMINAL OBESITY

© Lana K. Tsertsvadze¹, Marina V. Avdeeva^{1, 2}, Larisa V. Scheglova¹, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Contact information: Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Family Medicine Department of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management, North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov.
E-mail: Lensk69@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4334-5434

For citation: Tsertsvadze LK, Avdeeva MV, Scheglova LV, Vasilenko VS. Predictors of metabolic syndrome development risk in young men with abdominal obesity. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(2):40-47. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.91.14.006>

Received: 24.01.2023

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Background. The problem of studying risk factors for the development of metabolic syndrome in young men of military age is of particular relevance against the background of the global epidemic of obesity. **Aims.** To determine the frequency of detection of the metabolic syndrome and to study the predictors of its development in young men aged 18–21 years with abdominal obesity. **Materials and methods.** We examined 221 males aged 18–21 years with abdominal obesity (mean age 19.4 ± 1.2 years). **Results.** In the group of boys with abdominal obesity of the 3rd degree, the metabolic syndrome occurred more often than in the 2nd degree (respectively: 77.5% and 59.3%; $\chi^2 = 7.44$; $p = 0.0064$) and in the 1st degree of abdominal obesity (77.5% and 3.9%; $\chi^2 = 113.2$; $p = 0.0000$). Strong correlations were found between the number of metabolic syndrome components and the level of systolic blood pressure ($r = 0.85$; $p < 0.05$) and diastolic blood pressure ($r = 0.71$; $p < 0.05$), the level of highly sensitive C-reactive protein ($r = 0.83$; $p < 0.05$). An average correlation was found between the number of metabolic syndrome components and indicators of fat metabolism, the level of insulin resistance, dyslipidemia, endothelium-dependent vasodilation ($r = 0.61$; $p < 0.05$), augmentation index ($r = 0.41$; $p < 0.05$), the age of the vascular wall ($r = 0.38$; $p < 0.05$), the number of circulating endothelial cells ($r = 0.61$; $p < 0.05$), P-selectin ($r = 0.55$; $p < 0.05$); interleukin-6 ($r = 0.22$; $p < 0.05$). **Conclusions.** The development of the metabolic syndrome in young men is associated with an increase in blood pressure, metabolic changes, structural and functional disorders of the vascular wall, and sluggish inflammation.

KEY WORDS: abdominal obesity; metabolic syndrome; youth health; risk of metabolic syndrome; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема метаболического синдрома приобретает особую актуальность на фоне глобальной эпидемии ожирения, в том числе среди детей и подростков, поскольку в настоящее время более 100 млн детей во всем мире страдают ожирением [1, 15]. Исследования показывают, что отдельные компоненты метаболического синдрома все чаще начинают появляться в детском возрасте [3, 6, 9, 10, 16]. Из зарубежных исследований известно, что распространенность метаболического синдрома среди детей школьного возраста и ранних подростков составляет около 0,2–1,2%. К подростковому возрасту его частота возрастает до 1,2–9,8%, что может быть связано с сильным влиянием полового созревания на инсулинорезистентность [17, 18]. Период полового созревания сопровождается скачкообразным изменением уровня различных гормонов, увеличением количества адипоцитов и физиологической инсулинорезистентностью [5]. В

частности, получены доказательства того, что уровень инсулинорезистентности, определяемый у восьмилетних детей, в 2 раза ниже, чем в 15-летнем возрасте. В связи с этим некоторые исследователи полагают, что половое созревание само по себе связано с прогрессированием аномальных метаболических процессов [13]. В дополнение к возрастным различиям распространенность метаболического синдрома также значительно различается по полу: так, среди подростков мужского пола его распространенность выше, чем среди подростков женского пола [14].

Сочетанное влияние факторов риска на скорость прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний является стимулом к углубленному изучению механизмов развития, стратегий лечения и профилактики метаболического синдрома [12, 19]. Следует отметить, что исследований по изучению частоты метаболического синдрома и предикторов его развития среди лиц призывного возраста практически не проводилось. Вместе с тем стратификация риска развития метаболического синдрома у юношей

призывного возраста важна для своевременной реализации мероприятий первичной профилактики и сохранения здоровья.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить частоту выявления метаболического синдрома и изучить предикторы его развития у юношей 18 лет — 21 года с абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие лица мужского пола, направленные райвоенкоматами для обследования в эндокринологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» по поводу абдоминального ожирения. *Критерии включения в исследование:* мужской пол; европеоидная раса; возраст 18 лет — 21 год; признаки абдоминального ожирения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии не включения в исследование:* индекс массы тела < 30 кг/м²; синдром Иценко–Кушинга; отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Обследован 221 юноша 18 лет — 21 года (средний возраст $19,4 \pm 1,2$ года) с абдоминальным ожирением. Пациенты в группах не отличались по возрасту ($F=1,35$; $p=0,23$). Определялся индекс массы тела (ИМТ) и измерялся объем талии. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг)/рост (м)². Степени ожирения определяли согласно междисциплинарным клиническим рекомендациям по лечению ожирения и коморбидных заболеваний [2]. Участники исследования разделены на три группы: I группа — с ожирением I степени ($n=51$; средний возраст $18,9 \pm 0,5$ года); II группа — с ожирением II степени ($n=90$; средний возраст $19,3 \pm 0,9$ года); III группа — с ожирением III степени ($n=80$; средний возраст $19,5 \pm 1,1$ года). Пациенты в группах не отличались по возрасту ($F=1,35$; $p=0,23$).

Оценивали структурно-функциональное состояние сосудистой стенки (количество циркулирующих эндотелиальных клеток; количество клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин; индекс аугментации; эндотелийзависимая вазодилатация); показатели вялотекущего воспаления (интерлейкин-6, высокочувствительный С-реактивный белок); показатели углеводного обмена; показатели липидного спектра крови.

Метаболический синдром диагностировался в соответствии с рекомендациями Россий-

ского медицинского общества по артериальной гипертензии (2013) [11]. Степень артериальной гипертензии определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2018) [4, 8].

Уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD146 PE, CD45 PC 500 на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0–5 на 300 000 лейкоцитов). Определение количества клеток, экспрессирующих на поверхности Р-селектин, проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител CD62 PE и индуктора активации АДФ 20 мкмоль/л на проточном цитометре Beckman Coulter Cytomics FC 500 (референсные значения 0,1–4% до активации АДФ). Уровень интерлейкина-6 определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе Roche Cobas c 411 (референсные значения 0–7 пг/мл). Высокочувствительный С-реактивный белок определяли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Architect c800 с нижним пределом обнаружения 0,1 мг/л.

Контурный анализ пульсовой волны проводился на приборе «АнгиоСкан-01» (Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения теста [7].

Статистический анализ осуществлялся в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для выявления межгрупповых различий в ≥ 3 группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (модуль ANOVA пакета STATISTICA 10.0). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получены данные о том, что в группе юношей с III степенью абдоминального ожирения среднее количество компонентов метаболического синдрома больше, чем при его II и I степенях ($2,84 \pm 0,56$; $2,62 \pm 0,82$; $1,11 \pm 0,73$; $F=56,4$; $p < 0,001$) (рис. 1).

Из рисунка 2 видно, что в группе юношей с I степенью абдоминального ожирения в струк-

туре компонентов метаболического синдрома преобладает только этот фактор кардиометаболического риска (62,3%), а комбинации абдоминального ожирения с другими факторами риска встречаются реже. Однако в 21,2% случаев присутствует комбинация в виде сочетания

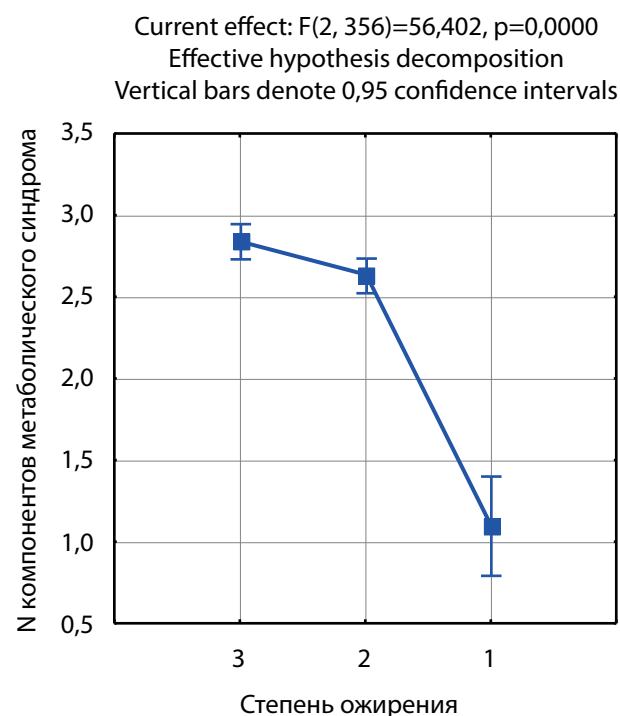


Рис. 1. Количество компонентов метаболического синдрома у юношей с разной степенью абдоминального ожирения

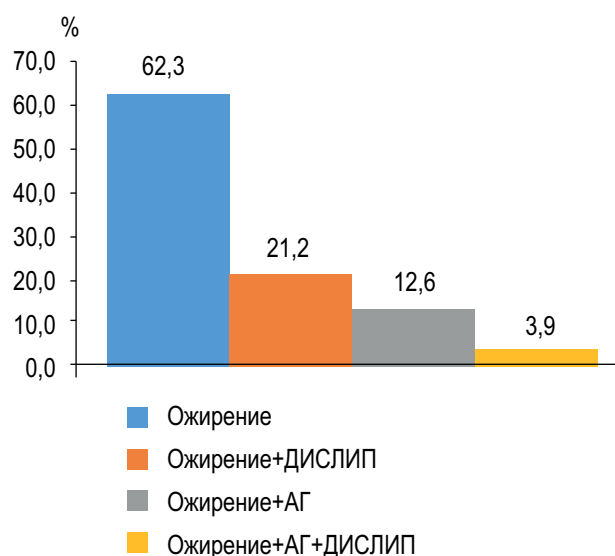


Рис. 2. Варианты компонентов метаболического синдрома у юношей с I степенью абдоминального ожирения. АГ — артериальная гипертензия; ГЛ — гипергликемия натощак; ДИСЛИП — дислипидемия

абдоминального ожирения с дислипидемией, а в 13,4% случаев — комбинация абдоминального ожирения с артериальной гипертензией. В 3,9% случаев присутствует комбинация трех факторов риска. Таким образом, у большинства пациентов с абдоминальным ожирением I степени на момент обследования наблюдался один компонент метаболического синдрома.

Из рисунка 3 видно, что абдоминальное ожирение II степени как одиночный компонент метаболического синдрома встречалось в 9,3% случаев, а у 90,7% пациентов наблюдались их разнообразные комбинации. Наиболее часто встречаемой комбинацией являлось сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии (41,9%), далее следовало сочетание абдоминального ожирения и дислипидемии (18,6%). Таким образом, у большинства пациентов с абдоминальным ожирением II степени на момент обследования наблюдалось три компонента метаболического синдрома.

Из рисунка 4 видно, что абдоминальное ожирение III степени как одиночный кардиометаболический фактор риска встречалось только в 1,8% случаев, а у 98,2% пациентов имелись комбинации компонентов метаболического синдрома. Наиболее часто встречаемой комбинацией являлось сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии (69,9%), далее следовало сочетание абдоминального ожирения и дислипидемии (14,5%).

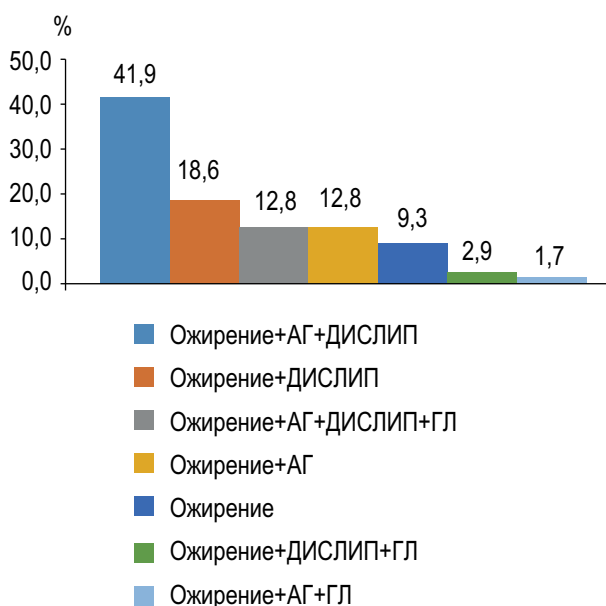


Рис. 3. Варианты компонентов метаболического синдрома у юношей с абдоминальным ожирением II степени. АГ — артериальная гипертензия; ГЛ — гипергликемия натощак; ДИСЛИП — дислипидемия

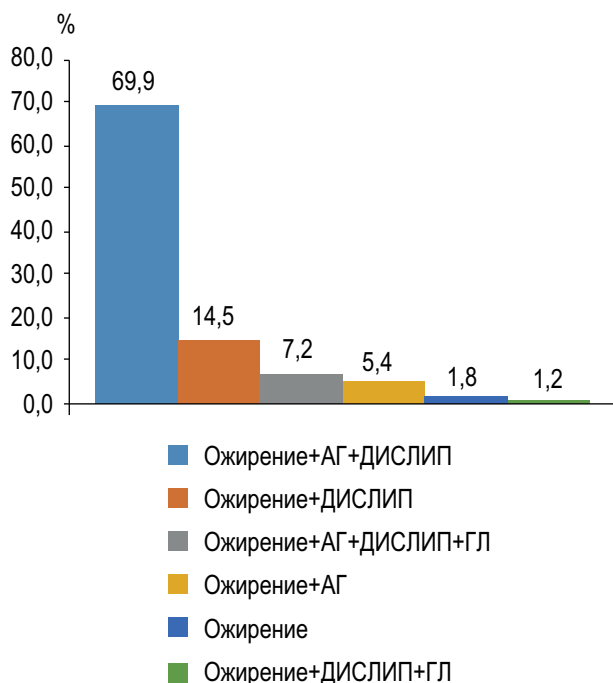


Рис. 4. Варианты компонентов метаболического синдрома у юношей с III степенью абдоминального ожирения. АГ — артериальная гипертензия; ГЛ — гипергликемия натощак; ДИСЛИП — дислипидемия

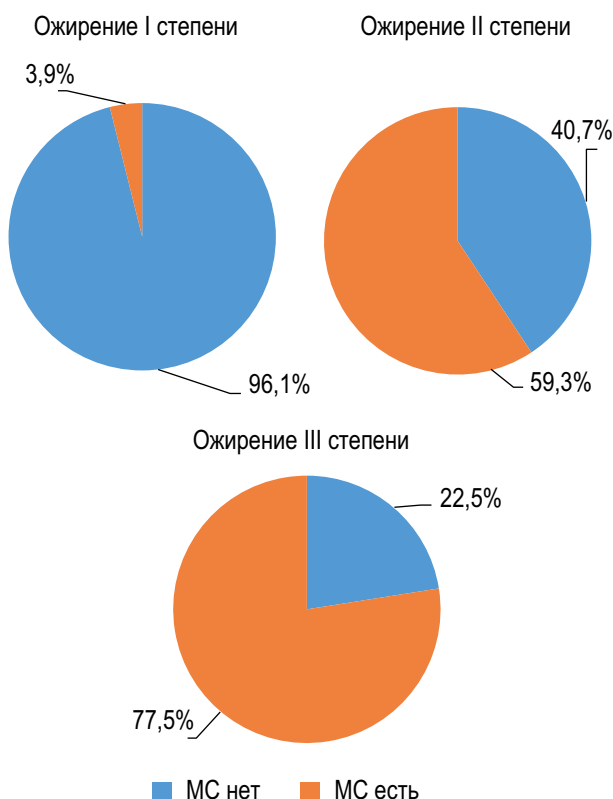


Рис. 5. Частота метаболического синдрома у юношей с разной степенью абдоминального ожирения. МС — метаболический синдром

Таким образом, у большинства пациентов с абдоминальным ожирением III степени на момент обследования наблюдалось три и более компонентов метаболического синдрома.

Исследование показало, что в группе юношей с абдоминальным ожирением III степени метаболический синдром встречался чаще, чем при II степени абдоминального ожирения (77,5 и 59,3% соответственно; $\chi^2=7,44$; $p=0,0064$) и при I степени абдоминального ожирения (77,5 и 3,9% соответственно; $\chi^2=113,2$; $p=0,0000$) (рис. 5). Таким образом, у юношей с абдоминальным ожирением III степени отмечается более неблагоприятный количественный профиль компонентов метаболического синдрома, что влечет более частое его развитие по сравнению с абдоминальным ожирением II и I степени.

Результаты исследования показали, что при абдоминальном ожирении III степени риск развития метаболического синдрома в 19,7 раз выше, чем при ожирении I степени (95% ДИ 5,1–77,2; $p < 0,001$), а при ожирении II степени риск развития метаболического синдрома в 10,4 раза выше, чем при ожирении I степени (95% ДИ 2,63–41,7; $p < 0,001$).

Анализ корреляционных связей показал, что количество компонентов метаболического синдрома определяется выраженностью гормональных, метаболических, воспалительных и кардиоваскулярных изменений (табл. 1). Установлена сильная корреляционная связь между количеством компонентов метаболического синдрома и уровнем систолического артериального давления ($r=0,85$; $p < 0,05$) и диастолического артериального давления ($r=0,71$; $p < 0,05$). Средняя по силе корреляционная связь выявлена между количеством компонентов метаболического синдрома и показателями жирового обмена, уровнем инсулинорезистентности, выраженностью нарушений липидного спектра крови. Ускоренное развитие метаболического синдрома также может быть связано с вялотекущим хроническим воспалением, поскольку имеется сильная корреляционная связь между количеством компонентов метаболического синдрома и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка ($r=0,83$; $p < 0,05$). Следует отметить, что ухудшение количественного профиля кардиометаболического риска может быть связано с изменением структурно-функционального состояния сосудистой стенки. Это доказывают корреляционные связи между количеством компонентов метаболического синдрома и эндотелийзависимой вазодилатацией ($r=0,61$; $p < 0,05$), эндотелийнезависимой вазодилатацией

Таблица 1

Корреляционные связи количества компонентов метаболического синдрома с гемодинамическими, метаболическими, провоспалительными факторами и структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки

Переменная, коррелирующая с N компонентов метаболического синдрома	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Гемодинамические факторы		
Систолическое АД, мм рт.ст.	0,85	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	0,71	<0,05
Метаболические факторы		
ИМТ, кг/м ²	0,62	<0,05
Объем талии, см	0,48	<0,05
Объем бедер, см	0,47	<0,05
Объем талии/объем бедер	0,19	<0,05
Лептин нг/мл	0,85	<0,05
HbA1c, %	0,53	<0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	0,43	<0,05
Индекс НОМА	0,30	<0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,42	<0,05
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,45	<0,05
Холестерин, ммоль/л	0,41	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,29	<0,05
Коэффициент атерогенности	0,21	<0,05
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	-0,15	<0,05
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	0,57	<0,05
Функциональное состояние гепатоцеллюлярной системы		
АСТ, Ед/л	0,18	<0,05
АЛТ, Ед/л	0,14	<0,05
Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки		
ЭЗВД, %	-0,61	<0,05
ЭНЗВД, %	-0,59	<0,05
Индекс аугментации, %	0,41	<0,05
Возраст сосудов, годы	0,38	<0,05
Циркулирующие эндотелиальные клетки, количество на 300 000 лейкоцитов	0,61	<0,05
P-селектин, %	0,55	<0,05
Провоспалительные изменения		
Высокочувствительный С-реактивный белок, г/л	0,83	<0,05
Интерлейкин-6, пг/мл	0,22	<0,05

цией ($r=0,59$; $p < 0,05$), индексом аугментации ($r=0,41$; $p < 0,05$), возрастом сосудистой стенки ($r=0,38$; $p < 0,05$), количеством циркулирующих

эндотелиальных клеток ($r=0,61$; $p < 0,05$), P-селектином ($r=0,55$; $p < 0,05$); интерлейкином-6 ($r=0,22$; $p < 0,05$). Ухудшение профиля кардиометаболического риска может быть связано с нарушением функции печени, так как установлена связь между количеством компонентов метаболического синдрома и уровнем аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($r=0,18$; $p < 0,05$) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) ($r=0,14$; $p < 0,05$). Определенная связь существует между развитием метаболического синдрома и гипофункцией щитовидной железы, так как выявлена прямая корреляция тиреотропного гормона (ТТГ) с числом компонентов метаболического синдрома ($r=0,57$; $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У юношей с абдоминальным ожирением III степени отмечается более неблагоприятный количественный профиль компонентов метаболического синдрома, что влечет более частое его развитие по сравнению с абдоминальным ожирением II и I степени.

По мере прогрессирования абдоминального ожирения у юношей развиваются более значимые структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки, ассоциированные с метаболическими, гемодинамическими и провоспалительными изменениями, степень которых определяется состоянием жирового обмена.

Развитие метаболического синдрома у юношей ассоциировано с повышением уровня АД, метаболическими изменениями, структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки и вялотекущим воспалением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, сбор и обработка материала — Л.К. Церцвадзе, статистическая обработка — Л.К. Церцвадзе, написание текста — Л.К. Церцвадзе, редактирование — В.С. Василенко, М.В. Авдеева. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Study concept and design — Lana K. Tsertsvadze, Larisa V. Scheglova, collection and processing of material — Lana K. Tsertsvadze, statistical processing — Lana K. Tsertsvadze, writing text — Lana K. Tsertsvadze, editing — Vladimir S. Vasilenko, Marina V. Avdeeva. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации. Лечение ожирения и коморбидных заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99.
3. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(4): 5–13. DOI: 10.17816/PED1245-13.
4. Отто Н.Ю., Сагитова Г.Р., Никулина Н.Ю., Ледаев М.Я. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога. Вестник ВолГМУ. 2018; 67(3): 93–8.
5. Панов В.П., Логунов Д.Л., Авдеева М.В. Приверженность пациентов лечебно-профилактическим мероприятиям и здоровому образу жизни: актуальность проблемы и возможности преодоления. Социальные аспекты здоровья населения. 2016; 48(2): 8.
6. Парфёнов А.С. Экспресс диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008; (6): 74–82.
7. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М.: Российское медицинское общество по артериальной гипертензии; 2013: 1–43.
8. Самошкина Е.С., Балыкова Л.А., Широкова А.А. и др. Метаболический синдром у детей и подростков: современное состояние проблемы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (6): 138–45.
9. Успенский Ю.П., Булавко Я.Э. Артериальная гипертензия и неалкогольная жировая болезнь печени как компоненты метаболического синдрома. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 102–14.

10. Фоминых Ю.А., Кизимова О.А. Стеатоз поджелудочной железы и метаболический синдром. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4: 114.
11. Aradillas-Garcia C., Rodriguez-Moran M., Garay-Sevilla M.E. et al. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. European Journal of Endocrinology. 2012; 166 (2): 301–6.
12. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019; 92: 6–10.
13. DeBoer M.D. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. Nutrients. 2019; 11(8): 1788.
14. DeBoer M.D. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. Nutrition. 2013; 29: 379–86.
15. Lee A.M., Gurka M.J., DeBoer M.D. Trends in Metabolic Syndrome Severity and Lifestyle Factors Among Adolescents. Pediatrics. 2016; 137(3): e20153177. DOI: 10.1542/peds.2015-3177.
16. Morrison J.A., Friedman L.A., Harlan W.R. et al. Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girls: a longitudinal assessment. Pediatrics. 2005; 116(5): 1178–82.
17. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. Curr Obes Rep. 2019; 8 (4): 472–9.
18. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. Metabolism. 2019; 92: 147–52.
19. World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. 2016.

REFERENCES

1. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Mezhdisciplinarnye klinicheskie rekomendacii. Lechenie ozhireniya i komorbidnyh zabolevanij. [Treatment of obesity and comorbid diseases]. Ozhirenie i metabolizm. 2021; 18(1): 5–99. (in Russian).
3. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V. i dr. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela i ozhireniya u detej i podrostkov v Sankt-Peterburge: ocenka riskov razvitiya metabolicheskogo sindroma [Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents in St. Petersburg: risk assessment of metabolic syndrome].

- Pediatr. 2021; 12(4): 5–13. DOI: 10.17816/PED1245-13. (in Russian).
4. Otto N.Yu., Sagitova G.R., Nikulina N.Yu., Ledyayev M.Ya. Chastota metabolicheskogo sindroma i drugih oslozhenij ozhireniya v praktike detskogo endokrinologa [Frequency of metabolic syndrome and other complications of obesity in practice of a child endocrinologist]. Vestnik VolGMU. 2018; 67(3): 93–8. (in Russian).
 5. Panov V.P., Logunov D.L., Avdeeva M.V. Priverzhenost' pacientov lechebno-profilakticheskim meropriyatiyam i zdorovomu obrazu zhizni: aktual'nost' problemy i vozmozhnosti preodoleniya [Adherence to medical and preventive interventions and healthy lifestyle: actual problems and possible solutions]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2016; 48 (2): 8. (in Russian).
 6. Parfyonov A.S. Ekspress diagnostika serdechno-sosudistyh zabolevanij [Express diagnostics of cardiovascular diseases]. Mir izmerenij. 2008; (6): 74–82. (in Russian).
 7. Rekomendacii po vedeniyu bol'nyh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendacii. Moskva: Rossijskoe medicinskoe obshchestvo po arterial'noj gipertonii. 2013: 1–43. (in Russian).
 8. Samoshkina E.S., Balykova L.A., Shirokova A.A. i dr. Metabolicheskij sindrom u detej i podrostkov: sovremennoe sostoyanie problem [Modern view on metabolic syndrome in children and adolescents]. Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2022; 101(6): 138–45.
 9. Uspenskiy Yu.P., Bulavko Ya.E. Arterial'naya gipertenziya i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak komponenty metabolicheskogo sindroma [Arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease as components of metabolic syndrome]. Universitetskij terapevтиcheskij vestnik. 2019; 1(1): 102–14. (in Russian).
 10. Fominyh Yu.A., Kizimova O.A. Steatoz podzheludochnoj zhelezy i metabolicheskij sindrom [Pancreatic steatosis and metabolic syndrome]. Universitetskij terapevтиcheskij vestnik. 2022; 4: 114. (in Russian).
 11. Aradillas-Garcia C., Rodriguez-Moran M., Garay-Sevilla M.E. et al. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. European Journal of Endocrinology. 2012; 166 (2): 301–6.
 12. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019; 92: 6–10.
 13. DeBoer M.D. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. Nutrients. 2019; 11(8): 1788.
 14. DeBoer M.D. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. Nutrition. 2013; 29: 379–86.
 15. Lee A.M., Gurka M.J., DeBoer M.D. Trends in Metabolic Syndrome Severity and Lifestyle Factors Among Adolescents. Pediatrics. 2016; 137(3): e20153177. DOI: 10.1542/peds.2015-3177.
 16. Morrison J.A., Friedman L.A., Harlan W.R. et al. Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girls: a longitudinal assessment. Pediatrics. 2005; 116(5): 1178–82.
 17. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. Curr Obes Rep. 2019; 8 (4): 472–9.
 18. Weihrauch-Blüher S., Schwarz P., Klusmann J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. Metabolism. 2019; 92: 147–52.
 19. World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. 2016.

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И МЕТАБОЛИЗМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Дмитрий Сергеевич Суханов¹, Юлия Сергеевна Алексеева²,
Евгений Владимирович Тимофеев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Контактная информация: Дмитрий Сергеевич Суханов — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: dargieux@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-9607-4028

Для цитирования: Суханов Д.С., Алексеева Ю.С., Тимофеев Е.В. Гепатотоксическое действие и метаболизм противотуберкулезных препаратов // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 48–62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>

Поступила: 19.11.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье рассмотрены современные аспекты печеночного метаболизма применяемых в настоящее время противотуберкулезных препаратов первого, второго и третьего ряда. Показаны возможные варианты генетического полиморфизма ферментов I и II фаз биотрансформации лекарственных препаратов и его влияние на частоту возникновения лекарственно-индуцированных поражений печени. Рассмотрена частота гепатотоксических реакций на фоне терапии лекарственными средствами в составе режимов химиотерапии, применяемых для лечения туберкулеза. Проанализированы данные о тяжести поражений печени и характере преобладающего биохимического синдрома (цитолитический, холестатический и смешанный варианты) в зависимости от используемого препарата. Особый акцент сделан на влиянии на печень новых противотуберкулезных лекарственных средств — бедаквилина, линезолида и деламанида. Выявлены препараты, имеющие максимальный риск лекарственной гепатотоксичности (изониазид, рифампицин, пипразинамид, ПАСК, амоксициллин/клавуланат), а также противотуберкулезные лекарственные средства с недоказанным негативным влиянием на печень (линезолид и деламанид). Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения метаболизма противотуберкулезных препаратов и его влияния на частоту лекарственных поражений печени с целью своевременного мониторинга побочных эффектов лекарственной терапии и их профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; лекарственно-индуцированные поражения печени; противотуберкулезная терапия; гепатотоксичность; метаболизм лекарственных препаратов; генетический полиморфизм.

HEPATOTOXIC EFFECT AND METABOLISM OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

© Dmitry S. Sukhanov¹, Yulia S. Alekseeva², Evgeny V. Timofeev¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. Professor Popov st., 14, lit. A, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Dmitry S. Sukhanov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: darriex@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-9607-4028

For citation: Sukhanov DS, Alekseeva YuS, Timofeev EV. Hepatotoxic effect and metabolism of anti-tuberculosis drugs. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(2):48-62. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.90.21.007>

Received: 19.11.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. The review article discusses modern aspects of hepatic metabolism of currently used anti-tuberculosis drugs of the first, second and third series. Possible variants of genetic polymorphism of enzymes of phases I and II of biotransformation of drugs and its effect on the incidence of drug-induced liver lesions are shown. The frequency of hepatotoxic reactions against the background of drug therapy as part of chemotherapy regimens used to treat tuberculosis is considered. The data on the severity of liver lesions and the nature of the predominant biochemical syndrome (cytolytic, cholestatic and mixed variants), depending on the drug used, were analyzed. Special emphasis is placed on the effect on the liver of new anti-tuberculosis drugs — bedaquiline, linezolid and delamanid. Drugs with the highest risk of drug hepatotoxicity (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, PASC, amoxicillin/clavulanate), as well as anti-tuberculosis drugs with an unproven negative effect on the liver were identified (linezolid and delamanid). It is concluded that it is necessary to further study the metabolism of anti-tuberculosis drugs and its effect on the frequency of medicinal liver lesions in order to timely monitor the side effects of drug therapy and their prevention.

KEY WORDS: liver; drug-induced liver injury; anti-tuberculosis therapy; hepatotoxicity; drug metabolism; genetic polymorphism.

Поражение печени у больных туберкулезом, индуцированное воздействием этиотропных препаратов, занимает в общей структуре патологии печени и структуре неблагоприятных побочных реакций химиотерапии туберкулезной инфекции одну из лидирующих позиций [1, 12, 14, 15, 19]. Эпидемиологические показатели, указывающие на большое количество пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, как среди впервые выявленных пациентов, так и в случае рецидива заболевания, диктуют необходимость использования в схемах химиотерапии более агрессивных противотуберкулезных препаратов (ПТП) второй линии, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение частоты поражений печени [30, 34, 41, 44, 74]. При этом важнейшим фактором, способствующим развитию осложнений химиотерапии, является многокомпонентность схем применения противотуберкулезных препаратов, необходимость длительного их приема, несмотря на развитие неблагоприятных побочных реакций, если последние не являются серьезными, а состояние пациента требует продолжения терапии [8, 9].

Развитие побочных эффектов химиотерапии диктует необходимость отмены одного и более ПТП, снижает мотивацию больных к лечению и показатели качества жизни из-за плохой переносимости, изменяет фармакокинетику и уменьшает антимикробный потенциал этиотропных препаратов, негативно сказываясь на

эффективности химиотерапии по основным показателям — прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [12, 15, 28, 79]. В условиях утяжеления течения туберкулеза и роста числа пациентов с деструкцией легочной ткани и массивным бактериовыделением, связанным с пандемией новой коронавирусной инфекции и более поздним выявлением заболевания, вынужденная отмена противотуберкулезных препаратов может служить дополнительным фактором неблагоприятного исхода течения специфического процесса [9, 24].

Частота лекарственных поражений печени (ЛПП) при туберкулезной инфекции варьирует от 1 до 86,9%, что объясняется различными подходами к оценке и классификации побочных эффектов лекарственных препаратов, а также особенностями изучаемой популяции населения; при этом практически каждый противотуберкулезный препарат потенциально способен вызвать повреждение печени [1, 2, 15, 28]. Так, по данным В.А. Еремеевой и соавт. (2019) при мониторинговании всех неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезной терапии у впервые выявленных больных они регистрировались в 74,87% случаев, при этом проявления лекарственной гепатотоксичности отмечались у 36,87% пациентов [13].

Развитие гепатотоксических реакций на фоне применения противотуберкулезных препаратов в ряде случаев ассоциируется с их влиянием на процессы печеночной биотранс-

формации, в частности на реакции окисления I фазы. Так, изониазид и рифампицин, являясь индукторами изоформ CYP 2E1 и 3A4 соответственно, могут вызывать токсическое поражение печени [3, 63]. При этом сочетанное введение изониазида с этанолом индуцирует одну и ту же изоформу фермента (2E1), что способствует потенцированию гепатотоксических эффектов этих ксенобиотиков [67].

Генетический полиморфизм ферментных или транспортных белков — участников любой из фаз метаболизма может predispose к развитию ЛПП под влиянием противотуберкулезных препаратов [26, 56]. В частности, наличие ассоциации генотипов ферментов I и II фазы биотрансформации, ответственных за метаболизм изониазида — C1/C1 CYP2E1 (обуславливающего его высокую активность) и slow генотипа NAT2, повышает частоту возникновения гепатотоксических реакций при введении ПТП [12, 17, 21, 66, 68, 82]. При этом изолированная мутация CYP450 (2E1, 3A4, 2C9 и 2C19) указанного эффекта не оказывает [83]. В то же время наличие изолированного slow генотипа NAT2 predispose к развитию ЛПП на фоне введения ПТП, также как и наличие «нулевых» аллелей генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 и GSTP1) и генотипа CYP2E1 RsaI/PstI [17, 18, 47, 83]. Однако в исследованиях, проводимых у лиц бразильской, индийской и китайской популяций, взаимосвязь между наличием нулевых генотипов GSTM1 и GSTP1 и predisposition к развитию гепатотоксичности при приеме ксенобиотиков не установлена [17, 83, 86]. При этом, если R.L. Teixeira и соавт. (2011) и Y. Cai и соавт. (2012) придают большое значение в развитии ЛПП на ПТП сочетанию «predisposing» мутаций ферментов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков, то G.N. Costa и соавт. (2012) — сочетанному воздействию генетических и средовых факторов [51, 57, 85]. Повышенная частота гепатотоксичности, обусловленная введением ПТП, отмечена у пациентов с определенными аллелями карбоксилэстеразы-1, осуществляющей гидролиз эфиров органических кислот, и белков-транспортёров лекарственных средств — ABCB1, SLCO1B1, ABCC2 [69].

Исследования генотипической ассоциации выявили специфические аллели HLA как важные факторы predisposition к развитию ЛПП. Однако следует отметить, что у большинства лиц, несущих аллели HLA «высокого риска», при воздействии «препарата-виновника» ЛПП не развивается. В то же время многие пациенты с развившимися ЛПП не имеют соответ-

ствующих аллелей. И, хотя ассоциации HLA и представляют собой убедительные доказательства роли адаптивного лекарственно-специфического иммунного ответа, они не являются безусловными индикаторами риска [22].

Традиционно принято считать, что наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные средства — ансамицины (рифамицины), изониазид и его производные, ПАСК, пиразинамид, чаще проявления поражений печени развиваются в течение первого месяца специфической терапии, а при назначении только препаратов резервного ряда — через 3 месяца с момента начала лечения туберкулезного процесса [10, 12, 28, 48].

Изониазид вызывает незначительное повышение активности индикаторных ферментов в 10–20% случаев, повышение выше 5 норм регистрируется в 3–5% и протекает, как правило, бессимптомно. Однако изониазид может являться причиной острого повреждения печени у 0,5–1% пациентов и фатальных случаев у 0,05–0,1% пролеченных пациентов [12]. Для данного препарата характерен гепатоцеллюлярный тип лекарственных поражений печени, сопровождающийся минимальным увеличением щелочной фосфатазы. Частота развития лекарственного гепатита, обусловленного приемом изониазида, зависит от возраста пациента (0,5% у пациентов в возрасте 20–35 лет, 1,5% — в возрасте 35–50 лет, 3% — в возрасте старше 50 лет), предшествующих заболеваний печени, алкоголизма, расы, генетических факторов, совместного приема с рифампицином или пиразинамидом [12, 49, 52]. На основании исследований по изучению патогенеза гепатотоксичности изониазида выделяют несколько механизмов ее развития: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и активация иммунной системы [20]. Гепатотоксичность препарата в основном связана с его метаболитом — N-ацетилгидразином, скорость образования которого определяется фенотипом ацетилирования. Литературные данные в основном свидетельствуют о большей частоте гепатотоксичности у «медленных» ацетиляторов [15, 17, 18, 20]. Кроме того, у «медленных» ацетиляторов достоверно чаще встречаются полиневриты, что связано с замедлением перехода пиридоксина в его активную форму ди-пиридоксинфосфат под действием изониазида [28, 38]. Гепатотоксическое действие сочетанного применения изониазида и рифампицина связано также с прегнан-Х-рецепторопосредованным накоплением протопорфирина IX, повреждающего гепатоциты [12, 71].

Рифампицин метаболизируется посредством микросомальной ариладетамиддеацетилазы путем диацетилирования до фармакологически активного метаболита 25-О-деацилрифампицина с его последующей экскрецией в желчь, оказывая холестатическое действие вследствие нарушения экскреции и захвата билирубина гепатоцитами, что изначально рассматривается как процесс «адаптации» печеночной паренхимы к токсическому воздействию [12]. Препарат индуцирует CYP450 по рифампицин-дексаметазоновому типу (включая и самоиндукцию метаболизма через 2 недели применения), образуя комплекс со специфическим рецептором, с последующим влиянием на регуляторную область гена изоферментов I фазы метаболизма лекарственных препаратов, а также на ряд ферментов II фазы — UGT и GST [12, 39, 45]. При этом активность ариладетамиддеацетилазы определяет ферментиндуцирующую способность рифампицина и риск развития ЛПП [76]. Вероятно, индуцирующее действие рифампицина на ферменты метаболизма ксенобиотиков способствует индукции синтеза ферментов желчных протоков (гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) или усиливает их трансмембранный поток из желчевыводящих путей в кровь, объясняя феномен «адаптации» печени. В то же время, по данным R. Gonzalez и соавт. (2011), рифампицин оказывает и позитивное влияние на синдром холестаза, индуцируя активность системы экспорта желчных кислот [61].

Прием рифампицина способен вызывать повышение концентрации общего и непрямого билирубина в сыворотке крови в течение первых нескольких дней терапии и без признаков повреждения печени. Одной из возможных причин принято считать дефект гена *MRP2*, относящегося к суперсемейству протеинов, которые, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны гепатоцита. Некоторые мутации гена *MRP2* «отменяют» экспрессию белка *MRP2* на каналикулярной мембране гепатоцитов, приводя к нарушению трансмембранного переноса билирубина [12]. Пациенты с предшествующими заболеваниями печени особенно склонны к развитию желтухи при терапии рифампицином. На фоне применения рифампицина возможно развитие истинного холестатического и цитолитического лекарственного гепатита (вплоть до фульминантной печеночной недостаточности), прежде всего вследствие потенцирования гепатотоксичности изониазида и пиразинамида [12, 65].

Гепатотоксические реакции на фоне применения **пиразинамида** развиваются по тому же типу, что и при использовании изониазида, и обусловлены его метаболитами — 5-гидрокси-пиразиновой кислотой, образующейся как непосредственно из пиразинамида, так и из пиразиновой кислоты [12, 81]. М.А. Arbex и соавт. (2010) относят пиразинамид к наиболее гепатотоксичным препаратам основного ряда, хотя и признают, что при назначении препарата в дозе менее 35 мг/кг в сутки частота побочных реакций невысока [45]. Однако J.G. Pasipanodya и соавт. (2010) отрицают дозозависимую гепатотоксичность пиразинамида, указывая на исключительную роль идиосинкразии в развитии данного осложнения терапии [78]. Пиразинамид способен активировать перекисное окисление липидов (ПОЛ), истощая антиоксидантные резервы, повреждая клеточные структуры, потенцируя гепатотоксическое действие рифампицина [87].

Парааминосалициловая кислота (ПАСК), являясь наиболее токсичным препаратом резервного ряда, часто вызывает поражение печени с изменением активности индикаторных печеночных ферментов, что было особенно показательно в экспериментальных условиях [28, 37]. В то же время, по данным H.S. Shaaf и соавт. (2009), острый лекарственный гепатит развивается только у 0,3% пациентов, принимающих ПАСК, и имеет клиническую картину, напоминающую инфекционный мононуклеоз [80]. Гепатотоксичность препарата существенно возрастает при совместном применении с тиамидами. Препарат метаболизируется в печени путем N-ацетилирования, 50% метаболита выводится затем почками, при этом замедляется метаболизм изониазида [27, 80]. Являясь антагонистом фолиевой кислоты в микобактериальной клетке, препарат блокирует всасывание витамина B_{12} и фолатов в кишечнике, что вносит определенный вклад в развитие его общетоксического действия [89].

Аминогликозиды вызывают субклинические неспецифические реактивные гепатиты с умеренной гиперминотрансфераземией, в единичных случаях возможно развитие острого цитолитического гепатита с гепатоцеллюлярным некрозом как проявление реакции гиперчувствительности организма [29].

Этамбутол относится к наименее гепатотоксичным противотуберкулезным препаратам основного ряда [15, 50]. Однако, по данным С.И. Анисимовой и соавт. (2012), включение этамбутола в состав комплексной терапии препаратами первого ряда повышает активность

п-нитрофенолгидроксилазы в 4,5 раза, а также общее содержание СУР450 на 20% с одновременной активацией липопероксидации в паренхиме печени, что свидетельствует об активации СУР450 2E1-индуцированной гепатотоксичности [3]. В то же время замена этамбутола на стрептомицин снижает активность ферментов I фазы метаболизма и гепатотоксичность терапии.

Сведения о частоте гепатотоксических реакций при использовании **фторхинолонов** крайне противоречивы (1–3%); установлена возможность возникновения цитолитических и холестатических гепатитов вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [40, 46]. Проявления гепатотоксичности носят идиосинкразический характер, и в целом считается, что риск тяжелых гепатотоксических реакций на фоне применения фторхинолонов крайне низок.

Тиоамиды (протионамид, этионамид) вызывают лекарственные поражения печени менее чем в 5% случаев, обычно после 5 месяцев применения, чаще у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе или при злоупотреблении алкоголем [4, 12, 46]. Метаболизм препаратов связан с реакциями сульфоксидации, десульфуривания или дезаминирования после предварительного метилирования с образованием сульфоксидного производного в печени. Вследствие участия изоформ СУР450 в метаболизме препарата тиоамиды могут потенцировать гепатотоксичность других противотуберкулезных препаратов, при этом значительный вклад в развитие поражения печени вносит подавление микросомального п-гидроксилирования с последующим нарушением процессов детоксикации [58]. Гепатотоксичность тиоамидов определяется и генетическим полиморфизмом основного фермента их биотрансформации — флавиносодержащей монооксигеназы 2 (FMO2) [77].

Метаболизм **циклосерина** остается малоизученным; по данным ряда авторов он подвергается гидролитическому расщеплению, при этом его токсическое действие на печень выражено умеренно и встречается редко [37]. В то же время совместное применение циклосерина с другими препаратами усугубляет общетоксические побочные эффекты [58, 80].

Бедаквалин окисляется в печени с участием изофермента СУР3A4 с образованием основного метаболита N-монодезметила, возможно, обладающего потенциальной гепатотоксичностью [5, 25]. За счет того, что рифампицин является индуктором этого фермента, их совместный прием приводит к снижению

сывороточной концентрации бедаквалина до 50%, однако указанный факт не имеет реального клинического значения ввиду использования данных препаратов в различных режимах химиотерапии туберкулеза. В клинических исследованиях II фазы были зарегистрированы гепатотоксические побочные реакции, заключающиеся в повышении уровня АлАТ, АсАТ у 8,9% больных против 1,2% больных в группе плацебо ($p < 0,05$). Поражение печени, характеризующееся повышением АлАТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, а общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы, отмечено только у одного пациента с сопутствующей алкогольной болезнью печени. Прием бедаквалина совместно с ингибиторами СУР3A4 (азолы, макролиды, ингибиторы ВИЧ-протеаз) приводит к повышению риска побочных реакций [5]. Другие клинические исследования продемонстрировали аналогичные результаты в виде повышения уровня трансаминаз, а в ряде случаев и билирубина. В случае наличия сопутствующих алкогольных или вирусных гепатитов тяжесть побочных реакций увеличивалась [6, 23, 29, 32, 36, 39, 55, 60].

Перхлорон (тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат) по структуре относится к классу тиосемикарбазонов и представляет собой пролекарство, которое активируется монооксигеназой EthA, ферментом, участвующим в активации других пролекарств, включая этионамид [62, 75]. Пути метаболизма активного вещества не установлены, их изучение продолжается. Исследования для оценки эффективности и безопасности перхлорона в рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования II/III фазы с терапией 3 месяца и общим периодом наблюдения длительностью 6 месяцев продемонстрировали отсутствие достоверных изменений клинических и биохимических показателей крови в динамике на фоне лечения. У 3,1% больных было зарегистрировано повышение уровня АсАТ, равно как и АлАТ, при этом достоверные признаки поражения печени отсутствовали [43]. В исследованиях М.В. Павловой и соавт. (2015) при проведении сравнения нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза и при включении препарата перхлорон было зарегистрировано несколько большее количество случаев проявления нежелательных эффектов при проведении стандартной терапии [33].

Главным путем биотрансформации **деламаида** является каталитическое превращение его в метаболит DM-6705 альбумином плазмы крови. Изофермент СУР3A4 отвечает за дальнейший

метаболизм DV-6705. Полный метаболический профиль деламанида у человека пока не установлен. Гепатотоксичность данного препарата в настоящее время не зарегистрирована [35, 70].

Метаболизм **линезолида** происходит в печени без вовлечения цитохрома P450 путем окисления морфолинового кольца с образованием двух практически неактивных в отношении микроорганизмов метаболитов: аминоксиксусной кислоты и гидроксипропилглицина; идентифицированы также и «малые» неактивные метаболиты [11, 42]. В исследованиях линезолида сравнение режимов химиотерапии с включением исследуемого препарата в схему из 7 противотуберкулезных препаратов (пиразинамид, моксифлоксацин/левофлоксацин, капреомидин/канамицин, протионамид, цикloserин, линезолид, изониазид) и без него было установлено, что частота возникновения гепатотоксичности в основной группе составляла 12,5%, в то время как в контрольной — 3,1% ($p < 0,05$) [54]. По данным других источников, в процессе изучения безопасности режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, согласно рекомендациям ВОЗ (2019), в результате сетевого метаанализа были выявлены связанные с линезолидом нежелательные реакции III–IV степени тяжести, повлекшие за собой необходимость отмены препарата в первые месяцы химиотерапии, однако в первую очередь они были связаны с гематологическими реакциями и проявлениями нейропатии. Значимость гепатотоксического побочного действия препарата установлена не была [16, 42, 88].

В процессе метаболизма **меропенема**, как и всех бета-лактамов антибиотиков, происходит гидролиз бета-лактамового кольца, однако гепатотоксическое действие самого препарата и его метаболитов остается малоизученным [72]. В исследовании эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда проявления гепатотоксичности в группе меропенема в виде тошноты, повышения уровня трансаминаз и билирубина регистрировались у 18,8% пациентов. Цитолитический тип поражения печени был выявлен у 14,5% больных, холестатический — у 6,3% пациентов, при этом у второй группы были обнаружены диффузные изменения структуры печени, предположительно связанные с наличием сопутствующего хронического вирусного гепатита [31]. Повышение уровня аминотрансфераз в сыворотке было зарегистрировано у 1–6% пациентов, получавших меропенем внутривенно, при

введении на срок до 14 дней. Эти повышения обычно преходящие, легкие и бессимптомные, не требовали коррекции дозы. Меропенем также был связан с редкими эпизодами холестатических проявлений, которые обычно возникали после 1–3 недель терапии. Большинство случаев являются легкими и самокупирующимися, но периодически публикуются данные о единичных случаях тяжелого поражения печени у пациентов пожилого возраста [53, 84].

Амоксициллин, входящий в состав комбинации **амоксициллин+клавулановая кислота**, метаболизируется в основном почками; клавулановая кислота имеет дополнительный внепочечный механизм элиминации. Около 10–25% от начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивной пенициллоевой кислоты, а клавулановая кислота метаболизируется до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2. В исследовании активности цитохрома CYP1A2 была отмечена взаимосвязь между терапией данным комбинированным препаратом и снижением активности изучаемого изофермента [59]. Исследования профиля безопасности амоксициллина-клавуланата с точки зрения гепатотоксичности установили, что применение этого препарата может приводить к развитию иммуноопосредованного поражения печени. Симптомы повреждения печени могут возникать в период от нескольких дней до 8 недель после начала терапии, а также могут возникать после завершения курса приема препарата с задержкой от нескольких дней до 8 недель. Повреждение печени, по-видимому, связано с клавуланатом, а не с амоксициллином, поскольку повторное изолированное применение амоксициллина не было связано с рецидивом гепатотоксичности, тогда как повторное воздействие комбинации сопровождалось поражением печени. Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), ассоциированные с повышенным риском лекарственно-индуцированных поражений печени, в частности HLA-B*5701. Для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 установлена сильная ассоциация с проявлением гепатотоксичности амоксициллина-клавуланата. В 20% случаев применение указанного препарата дает бессимптомное повышение трансаминаз без признаков нарушения функции печени и иных симптомов [7].

Комбинированный препарат **имипенем+циластатин**, в состав которого входят карбапенем и ингибитор дегидропептидазы 1, фермента, разрушающего имипенем в почках,

Таблица 1

Типы лекарственных поражений печени, индуцированных противотуберкулезными препаратами

Цитолитический тип	Холестатический тип	Смешанный тип	Гепатотоксичность не зарегистрирована
<ul style="list-style-type: none"> • Изониазид. • Пиразинамид. • ПАСК. • Аминогликозиды. • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Амоксициллин/клавуланат. • Тиамида. • Бедаквилин. • Перхлорон. • Меропенем. • Имипенем + циластатин (?). • Циклосерин (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Меропенем. • Имипенем + циластатин (?). • Этамбутол (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рифампицин. • Фторхинолоны. • Меропенем (?). • Имипенем + циластатин (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Линезолид. • Деламаид

выводится в неизменном виде за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [64]. Данная комбинация в крупных клинических исследованиях продемонстрировала транзитное бессимптомное повышение уровня трансаминаз примерно у 6% пациентов при курсе терапии в течение 5–14 дней. Характер повышения уровня ферментов обычно холестатический; при этом иммуноопосредованное поражение печени встречается редко [73].

Заключение. Таким образом, в основе патогенеза повреждений печени противотуберкулезными препаратами лежат нарушения молекулярных механизмов в процессе I и/или II фаз метаболизма. Однако следует учитывать различную частоту лекарственной гепатотоксичности в зависимости от применяемых препаратов и их сочетания, то есть режима химиотерапии, а также противоречивость данных клинических исследований, не позволяющих сделать однозначный вывод о способности того или иного противотуберкулезного препарата индуцировать лекарственные поражения печени (табл. 1). Дальнейшее изучение побочных эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза с учетом экспериментальных и клинических данных, включая и лекарственную гепатотоксичность, позволит обосновать необходимые профилактические мероприятия и своевременную диагностику указанных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом. Методические рекомендации. М.; 2012.
2. Алексеева Е.С., Маркелова Е.Ю., Аблямитов Э.М. Взгляд на лекарственные поражения печени при противотуберкулезной химиотерапии. Клинический случай. Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт. 2021; 231–7.
3. Анисимова С.И., Шаяхметова Г.М., Воронина А.К., Коваленко В.Н. Влияние комбинаций противотуберкулезных препаратов I поколения на некоторые показатели монооксигеназной системы и антиоксидантный статус печени крыс. Современные проблемы токсикологии. 2012; (1): 16–9.

4. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Учебное пособие. СПб.: Тактик-Студио; 2015.
5. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Новый противотуберкулезный препарат — Бедаквилин. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; (1-2): 44–51.
6. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97(5): 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
7. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 163(3): 89–96.
8. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Король О.И. и др. Туберкулез у детей и подростков. СПб.: Питер; 2005.
9. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100(3): 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>.
10. Возненко А.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2012.
11. Дехнич А.В., Хачатрян Н.Н. Новые и старые оксалидины. Тедизолид и линезолид — в чем отличия? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19(2): 121–9.
12. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 156(8): 116–24.
13. Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Тыртышникова А.В. и др. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза у впервые выявленных больных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(S1): 28–28.
14. Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.Я. и др. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34.
15. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.Е. и др. Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2018; 3: 43–8.
16. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>.
17. Казаков А.В., Можожкина Г.Н., Аксенова В.А. и др. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов, ответственных за биотрансформацию противотуберкулезных препаратов на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63(5-6): 20–5.
18. Качанова А.А., Пименова Ю.А., Шуев Г.Н. и др. Изучение влияния полиморфных маркеров гена NAT2 на риск развития нежелательных реакций у пациентов с легочными формами туберкулеза, получавших изониазид и рифампицин. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021; 9(1): 25–33.
19. Королева М.В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград; 2015.
20. Краснова Н.М., Евдокимова Н.Е., Егорова А.А. и др. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65 (7-8): 31–6.
21. Краснова Н.М., Николаев В.М. Изониазид-индуцированное поражение печени: фармакогенетические аспекты. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(3): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46>.
22. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020; 83 (10): 28–32.
23. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021; 84 (3): 41–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
24. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. Педиатр. 2014; 5(3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50.
25. Луговкина Т.К., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А. Современные подходы к поиску активных препаратов, схем и режимов химиотерапии туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6): 60–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>.
26. Макарова С.И. Роль полиморфизма генов ферментов в предрасположенности к атопическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Уфа; 2011.
27. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. Практическое руководство. М.: МИА; 2011: 271–6.
28. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: МИА; 2007.

29. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(2): 29–35.
30. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Фармакоэкономика*. 2021; 14(2): 235–48.
31. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда. *Медицинский Альянс*. 2017; 3: 45–51.
32. Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В. и др. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения. *Медицинский альянс*. 2018; 2: 23–8.
33. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя и при включении препарата Перхлорзон. *Медицинский альянс*. 2015; (1): 109–10.
34. Пантелеев А.М., Галкин В.Б., Горбанова Н.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году. *Информационный бюллетень*. 2021; (3): 20–1.
35. Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В. и др. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(1): 27–42.
36. Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л., Солодовникова В.В. и др. Безопасность режимов противотуберкулезной терапии с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств. *Рецепт*. 2018; (2): 160–78.
37. Суханов Д.С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дис...д-ра мед. наук. СПб.; 2014.
38. Сычев Д.А., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 187–209.
39. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
40. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность современных фторхинолонов. М.: МИА; 2017.
41. Хорошина Л.П., Фоминых Ю.А. Прижизненно нераспознанный вторичный туберкулез у гериатрического пациента: клинический случай. *Университетский терапевтический вестник*. 2021; 3(4): 136–44.
42. Шабанов П.Д. Линеволид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16(3): 36–46.
43. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата Перхлорзон. *Терапевтический архив*. 2016; 88(3): 111–15.
44. Abdul-Aziz A.A., Elhassan M.M., Abdulsalam S.A. Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassa-la State, Eastern Sudan. *Trop Doct*. 2013; 43(2): 66–70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
45. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(5): 626–40. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
46. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(5): 641–56. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
47. Azuma J., Ohno M., Kubota R. et al. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(5): 1091–101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9.
48. Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012; 60(2): 136–44.
49. Baskaran U.L., Sabina E. P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. *J. Integr. Med*. 2017; 15(1): 27–36.
50. Brunton L.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; ed. by L.L. Brunton. 12th ed. N.Y.: McGraw Hill Medical; 2011.
51. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47769. DOI: 10.1371/journal.pone.0047769.
52. Chang T.E., Huang Y. S., Chang C. H. et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc*. 2018; 81(2): 111–8.
53. Cheung S., Bulovic J., Pillai A. et al. A case of meropenem-induced liver injury and jaundice. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021; 11(1): 143–4. DOI: 10.1080/20009666.2020.
54. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12-months regime of chemotherapy in treatment of patients with

- pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Modern Science*. 2017; (5-2): 90–5.
55. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020; 382(10): 893–902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
56. Corsini A., Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(5): 463–74. DOI: 10.1002/jcph.23.
57. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V. et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther*. 2012; 16(4): 241–50. DOI: 10.1007/BF03262213.
58. Coyne K.M., Pozniak A.L., Lamorde M., Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS*. 2009; 23(4): 437–46. DOI: 10.1097/qad.0b013e-328326ca50.
59. Fekete F., Mangó K., Minus A. et al. CYP1A2 mRNA Expression Rather than Genetic Variants Indicate Hepatic CYP1A2 Activity. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3): 532. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030532.
60. Gaida R., Truter I., Peters C.A. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *S Afr J Infect Dis*. 2020; 35(1): 23. DOI: 10.4102/sajid.v35i1.23.
61. González R., Cruz A., Ferrín G. et al. Cytoprotective properties of rifampicin are related to the regulation of detoxification system and bile acid transporter expression during hepatocellular injury induced by hydrophobic bile acids. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18(5): 740–50. DOI: 10.1007/s00534-011-0396-3.
62. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45(4): 430–3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.026.
63. Hassan H.M., Yousef B.A., Guo H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 198. DOI: 10.3389/fphar.2018.00198.
64. Heo Y.A. Imipenem / Cilastatin / Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021; 81: 377–88. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>.
65. Hercus C.G., Khoo J.K., Jones T.E. A case of hyperacute hepatotoxicity in response to tuberculosis therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(12): 1709–10. DOI: 10.5588/ijtld.12.0489.
66. Jarrar Y.B., Balasmeh A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyl- transferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med*. 2018; 13(1): 1408381. DOI: 10.1080/19932820.2017.1408381.
67. Keshavjee S., Gelmanova Y., Shin S.S. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(5): 596–603. DOI: 10.5588/ijtld.11.0591.
68. Khan S., Mandal R.K., Elasbali A.M. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep*. 2019; 39(1): BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
69. Kim S.H., Kim S.H., Lee J.H. et al. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCC2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012; 92(1): 100–4. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007.
70. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 779–91. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
71. Li F., Lu J., Cheng J. et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med*. 2013; 19(4): 418–20. DOI: 10.1038/nm.3104.
72. Liebchen U., Rakete S., Vogeser M. et al. The Role of Non-Enzymatic Degradation of Meropenem-Insights from the Bottle to the Body. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10(6): 715. DOI: 10.3390/antibiotics10060715.
73. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2017 Jan 15 // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>.
74. Minion J., Gallant V., Wolfe J. et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
75. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov Today*. 2017; 22(3): 519–25. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
76. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y. et al. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 2011; 82(11): 1747–56. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.08.003.
77. Palmer A.L., Leykam V.L., Larkin A. et al. Metabolism and pharmacokinetics of the anti-tuberculosis drug ethionamide in a flavin-containing monooxygenase null mouse. *Pharmaceutics (Basel)*. 2012; 5(11): 1147–59. DOI: 10.3390/ph5111147.
78. Pasipanodya J.G., Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7): 2847–54. DOI: 10.1128/AAC.01567-09.
79. Senousy B.E., Belal S.I., Draganov P.V. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(10): 543–56. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.134.
80. Shaaf H.S., Zumla A.I. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. India: Elsevier; 2009.

81. Shih T.Y., Pai C.Y., Yang P. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(4): 1685–90. DOI: 10.1128/AAC.01866-12.
82. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H. et al. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2018; 28(7): 167–76. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000339.
83. Tang S.W., Lv X.Z., Chen R. et al. Lack of association between genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 and antituberculosis drug-induced liver injury in a community-based Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013; 40(5): 326–32. DOI: 10.1111/1440-1681.12074.
84. Tattersall T., Wright H., Redmond A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity. *BMJ Case Rep.* 2018; 11(1): e227124. DOI: 10.1136/bcr-2018-227124.
85. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memo'rias do Instituto Oswaldo Cruz* 2011; 106 (6): 716–24. DOI: 10.1590/s0074-02762011000600011.
86. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. *Cureus.* 2019; 11(4): e4425. DOI: 10.7759/cureus.4425.
87. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(8): e02637–17. DOI: 10.1128/AAC.02637-17.
88. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 375–9. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.
89. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. Para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem.* 2013; 288(32): 23447–56. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.
90. skiy sluchay. *Nauka i obrazovaniye: otechestvennyy i zarubezhnyy opyt.* 2021: 231–7. (in Russian).
3. Anisimova S.I., Shayakhmetova G.M., Voronina A.K., Kovalenko V.N. Vliyaniye kombinatsiy protivotuberkuleznykh preparatov I pokoleniya na nekotoryye pokazateli monooksigenaznoy sistemy i antioksidantnyy status pecheni krysa [Influence of combinations of anti-tuberculosis drugs of the 1st generation on some indicators of the monooxygenase system and the antioxidant status of the liver of rats]. *Sovremennyye problemy toksikologii.* 2012; (1): 16–9. (in Russian).
4. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. Pobochnyye deistviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya [Side effects of anti-tuberculosis drugs and methods for their elimination]. *Uchebnoye posobiye.* Sankt-Peterburg: Taktik-Studio Publ.; 2015.
5. Borisov S.Ye., Ivanova D.A. Novyy protivotuberkuleznyy preparat — Bedakvilin. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [A new anti-tuberculosis drug — Bedaquiline. Tuberculosis and socially significant diseases]. 2014; (1-2): 44–51. (in Russian).
6. Borisov S.Ye., Filippov A.V., Ivanova D.A. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' osnovannykh na ispol'zovanii bedakvilina rezhimov khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya: neposredstvennyye i okonchatel'nyye rezul'taty [Efficacy and safety of bedaquiline-based chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97(5): 28–42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>. (in Russian).
7. Buyeverov A.O., Buyeverova Ye.L. Evolyutsiya predstavleniy o lekarstvennykh porazheniyakh pecheni [The evolution of ideas about drug-induced liver damage]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2019; 163(3): 89–96. (in Russian).
8. Vasil'yeva Ye.B., Klochkova L.V., Korol' O.I. i dr. Tuberkulez u detey i podrostkov [Tuberculosis in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2005. (in Russian).
9. Vasil'yeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v gody pandemii COVID-19 — 2020–2021 gg. [The epidemiological situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic — 2020-2021] *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2022; 100(3): 6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>. (in Russian).
10. Voznenko A.A. Lekarstvenno-indutsirovannyye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya [Drug-induced liver lesions in patients with respiratory tuberculosis and ways to overcome them]. *Avtoref. dis. É kand. med. nauk.* Volgograd; 2012. (in Russian).
11. Dekhnich A.V., Khachatryan N.N. Novyye i staryye oksazolidinony. Tedizolid i linezolid — v chem otlichiya? [New and old oxazolidinones. What is the difference between tedizolid and linezolid?] *Klinicheskaya*

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Reyziy A.R., Borzakova S.N. i dr. Diagnostika i lecheniye lekarstvenno-indutsirovannykh porazheniy pecheni u detey i vzroslykh, bol'nykh tuberkulozom [Diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions in children and adults with tuberculosis]. *Metodicheskiye rekomendatsii.* Moskva; 2012. (in Russian).
2. Alekseyeva Ye.S., Markelova Ye.Yu., Ablyamitov E.M. Vzglyad na lekarstvennyye porazheniya pecheni pri protivotuberkuleznoy khimioterapii [A look at drug-induced liver injury in antituberculous chemotherapy]. *Kliniches-*

- ya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2017; 19(2): 121–9. (in Russian).
12. Dolgushina A.I., Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N. i dr. Gepatotoksichnost' protivotuberkuleznykh preparatov [Hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 156(8): 116–24. (in Russian).
 13. Yeremeyeva V.A., Yeliseyeva Ye.V., Tyrtysnikova A.V. i dr. Nezhelatel'nyye pobochnyye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza u vpervye vyyavlennykh bol'nykh [Adverse reactions to tuberculosis chemotherapy in newly diagnosed patients]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21(S1): 28–28. (in Russian).
 14. Zinchenko Yu S., Basantsova N.Yu., Starshinova A.Ya. i dr. Tuberkuloz segodnya: osnovnyye napravleniya issledovaniy po profilaktike, diagnostike i lecheniyu [Tuberculosis today: main directions of research on prevention, diagnosis and treatment]. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34. (in Russian).
 15. Ivanova D.A., Galkina K.Yu., Borisov S.Ye. i dr. Farmakogeneticheskiye metody v otsenke riska gepatotoksicheskikh reaktsiy pri lechenii vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulozom [Pharmacogenetic methods in assessing the risk of hepatotoxic reactions in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya. 2018; 3: 43–8. (in Russian).
 16. Ivanova D.A., Borisov S.Ye., Rodina O.V. i dr. Bezopasnost' rezhimov lecheniya bol'nykh tuberkulozom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya soglasno novym rekomendatsiyam VOZ 2019 g. [Safety of treatment regimens in patients with multi-drug-resistant tuberculosis according to the new WHO recommendations 2019] Tuberkulez i bolezni legkikh. 2020; 98(1): 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>. (in Russian).
 17. Kazakov A.V., Mozhokina G.N., Aksenova V.A. i dr. Vliyaniye geneticheskogo polimorfizma genov fermentov, otvetstvennykh za biotransformatsiyu protivotuberkuloznykh preparatov na risk razvitiya gepatotoksicheskikh reaktsiy u bol'nykh tuberkulozom [Influence of genetic polymorphism of genes of enzymes responsible for the biotransformation of anti-tuberculosis drugs on the risk of developing hepatotoxic reactions in patients with tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2018; 63(5-6): 20–5. (in Russian).
 18. Kachanova A.A., Pimenova Yu.A., Shuyev G.N. i dr. Izucheniye vliyaniya polimorfnykh markerov gena NAT2 na risk razvitiya nezhelatel'nykh reaktsiy u patsiyentov s legochnymi formami tuberkuleza, poluchavshikh izoniazid i rifampitsin [Study of the influence of polymorphic markers of the NAT2 gene on the risk of adverse reactions in patients with pulmonary forms of tuberculosis treated with isoniazid and rifampicin]. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2021; 9(1): 25–33. (in Russian).
 19. Koroleva M.V. Gepatoprotekturnyye svoystva i farmakodinamika lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na metabolicheskiye protsessy, u bol'nykh s ekzogenno-toksicheskimi porazheniyami pecheni [Hepatoprotective properties and pharmacodynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage]. Avtoref. disÉd-ra med. nauk. Volgograd; 2015. (in Russian).
 20. Krasnova N.M., Yevdokimova N.Ye., Yegorova A.A. i dr. Vliyaniye tipa atsetilirovaniya na chastotu gepatotoksichnosti izoniazida u patsiyentov s vpervye vyyavlenным tuberkulozom organov dykhaniya [Influence of the type of acetylation on the frequency of isoniazid hepatotoxicity in patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2020; 65 (7-8): 31–6. (in Russian).
 21. Krasnova N.M., Nikolayev V.M. Isoniazid-indutsirovannoye porazheniye pecheni: farmakogeneticheskiye aspekty [Isoniazid-induced liver injury: pharmacogenetic aspects]. Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny. 2022; 2(3): 38–46. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-38-46>. (in Russian).
 22. Krylova I.N., Tsublova Ye.G. Mekhanizmy gepatotoksicheskogo deystviya lekarstvennykh sredstv [Mechanisms of hepatotoxic action of drugs]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2020; 83 (10): 28–32. (in Russian).
 23. Kudlay D.A. Razrabotka i vnedreniye v klinicheskuyu praktiku novogo farmakologicheskogo veshchestva iz klassa diarilkhinolinov [Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2021; 84 (3): 41–7. DOI 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47. (in Russian).
 24. Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P. i dr. Sravnitel'naya otsenka innovatsionnykh testov v diagnostike latentnoy i aktivnoy tuberkuleznoy infektsii u detey [Comparative evaluation of innovative tests in the diagnosis of latent and active tuberculosis infection in children]. Pediatr. 2014; 5(3): 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50. (in Russian).
 25. Lugovkina T.K., Skornyakov S.N., Kil'dyusheva Ye.I., Yegorov Ye.A. Sovremennyye podkhody k poisku aktivnykh preparatov, skhem i rezhimov khimioterapii tuberkuleza [Modern approaches to the search for active drugs, schemes and modes of tuberculosis chemotherapy]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2020; 98(6): 60–9. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-60-69>. (in Russian).
 26. Makarova S.I. Rol' polimorfizma genov fermentov v predispolozhennosti k atopicheskim zabolevaniyam i gepatotoksichnosti protivotuberkuleznoy terapii [The role of enzyme gene polymorphism in susceptibility to atopic diseases and hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy]. Avtoref. dis. É d-ra biol. nauk. Ufa; 2011. (in Russian).

27. Miroschnichenko I.I. Ratsional'noye dozirovaniye i monitoring lekarstvennykh sredstv [Rational dosing and monitoring of drugs]. *prakticheskoye rukovodstvo*. Moskva: MIA Publ.; 2011: 271–6. (in Russian).
28. Mishin V.Yu. Medikamentoznyye oslozhneniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh [Drug complications of combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis]. Moskva: MIA Publ.; 2007. (in Russian).
29. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Experience in the use of bedaquiline in the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94(2): 29–35. (in Russian).
30. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Farmakoepidemiologiya i farmakoeconomika tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis]. *Farmakoeconomika*. 2021; 14 (2): 235–48. (in Russian).
31. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. i dr. Effektivnost' lecheniya lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza legkikh s ispol'zovaniyem preparatov tret'yego roda [Efficiency of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis using third-line drugs]. *Meditsinskiy al'yans*. 2017; 3: 45–51. (in Russian).
32. Pavlova M.V., Yershova Ye.S., Chernokhayeva I.V. i dr. Nezhelatel'nyye reaktsii pri lechenii tuberkuleza organov dykhaniya preparatami novogo pokoleniya [Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation drugs]. *Meditsinskiy al'yans*. 2018; 2: 23–8. (in Russian).
33. Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernokhayeva I.V. i dr. Sravnitel'nyy analiz nezhelatel'nykh reaktsiy na fone standartnoy terapii tuberkuleza organov dykhaniya pri mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti vzbuditelya i pri vklyucheni preparata Perkhlozon [Comparative analysis of adverse reactions against the background of standard therapy for respiratory tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen and with the inclusion of the drug Perchlozone]. *Meditsinskiy al'yans*. 2015; (1): 109–10. (in Russian).
34. Panteleyev A.M., Galkin V.B., Gorbanova N.V. i dr. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Sankt-Peterburge v 2020 godu [Epidemiological situation of tuberculosis in St. Petersburg in 2020]. *Informatsonnyy byulleten*. 2021; (3): 20–1. (in Russian).
35. Ruzanov D.Yu., Skryagina Ye.M., Buynevich I.V. i dr. Novyye skhemy i novyye preparaty v lechenii tuberkuleza: shagayem v nogu? [New regimens and new drugs in the treatment of tuberculosis: are we keeping pace?] *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 23(1): 27–42. (in Russian).
36. Skryagina Ye.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V. i dr. Bezopasnost' rezhimov protivotuberkuleznoy terapii s vklyucheniym novykh i pereprofilirovannykh lekarstvennykh sredstv [Safety of anti-tuberculosis therapy regimens with the inclusion of new and repurposed drugs]. *Retsept*. 2018; (2): 160–78. (in Russian).
37. Sukhanov D.S. Farmakoterapiya lekarstvennykh porazheniy pecheni pri tuberkuleze (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye) [Pharmacotherapy of drug-induced liver lesions in tuberculosis (experimental clinical study)]. *Avtoref. dis. Éd-ra med. nauk*. Sankt-Peterburg; 2014. (in Russian).
38. Sychev D.A., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika. Klinicheskaya farmakologiya [Clinical pharmacogenetics. Clinical pharmacology]. *Natsional'noye rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2012: 187–209. (in Russian).
39. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A. i dr. Opyt primeneniya preparata bedakvilin u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya v amurskoy oblasti [Experience in the use of bedaquiline in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the Amur region]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96(6): 45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. (in Russian).
40. Ushkalova Ye.A., Zyryanov S.K. Effektivnost' i bezopasnost' sovremennykh florkhinolonov [Efficacy and safety of modern fluoroquinolones]. Moskva: MIA Publ.; 2017. (in Russian).
41. Khoroshinina L.P., Fominykh Yu.A. Prizhiznenno nerazpoznanny vtorichnyy tuberkulez u geriatricheskogo patsiyenta: klinicheskiy sluchay [Vital unrecognized secondary tuberculosis in a geriatric patient: a clinical case]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2021; 3(4): 136–44. (in Russian).
42. Shabanov P.D. Linezolid v lechenii mul'tirezistentnykh form tuberkuleza [Linezolid in the treatment of multidrug-resistant forms of tuberculosis]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2018; 16(3): 36–46. (in Russian).
43. Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N. i dr. Doklinicheskiye i klinicheskiye issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata Perkhlozon [Preclinical and clinical studies of a new anti-tuberculosis drug Perchlozon]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(3): 111–15. (in Russian).
44. Abdul-Aziz A.A., Elhassan M.M., Abdulsalam S.A. Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassa State, Eastern Sudan. *Trop Doct*. 2013; 43(2): 66–70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
45. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(5): 626–40. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
46. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects,

- and use in special situations. Part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(5): 641–56. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
47. Azuma J., Ohno M., Kubota R. et al. Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(5): 1091–101. DOI: 10.1007/s00228-012-1429-9.
48. Babalik A., Arda H., Bakırcı N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks.* 2012; 60(2): 136–44.
49. Baskaran U.L., Sabina E. P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. *J. Integr. Med.* 2017; 15(1): 27–36.
50. Brunton L.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics ; ed. by L.L. Brunton. 12th ed. N.Y.: McGraw Hill Medical; 2011.
51. Cai Y., Yi J., Zhou C., Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47769. DOI: 10.1371/journal.pone.0047769.
52. Chang T.E., Huang Y. S., Chang C. H. et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018; 81(2): 111–8.
53. Cheung S., Bulovic J., Pillai A. et al. A case of meropenem-induced liver injury and jaundice. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021; 11(1): 143–4. DOI: 10.1080/20009666.2020.
54. Chobotar O.P. Acceptability of short-term 12-months regime of chemotherapy in treatment of patients with pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Modern Science.* 2017; (5-2): 90–5.
55. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. et al. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): 893–902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
56. Corsini A., Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(5): 463–74. DOI: 10.1002/jcph.23.
57. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V. et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16(4): 241–50. DOI: 10.1007/BF03262213.
58. Coyne K.M., Pozniak A.L., Lamorde M., Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS.* 2009; 23(4): 437–46. DOI: 10.1097/qad.0b013e-328326ca50.
59. Fekete F., Mangó K., Minus A. et al. CYP1A2 mRNA Expression Rather than Genetic Variants Indicate Hepatic CYP1A2 Activity. *Pharmaceutics.* 2022; 14(3): 532. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030532.
60. Gaida R., Truter I., Peters C.A. Adverse effects of bedaquiline in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *S Afr J Infect Dis.* 2020; 35(1): 23. DOI: 10.4102/sajid.v35i1.23.
61. González R., Cruz A., Ferrín G. et al. Cytoprotective properties of rifampicin are related to the regulation of detoxification system and bile acid transporter expression during hepatocellular injury induced by hydrophobic bile acids. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18(5): 740–50. DOI: 10.1007/s00534-011-0396-3.
62. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlorone shows cross-resistance with thiacetazone. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 45(4): 430–3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.026.
63. Hassan H.M., Yousef B.A., Guo H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 198. DOI: 10.3389/fphar.2018.00198.
64. Heo Y.A. Imipenem / Cilastatin / Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2021; 81: 377–88. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>
65. Hercus C.G., Khoo J.K., Jones T.E. A case of hyperacute hepatotoxicity in response to tuberculosis therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(12): 1709–10. DOI: 10.5588/ijtld.12.0489.
66. Jarrar Y.B., Balasmeh A.A., Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyl-transferase 2 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med.* 2018; 13(1): 1408381. DOI: 10.1080/19932820.2017.1408381.
67. Keshavjee S, Gelmanova Y., Shin S.S. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16(5): 596–603. DOI: 10.5588/ijtld.11.0591.
68. Khan S., Mandal R.K., Elasbali A.M. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep.* 2019; 39(1): BSR20180845. DOI: 10.1042/BSR20180845.
69. Kim S.H., Kim S.H., Lee J.H. et al. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCG2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs. *Tuberculosis (Edinb).* 2012; 92(1): 100–4. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007.
70. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 779–91. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
71. Li F., Lu J, Cheng J. et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med.* 2013; 19(4): 418–20. DOI: 10.1038/nm.3104.
72. Liebchen U., Rakete S., Vogeser M. et al. The Role of Non-Enzymatic Degradation of Meropenem-Insights from the Bottle to the Body. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(6): 715. DOI: 10.3390/antibiotics10060715.

73. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–2017 Jan 15 // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>.
74. Minion J., Gallant V., Wolfe J. et al. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
75. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov Today*. 2017; 22(3): 519–25. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
76. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y. et al. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem Pharmacol*. 2011; 82(11): 1747–56. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.08.003.
77. Palmer A.L., Leykam V.L., Larkin A. et al. Metabolism and pharmacokinetics of the anti-tuberculosis drug ethionamide in a flavin-containing monooxygenase null mouse. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012; 5(11): 1147–59. DOI: 10.3390/ph5111147.
78. Pasipanodya J.G., Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(7): 2847–54. DOI: 10.1128/AAC.01567-09.
79. Senousy B.E., Belal S.I., Draganov P.V. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(10): 543–56. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.134.
80. Shaaf H.S., Zumla A.I. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. India: Elsevier; 2009.
81. Shih T.Y., Pai C.Y., Yang P. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4): 1685–90. DOI: 10.1128/AAC.01866-12.
82. Suvichapanich S., Fukunaga K., Zahroh H. et al. NAT2 ultra-slow acetylators and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2018; 28(7): 167–76. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000339.
83. Tang S.W., Lv X.Z., Chen R. et al. Lack of association between genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19 and antituberculosis drug-induced liver injury in a community-based Chinese population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013; 40(5): 326–32. DOI: 10.1111/1440-1681.12074.
84. Tattersall T., Wright H., Redmond A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity. *BMJ Case Rep*. 2018; 11(1): e227124. DOI: 10.1136/bcr-2018-227124.
85. Teixeira R.L., Morato R.G., Cabello P.H. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1, GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memo'rias do Instituto Oswaldo Cruz* 2011; 106 (6): 716–24. DOI: 10.1590/s0074-02762011000600011.
86. Yadav D., Kumar R., Dixit R.K. et al. Association of Nat2 Gene Polymorphism with Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh Population. *Cureus*. 2019; 11(4): e4425. DOI: 10.7759/cureus.4425.
87. Yew W.W., Chang K.C., Chan D.P. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(8): e02637–17. DOI: 10.1128/AAC.02637-17.
88. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 375–9. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.
89. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. Para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biol Chem*. 2013; 288(32): 23447–56. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ У ВЗРОСЛЫХ

© Александр Кимович Юркин¹, Екатерина Александровна Юркина²,
Ангелина Ивановна Жигулина¹, Виктор Николаевич Федорец³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Александр Кимович Юркин — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688

Для цитирования: Юркин А.К., Юркина Е.А., Жигулина А.И., Федорец В.Н. Клинико-иммунологические аспекты поражения периферической нервной системы при системной красной волчанке у взрослых // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 2. С. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.17.97.008>

Поступила: 09.06.2022

Одобрена: 10.03.2023

Принята к печати: 04.05.2023

РЕЗЮМЕ. Системная красная волчанка относится к тяжелым инвалидизирующим аутоиммунным заболеваниям с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, в том числе с возможным многоуровневым поражением нервной системы. Неврологические аспекты системной красной волчанки, особенно в отношении периферической нервной системы, остаются наименее изученными, их отличает значительная вариабельность клинических проявлений. Как показал анализ научных публикаций, патогенез периферических невропатий до конца не изучен, но, вероятно, имеет значение совокупность расстройств иммунорегуляции, часть из которых может быть генетически детерминирована. Это во многом объясняет трудности диагностики, требует дальнейших исследований с целью усовершенствования методов ранней верификации неврологических нарушений при системной красной волчанке, имеющих значение для прогноза и качества жизни данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная красная волчанка; аутоантитела; патогенез; невропатия тонких волокон; мононевропатии.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM LESIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN ADULTS

© Aleksandr K. Yurkin¹, Ekaterina A. Yurkina², Angelina I. Gigulina¹, Victor N. Fedorets³

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva St., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Aleksandr K. Yurkin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Faculty therapy named after S.P. Botkin. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688

For citation: Yurkin AK, Yurkina EA, Gigulina AI, Fedorets VN. Clinical and immunological aspects of peripheral nervous system lesions in systemic lupus erythematosus in adults. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(2):63-76. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.17.97.008>

Received: 09.06.2022

Revised: 10.03.2023

Accepted: 04.05.2023

ABSTRACT. Systemic lupus erythematosus is a severe disabling autoimmune disease with involvement of various organs and systems in the pathological process, including possible multilevel damage to the nervous system. Neurological aspects, especially in relation to the peripheral nervous system, systemic lupus erythematosus remain the least studied, they are distinguished by a significant variability in clinical manifestations. As the analysis of scientific publications has shown, the pathogenesis of peripheral neuropathies has not been fully studied, but it is likely that a combination of immunoregulatory disorders is important, some of which can be genetically determined. This largely explains the difficulties of diagnosis, requires further research to improve the methods of early verification of neurological disorders in systemic lupus erythematosus, which are important for the prognosis and quality of life of this category of patients.

KEY WORDS: systemic lupus erythematosus; autoantibodies; pathogenesis; small fiber neuropathy; mononeuropathies.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из тяжелых аутоиммунных заболеваний является системная красная волчанка (СКВ), характеризующаяся избыточным образованием органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и иммунных комплексов с последующим иммуновоспалительным поражением тканей [12, 49, 67]. Показатели заболеваемости существенно варьируют в разных странах от 0,3 до 23,2 случаев на 100 тыс. населения в год и зависят от пола, возраста, этнической принадлежности, географического расположения, социально-экономического статуса заболевших [2, 52]. Несмотря на значительный прогресс в последние годы в диагностике и лечении системных заболеваний соединительной ткани, результаты эпидемиологических исследований демонстрируют, что смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [51]. Это может быть связано с повышенным риском развития тяжелых сопутствующих состояний, таких как острая и хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая патология, тромбозы крупных сосудов, острые нарушения мозгового кровообращения.

Этиология данной патологии до настоящего времени неизвестна, однако рассматривается участие инфекционных агентов, токсических, гормональных факторов, влияние окружающей среды и генетически детерминированное нарушение иммунитета [3, 21]. Клиническая картина отличается широким спектром проявлений, при этом чаще всего в патологический процесс вовлекаются кожа и слизистые оболочки, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, почки, а также нервная система [21, 70].

Согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) от 1997 года учитывались только две формы поражения нервной системы: судороги и психоз (при исключении других причин, вызванных приемом лекарственных средств и метаболическими нарушениями). В 1999 году специальный комитет ACR дополнил существующие критерии в отношении психоневрологических проявлений СКВ. Были определены 19 синдромов: 12 имели отношение к поражению центральной нервной системы (ЦНС), 7 — к поражению периферической нервной системы (ПНС). Однако в дальнейшем некоторые клинические нозологии были исключены вследствие низкой специфичности [5]. Предложенные группой экспертов международного сотрудничества клиник СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) в 2012 году новые диагностические критерии включали: психоз, мононевропатии и полиневропатии, краниальные невропатии, эпилептический приступ, острую спутанность сознания, миелит [50]. В 2019 году Европейская противоревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) и ACR отнесли делирий к нейропсихиатрическим проявлениям СКВ [9]. Следует отметить значительную вариабельность неврологических симптомов при СКВ, что объясняется поражением не только ЦНС (по данным J.G. Hanly и соавт. — 92%), но и ПНС (по данным J.G. Hanly и соавт. — 8%) [28]. В последние десятилетия во многих научных публикациях оценивались, в основном, симптомы, связанные с изменениями ЦНС при СКВ, в то время как немногочисленные исследования посвящены клинко-иммунологическим особенностям при поражении ПНС [19, 28, 48]. Известно, что при заболеваниях периферической

нервной системы возможно формирование стойкого болевого синдрома, появление моторного и/или сенсорного дефицита и вегетативной дисфункции, что будет оказывать влияние на общую активность больных, их психическое состояние. Именно поэтому своевременное и быстрое распознавание данной патологии важно для более эффективного и персонализированного лечения больных.

ПАТОГЕНЕЗ И РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Известно, что для СКВ характерны разнообразные нарушения иммунорегуляции: на фоне поликлональной активации В-лимфоцитов, а позднее при Т-клеточной активации иммунитета, наблюдают повышенную продукцию цитокинов Th2-типа. При иммуноопосредованных невропатиях нарушение иммунологической толерантности приводит к аутоиммунным гуморальным и клеточным реакциям против миелиновой оболочки и аксона. При нейрогенном воспалительном ответе происходит высвобождение различных нейропептидов (субстанции Р, кальцитонина, оксида азота и др.) с последующей активацией тучных клеток и высвобождением биологически активных веществ, возникает вазодилатация, усиливается проницаемость гематоневрального барьера [1, 12]. О роли цитокиноопосредованного повреждения ПНС свидетельствуют результаты исследования, выполненные Т. Lindenlaub и С. Sommer: у пациентов с невропатической болью на фоне васкулитной невропатии при биопсии икроножного нерва зарегистрировано повышенное содержание цитокинов: интерлейкина-1 бета, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа. Кроме того, наблюдалась выраженная инфильтрация эпинеурия Т-лимфоцитами и эндоневрия — макрофагами [41]. При аутоиммунных полиневропатиях возможна паранодальная демиелинизация вследствие образования антител к антигенным детерминантам на поверхности паранодальных шванновских клеток либо аксональная дегенерация как результат иммунной атаки на антигены, расположенные в аксолементе.

Ганглиозиды являются мембранными гликофинголипидами, их функции до конца неизвестны, однако предполагается участие в обеспечении работы ионных каналов в области перехватов Ранвье [65]. При этом в сыворотке крови пациентов с острыми формами аутоим-

мунных полиневропатий были верифицированы следующие антигликолипидные антитела: GM1, GM1b, GD1b, GD1a, GQ1b, GT1a GalNAc-GD1a, а при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) — SGPG, SGLPG [64]. В 2012 году М. Labrador-Horrillo и соавт. у пациентов с нейропсихиатрическими проявлениями СКВ (в том числе с поражением ПНС) провели исследование спектра антиганглиозидных антител и определили их наличие в 30,8% случаев, при этом в 24,6% случаев это были антитела к GM1. Однако диагностическая значимость их неясна, в этом направлении нужны дальнейшие исследования [39].

В ряде работ была продемонстрирована ассоциация периферических невропатий с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) [22, 44, 61]. Известно, что полиморфизм клинических проявлений при антифосфолипидном синдроме (АФС) обусловлен невоспалительной тромботической васкулопатией, вызванной циркулирующими аФЛ. Патогенный потенциал аФЛ может быть реализован за счет различных механизмов: влияние на свертывание крови с созданием условий для гиперкоагуляции, повреждение эндотелиальных клеток, нарушение баланса между синтезом простаглицина и тромбоксана в сторону избыточного образования последнего, обладающего «прокоагулянтной» активностью.

По данным метаанализа, выполненного R.C. Но и соавт., пациенты с нейропсихиатрическими симптомами СКВ (в том числе с полиневропатией), в отличие от пациентов с СКВ без симптомов, имели не только повышенные уровни аФЛ (OR=2,08, $p=0,001$), волчаночного антикоагулянта (OR=1,91, $p=0,01$), антител к кардиолипину (OR=1,63, $p=0,016$), но и антител к рибосомальному протеину Р (OR=2,29, $p<0,001$), а также антинеурональных антител (OR=9,50, $p<0,001$) [31]. В недавних исследованиях была продемонстрирована статистически значимая связь периферических невропатий с антителами к Sm [19, 68]. Многие аутоантитела ассоциированы с психоневрологическими расстройствами при СКВ, но их возможная роль в формировании изменений со стороны ПНС неясна. Так, например, результаты множественного регрессионного анализа, выполненного S. Hirohata и соавт., свидетельствуют о том, что антитела к Sm при психоневрологических нарушениях СКВ играют важную роль в нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера ($p=0,004$) [30]. Ранее была установлена взаимосвязь антител к

рибосомальному пептиду Р с такими нейропсихиатрическими проявлениями, как депрессия и психоз [31, 66]. В 2017 году N. Gaburo и соавт. в желудочек мозга крыс вводили сывороточные антитела к рибосомальному белку Р и получили патологическую активность по данным электроэнцефалографии, поведенческие нарушения, у некоторых грызунов — судороги, чего не наблюдалось в группе сравнения [23]. Кроме того, предполагается общее В-клеточное клональное происхождение анти-Sm антител и антирибосомальных Р антител [7]. Следует отметить, что в отношении данных иммунологических показателей имеются противоречивые результаты, поскольку в других исследованиях не было выявлено достоверной связи с аФЛ, антителами к Sm, рибосомальному протеину Р [11, 20, 27, 47, 48].

Интересными представляются данные, опубликованные J.G. Hanly и соавт., согласно которым у пациентов, имеющих анти-NR2 антитела, как и у пациентов старших возрастных групп, с длительным течением и высокой активностью основного заболевания, были замечены более медленные темпы купирования симптомов периферических невропатий, чем в группе сравнения [30]. Стоит упомянуть, что эти антитела ранее были ассоциированы с расстройством двигательных функций, зрительно-пространственной ориентации у лиц с СКВ [40] и в аспекте поражения периферической нервной системы не рассматривались, что оставляет в настоящее время нерешенным вопрос о возможном их участии в патогенезе невропатий [27].

Еще в 2006 году C.B. Schenatto и соавт. зафиксировали достоверно более высокие уровни белка S100B у лиц с нейропсихиатрическими проявлениями СКВ (среди которых в том числе были полиневропатия, множественная невропатия, краниальная невропатия), чем в группе сравнения ($p < 0,001$) [56]. Между СКВ-ассоциированной полиневропатией и белком S100B, относящимся к семейству кальций-связывающих белков, E. Noris-Garcia и соавт. была выявлена тесная связь ($p = 0,033$), что позволяет его рассматривать как потенциальный биомаркер развития периферической невропатии при СКВ [46].

В настоящее время нет каких-либо общепризнанных биомаркеров, специфичных для поражения периферического отдела нервной системы при СКВ [46]. Несмотря на то что в последние десятилетия были сделаны заметные шаги в диагностике психоневрологических нарушений СКВ, очевидно, что это направление

нейроиммунологии является перспективным для дальнейших исследований.

Патогенез периферических невропатий при СКВ, вероятно, является результатом взаимодействия различных факторов: нарушения реологических свойств крови, вовлечения в патологический процесс микрососудов (*vasa nervorum*), ишемии нервов вследствие поражения невралических сосудов, усиления свободно-радикального окисления. Р. Toledano и соавт. обнаружили, что гистопатологическими находками при биопсии периферических нервов являются некротизирующий васкулит мелких сосудов, признаки аксональной дегенерации [60]. Морфологическая картина, описанная В. Florica и соавт., характеризовалась воспалительной инфильтрацией в оболочках нерва, а также аксональной дегенерацией и признаками демиелинизации [20].

Таким образом, основой патогенеза при патологии ПНС у пациентов с СКВ, по-видимому, служат множественные иммунологические расстройства, взаимно усиливающие друг друга [10].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Частота СКВ-ассоциированных психоневрологических событий колеблется от 37 до 92%, при этом встречаемость патологии ПНС варьирует от 1,5 до 17,7% случаев [20, 60]. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования, почти у двух третей пациентов симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс периферических нервных волокон, обнаруживали уже в первые 5 лет от манифестации СКВ, а в 36,8% случаев — в первый год болезни [19]. В ряде работ отмечено, что возраст дебюта заболевания пациентов с СКВ-ассоциированными поражениями ПНС был старше, чем в группе сравнения [11, 20, 35, 60]. Интересными представляются результаты, полученные Р. Toledano и соавт.: в 42,5% случаев периферические невропатии были единственными проявлениями манифестации СКВ [60].

Анализ научных работ демонстрирует неоднозначность мнений относительно особенностей клинических проявлений СКВ при патологии ПНС: некоторые исследователи регистрировали статистически значимую более высокую частоту поражения кожи и слизистых оболочек [19], артрита и лихорадки [68], чем у лиц с СКВ без симптомов ПНС, в то время как

другие достоверных различий не обнаруживали [20, 60]. А. Bortoluzzi и соавт. отмечена статистически значимая ассоциация с синдромом Шегрена у пациентов с поражением ПНС по сравнению с больными без вовлечения ПНС: 20% против 8,6%, $p=0,005$ [11]. По данным крупного когортного исследования с участием 1827 пациентов, выполненного J.G. Hanly и соавт., на основании однофакторного анализа была выявлена взаимосвязь между поражениями ПНС и такими психоневрологическими проявлениями СКВ, как психоз, цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения [27]. Похожие результаты получили В. Florica и соавт.: у пациентов с патологией ПНС, в отличие от пациентов в группе сравнения, отмечалось более частое (14% против 7%, $p=0,02$) диагностирование изменений со стороны ЦНС; а также W. Xianbin и соавт.: 38,4% против 21,9%, $p<0,05$ [20, 68]. Большинство исследователей отметили высокую степень активности СКВ у пациентов с периферической невропатией [11, 19, 20, 68]. В 2015 году в крупном ретроспективном исследовании верифицированы достоверно значимые различия в виде повышения уровня иммуноглобулина G ($p=0,004$) и гипокомплементемии C3 ($p=0,012$) у пациентов с СКВ и периферической невропатией по сравнению с больными СКВ и без симптомов поражения ПНС [68]. В ряде публикаций есть указание на частую встречаемость при периферической невропатии у лиц с СКВ лимфопении [19, 44], лейкопении и повышение СОЭ [54], что также, по-видимому, можно объяснить активностью основного процесса.

При СКВ описаны различные клинические варианты поражения ПНС. Самыми частыми были полиневропатии, мононевропатии, патология черепных нервов [20, 27, 68], значительно реже встречались синдром Гийена–Барре (СГБ), миастения, в ряде исследований зафиксированы случаи плексопатии, вегетативной невропатии [27, 48, 63, 68].

Полиневропатия характеризуется относительно симметричным диффузным поражением нервных волокон периферических нервов, при этом наиболее часто может происходить избирательное поражение определенного типа нервных волокон с развитием двигательных, вегетативных нарушений и чувствительными расстройствами. Ретроспективный анализ медицинских историй болезни 2074 пациентов с СКВ, выполненный S. Fargetti и соавт., показал, что чаще всего регистрировалась сенсорно-моторная полиневропатия: в 68,4% случаев [19]. Аналогичные данные наблюдались и в отчетах

других авторов [8, 11, 27, 54, 60]. В крупных ретроспективных исследованиях В. Florica и соавт. [20], а также W. Xianbin и соавт. [68] отмечена тенденция к более частому выявлению сенсорной формы полиневропатии: 25 и 67,5% случаев соответственно. Полиневропатия дебютировала симметричными двигательными и чувствительными нарушениями преимущественно в дистальных отделах ног [19, 35] в виде мышечной слабости, парестезий, болей [19, 35, 68]. По результатам электронейрофизиологических методов диагностики преобладали аксональные полиневропатии [19, 20, 35, 54]. Так, по данным J.G. Hanly и соавт., аксонопатия была выявлена в 41,7% случаев, в то время как демиелинизирующая полиневропатия — в 21,7%; а в исследовании Р. Toledano и соавт. аксональные полиневропатии были обнаружены в 80,3% [27, 60]. W. Xianbin и соавт. в 6,8% случаев верифицировали полиневропатию при отсутствии соответствующего симптомокомплекса только после выполнения пациентам электрофизиологических методов исследования [68]. В лечении применяют препараты иммуносупрессивного действия и кортикостероиды [12]. К полиневропатиям относят также СГБ и хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (ХВДП). Частота диагностирования СГБ при СКВ варьирует от 0,5 до 1,9% случаев [20, 27, 48, 60, 68]. Точные причины возникновения СГБ при СКВ неизвестны [36]. Но, вероятно, могут иметь значение сопутствующие инфекционные заболевания [12], усугубляющие имеющиеся у данной категории пациентов нарушения иммунорегуляции. Установлено, что основными провоцирующими агентами СГБ являются определенные вирусы и бактерии: ЕСНО, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна–Барр, Коксаки, гриппа А и В, герпеса, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*. Выделяют несколько вариантов СГБ, которые различаются по характеру поражения периферических нервных волокон и клинической картиной заболевания, при этом наиболее распространенной формой является острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ОВДП) [33]. В научных публикациях встречаются описания клинических случаев возникновения СГБ при манифестации СКВ [6, 24, 33, 45], следует отметить, что чаще как ОВДП. Аксональные варианты СГБ отличаются более тяжелым течением, замедленным регрессом симптомов [61], однако дифференцировать эти формы от ОВДП становится возможным после проведения электронейромиографического исследования.

Е.Е. Ubogu и соавт. описали случай появления острой моторно-сенсорной аксональной невропатии у 27-летней пациентки на фоне высокой активности СКВ. Поскольку при обследовании выявили повышенный уровень антител к кардиолипину и отсутствие антиганглиозидных антител, авторы выдвинули предположение о возможной роли аФЛ в патогенезе развития данного варианта СГБ [61]. Специфические методы лечения пациентов с СКВ и СГБ включали в себя помимо плазмафереза, курса иммунотерапии иммуноглобулинами класса G использование цитостатических препаратов (циклофосамид) [12, 24, 69].

ХВДП является иммуноопосредованным заболеванием, при котором неврологическая симптоматика, в отличие от СГБ, нарастает более медленно [12]. Клинические проявления чаще всего характеризуются сенсорно-моторными нарушениями. Нужно отметить, что ХВДП не входит в критерии психоневрологических проявлений СКВ, предложенные ACR в 1999 году. Она редко диагностируется при СКВ [57], однако В. Florica и соавт. при обследовании 1533 пациентов с СКВ в 5,3% случаев верифицировали данную патологию [20]. Появление ХВДП может предшествовать манифестации заболевания, возникать во время его дебюта или на фоне СКВ [4, 64]. Е.Р. Vina и соавт. сообщили об эффективном применении иммунотерапии иммуноглобулинами класса G у большинства пациентов с ХВДП. Также возможно включение в терапию плазмафереза, кортикостероидов, цитостатических препаратов, ритуксимаба [4, 64].

Встречаемость множественной невропатии при СКВ варьирует от 1,2 до 9,2% случаев [20, 57]. Согласно данным научной литературы, этот вариант поражения ПНС можно отнести к васкулитной невропатии [12]. Это подтверждают результаты изучения биоптатов нервной и мышечной ткани у пациентов с множественной невропатией при СКВ, поскольку основные патогистологические признаки включали: фибриноидный некроз, повреждение и инфильтрацию стенок *vasa nervorum* [42, 53]. Кроме того, были обнаружены: дегенерация аксонов, свидетельствующая о развитии ишемической невропатии на фоне васкулита, и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация сосудов микроциркуляторного русла [42, 53]. Отмечены ассоциации множественной невропатии с аФЛ и криоглобулинемией при СКВ [53], которые, вероятно, можно рассматривать как дополнительные факторы, принимающие участие в развитии воспалительных и иммунных реакций. В

ретроспективном исследовании Е. Riviere и соавт. у подавляющего большинства пациентов (90%) в основе клинических проявлений лежал симптомокомплекс вялого, преимущественно дистального, асимметричного нижнего парапареза, а также в 50% случаев был обнаружен моторный дефицит в руках. При этом у всех пациентов (100%) дебютным проявлением были сенсорные феномены, в том числе нейропатическая боль (90%). По мере прогрессирования заболевания вследствие вовлечения большего числа периферических нервных волокон множественная мононевропатия может клинически имитировать симметричную полиневропатию [53]. Диагностика этой периферической невропатии происходит, прежде всего, на основе клинического фенотипа, соответствующих электрофизиологических данных и результатов гистопатологического исследования [29, 53]. Ряд авторов отметили улучшение состояния пациентов в результате применения иммуносупрессивных препаратов (циклофосамид, микофенолата мофетил, кортикостероидов) [29, 42, 53] и ритуксимаба [53] при этом клиническом варианте поражения ПНС.

Среди краниальных невропатий поражение зрительного нерва встречается от 0,7 до 1,3% случаев, в редких случаях нейроофтальмологические симптомы могут предшествовать манифестации СКВ или возникать на фоне ее дебюта [59]. Неврит II пары черепных нервов возникает примерно в 1% случаев и характеризуется острым либо подострым снижением зрения, болью в глазу, усиливающейся при движении глазных яблок. Применение кортикостероидов в ранние сроки увеличивает шансы на восстановление остроты зрения, поскольку в 50% случаев возможно развитие атрофии зрительного нерва [17]. Ишемическая оптическая невропатия при СКВ, как правило, характеризуется внезапным началом и двусторонним прогрессирующим снижением зрения на фоне отсутствия болевого синдрома. Существует точка зрения, что основной причиной развития данных нейроофтальмологических проявлений является системный васкулит на фоне СКВ либо невоспалительная тромботическая васкулопатия вследствие вторичного АФС при СКВ [17, 58, 59]. Терапия основывается на использовании кортикостероидов, а в рефрактерных случаях — их комбинация с цитостатическими препаратами и ритуксимабом [17, 58]. В двух крупных ретроспективных исследованиях патология со стороны черепных нервов была верифицирована в 12,7% [68] и 12,5% [20] случаев. В. Florica и соавт. наиболее часто

среди краниальных невропатий обнаруживали дисфункцию III, V, VI и VII пар черепных нервов [20]. По данным А. Bortoluzzi и соавт., наиболее распространенными были невропатии зрительного, тройничного, а также преддверно-улиткового нервов, реже встречались невропатии глазодвигательного, отводящего и лицевого нервов [11]. Среди научных публикаций, посвященных проблеме поражения черепных нервов при СКВ, встречаются описания клинических случаев краниальной мультиневропатии [15]. Пациентам с подозрением на краниальную невропатию необходимо тщательное неврологическое и инструментальное обследование с целью проведения дифференциальной диагностики для исключения другого генеза патологического процесса: демиелинизирующими заболеваниями, инфекционными процессами, новообразованиями, нейроваскулярным конфликтом, сосудистыми мальформациями. Лечение пациентов с СКВ и краниальными невропатиями зависит от выраженности проявлений, используются в основном системные глюкокортикостероиды, при резистентном течении болезни добавляются иммуносупрессоры (циклофосфамид), могут также применяться плазмообмен, генно-инженерная терапия [55].

Известно, что периферический нерв состоит из разного типа нервных волокон в зависимости от характера строения, проведения возбуждения. Развитие невропатии тонких волокон (НТВ) связано с повреждением тонких миелинизированных (Аδ) нервных волокон и немиелинизированных (С), контролирующих чувствительные (болевую и температурную) и вегетативные функции. Происхождение НТВ может быть как идиопатическим, так и обусловлено генетическими причинами (генетические формы каналопатий, амилоидоз, болезнь Фабри и др.), действием различных токсических факторов (длительный прием метронидазола, отравление таллием, алкоголем и др.), метаболическими нарушениями, различными заболеваниями (сахарный диабет, гепатит С, СПИД и др.), в том числе аутоиммунными (системная красная волчанка, синдром Шегрена, аутоиммунное поражение щитовидной железы, целиакия и др.) [26]. Распространенность НТВ, ассоциированной с СКВ, согласно литературным источникам, варьирует от 13 до 17,1% [25, 48]. НТВ не входит в критерии ACR нейропсихиатрических нарушений (1999) при СКВ. Патогенетические механизмы селективного повреждения нервных волокон типов С и Аδ при СКВ до сих пор неизвестны [12]. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что патологические процессы, вероятно, слож-

ны и многообразны [32]. Предполагается воздействие на нервные волокна провоспалительных цитокинов [62], антисульфатидных антител, хотя точная роль их в развитии НТВ не раскрыта [16]. Кроме того, J.L. Chamberlain и соавт. не исключают влияние выявленного ими специфического иммуноглобулина класса G к периферину, который относится к семейству белков промежуточных филаментов, являющихся основной частью цитоскелета аксона [13]. Основными проявлениями заболевания являются сенсорные (в виде изменений болевой и температурной чувствительности) нарушения и вегетативная дисфункция (нарушение работы потовых, слезных, слюнных желез, мочеиспускания, моторики желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, сексуальная дисфункция) при сохранной мышечной силе, глубоких рефлексов и глубокой чувствительности. В исследовании А. Oomatia и соавт. описано два клинических фенотипа в зависимости от характера распределения нейропатической боли у пациентов с НТВ: дистальный (6,1%) и проксимальный (11%). При первом нейропатическая боль прогрессировала по «восходящему типу» со стоп, распределение чувствительных нарушений было симметричным и соответствовало классическому варианту «носки и перчатки». В зарубежной литературе такой вариант НТВ носит название *length-dependent small-fiber neuropathy*, или *длиназависимой НТВ*. При втором распределение сенсорных симптомов и жалоб было асимметричным мозаичным с вовлечением рук, лица, туловища, у трех пациентов — всего тела, не зависело от протяженности, поэтому в англоязычной литературе этот вариант получил название: *non-length-dependent small-fiber neuropathy*. Следует отметить, что при различных заболеваниях чаще встречается дистальный тип возникновения чувствительных расстройств, однако при СКВ А. Oomatia и соавт. выявили большую распространенность проксимального распределения нарушений в сенсорной сфере [48]. Ревматологам и врачам других специальностей, принимающим участие в курации больных СКВ, следует помнить о НТВ с целью своевременного консультирования этой категории пациентов неврологом, поскольку необычный характер жалоб (например, синдром «горящего рта», жгучая локализованная боль в области туловища) может ошибочно расцениваться как функциональное расстройство. Диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на НТВ должен включать в себя выполнение электронейромиографии для исключения изменений со стороны крупных

волокон периферических нервов. В ряде случаев для дифференциального диагноза с паранеопластическими и воспалительными процессами может возникнуть необходимость в исследовании ликвора, по показаниям используют различные методы лучевой диагностики. «Золотым стандартом» для верификации НТВ считается биопсия кожи с последующим иммуногистохимическим анализом и оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон [47]. Кроме того, возможно выполнение количественного сенсорного тестирования, количественного тестирования судомоторного аксон-рефлекса. К неинвазивным методам определения НТВ относятся конфокальную микроскопию роговицы, при которой подсчитывается количество волокон малого диаметра в роговице [12]. Медикаментозное лечение должно быть направлено на купирование нейропатической боли, в резистентных к терапии случаях возможно использование иммунодепрессантов [12, 43, 48], применение иммуноглобулинов класса G [18, 43].

Миастения является тяжелым аутоиммунным заболеванием, клинически проявляющимся патологической мышечной утомляемостью и слабостью. Первые упоминания сочетания двух аутоиммунных заболеваний (СКВ и миастении) относятся к 1954 году. К настоящему времени, согласно анализу научных публикаций, описано примерно 180 случаев ассоциации СКВ с миастенией гравис, большая часть которых представлена в странах Европы [37]. По данным литературы, распространенность миастении гравис при СКВ находится в пределах 1,3–1,9% [11, 27, 34]. Происхождение нескольких аутоиммунных заболеваний у одного человека, по-видимому, можно объяснить генетической предрасположенностью к развитию иммуноопосредованных процессов, однако этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения. Так, в недавнем метаанализе Y. Chen и соавт. приводят сведения об ассоциации аллеля HLA-DRB1*1602 с различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе СКВ (OR 1,63; 95% ДИ 1,18–2,25) и миастенией гравис (OR 2,60; 95% ДИ 1,45–4,54) [14]. В лечении используется сочетание компенсирующей, патогенетической терапии, по показаниям применяются методы экстракорпоральной иммунокоррекции. Поскольку в ретроспективном исследовании M. Jallouli и соавт. обнаружили у пациентов с миастенией гравис и СКВ довольно высокую частоту встречаемости аФЛ (антитела к кардиолипину — в 59% случаев, волчаночный антикоагулянт — в 41%), АФС (в 29,4% случаев), авторы предложили в случае выявления факторов

риска тромбоза рассмотреть возможность соответствующей лекарственной коррекции [34]. Известно, что одним из нежелательных явлений препарата гидроксихлорохина, назначаемого при СКВ, является миопатический синдром [38]. Кроме того, вероятно, он может приводить к нарушениям нервно-мышечной проводимости [37]. Остается нерешенным вопрос о влиянии гидроксихлорохина на течение миастении у пациентов с СКВ, поскольку проведенные исследования ограничивались небольшой выборкой пациентов и не продемонстрировали существенного влияния на клиническую картину заболевания [34, 37]. В связи с недостатком сведений по безопасности можно рекомендовать специалистам тщательно и регулярно контролировать состояние больных.

Несмотря на то что плексопатия включена в критерии ACR, она выявляется редко, примерно в 1,2% случаев [27]. Однако в крупномасштабных исследованиях W. Xianbin и соавт. [68], P. Toledano и соавт. [60], S. Fargetti и соавт. [19] случаев плексопатии зарегистрировано не было, поэтому подтверждение ее взаимосвязи с СКВ требует дальнейшего изучения [11, 20].

Следует отметить, что при поражении периферических нервов необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с целью исключения альтернативных причин. Так, B. Florica и соавт. в 39,6% случаев, а A. Oomatia и соавт. в 33,3% случаев регистрировали невропатии, не относящиеся к СКВ: лекарственно-индуцированные, алкогольные, диабетические, возникшие на фоне гипотиреоза, парапротеинемические, инфекционные и др. [20, 44, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует заметить, что в последние годы растет интерес среди ученых к психоневрологическим проявлениям системной красной волчанки, однако поражения периферической нервной системы остаются наименее изученными, хотя встречаются гораздо чаще, чем можно было предполагать ранее. Точные механизмы возникновения периферических невропатий до конца неизвестны. Как показал анализ научных публикаций, среди них невозможно выделить только один иммунологический дефект. Скорее всего, это комплекс взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга иммуноопосредованных генетически детерминированных процессов. В этой связи сохраняется необходимость в проведении исследований (в том числе молекулярно-генетических, поиск биомаркеров,

которые были бы информативны в определении повреждения периферических нервных волокон), направленных на усовершенствование методов ранней диагностики неврологических проявлений системной красной волчанки и ее осложнений. Помимо нарушений иммунорегуляции причиной появления патологических изменений со стороны периферической нервной системы могут быть коморбидные состояния и нежелательные явления вследствие приема иммуносупрессивной терапии, что необходимо помнить врачам, курирующим этих пациентов. Клинические фенотипы периферических невропатий при системной красной волчанке отличаются гетерогенностью, могут оставаться нераспознанными или получать неверную трактовку, поэтому для постановки окончательного диагноза требуются междисциплинарный и персонализированный подходы. Особенное внимание следует уделять контролю состояния ПНС у пациентов с высокой активностью заболевания, имеющих заболевания ЦНС, в случаях длительного приема иммунодепрессантов. При возникновении у пациентов с системной красной волчанкой жалоб на нейропатическую боль, верификации при осмотре атипичных сенсорных расстройств, отсутствие патологических изменений по данным рутинной электронейромиографии нужно включать в дифференциальный диагноз невропатию тонких волокон. Своевременная ранняя диагностика периферических невропатий, адекватно назначенное лечение будут определять прогноз и способствовать улучшению качества жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
2. Кучинская Е.М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании. Педиатр. 2017; 8(5): 35–43. DOI: 10.17816/PED8535-43.
3. Хакбердиева М.С. Современные взгляды на классификацию, патогенез и лечение системной красной волчанки. Russian Biomedical Research. 2019; 4(1): 20–30.
4. Abraham H., Kuzhiveli J., Rizvi S.W. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). Am. J. Case Rep. 2017; 18: 980–3. DOI:10.12659/ajcr.903541.
5. Ainiala H., Hietaharju A., Loukkola J. et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. Arthritis Rheum. 2001; 45(5): 419–23. DOI: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::aid-art360>3.0.co;2-x.
6. Aït Benhaddou E., Birouk N., El Alaoui-Faris M. et al. Acute Guillain-Barré-like polyradiculoneuritis revealing acute systemic lupus erythematosus: two case studies and review of the literature. Rev. Neurol. Paris. 2003; 159 (3): 300–6.
7. Al Kindi M.A., Colella A.D., Beroukas D. et al. Lupus anti-ribosomal P autoantibody proteomes express convergent biclonal signatures. Clin. Exp. Immunol. 2016; 184 (1): 29–35. DOI: 10.1111/cei.12750.
8. Almokadem H.A., Nada D.W., Abdel Noor R.A. et al. Clinical and electrophysiological assessment of cranial and peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus patients: relation to disease activity. The Egyptian Rheumatologist. 2021; 43 (4): 299–303. DOI: 10.1016/j.ejr.2021.01.005.
9. Aringer M., Petri M. New classification criteria for SLE. Curr. Opin. Rheumatol. 2020; 32(6): 590–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000740.
10. Bărbulescu A.L., Sandu R.E., Vreju A.F. et al. Neuroinflammation in systemic lupus erythematosus — a review. Rom. J. Morphol. Embryol. 2019; 60 (3):781–6.
11. Bortoluzzi A., Piga M., Silvagni E. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. Lupus. 2019; 28 (4): 465–74. DOI: 10.1177/0961203319828499.

12. Bortoluzzi A., Silvagni E., Furini F. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37(1): 146–55.
13. Chamberlain J.L., Pittock S.J., Oprescu A.M. et al. Peripherin-IgG association with neurologic and endocrine autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2010; 34(4): 469–77. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.004.
14. Chen Y., Li S., Huang R. et al. Comprehensive meta-analysis reveals an association of the HLA-DRB1*1602 allele with autoimmune diseases mediated predominantly by autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102532. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102532.
15. Crespo Cuevas A.M., Hervás García J.V., Abaira Del Fresno L. et al. Cranial mononeuritis multiplex as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: A diagnostic challenge. *Neurologia (Engl. Ed).* 2018; 33 (2): 135–7. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.01.003.
16. Dabby R., Weimer L.H., Hays A.P. et al. Antisulfatide antibodies in neuropathy: clinical and electrophysiologic correlates. *Neurology.* 2000; 54(7): 1448–52. DOI: 10.1212/wnl.54.7.1448.
17. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin. Exp. Med.* 2018; 18 (2):135–49. DOI: 10.1007/s10238-017-04799.
18. de Greef B.T.A., Geerts M., Hoeijmakers J.G.J. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 330. DOI: 10.1186/s13063-016-1450-x.
19. Fargetti S., Ugolini-Lopes M.R., Pasoto S.G. et al. Short- and long-term outcome of systemic lupus erythematosus peripheral neuropathy: bimodal pattern of onset and treatment response. *J. Clin. Rheumatol.* 2021; 27(6S): S212–6. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001201.
20. Florica B., Aghdassi E., Su J. et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 41 (2): 203–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.001.
21. Fortuna G., Brennan M.T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent. Clin. North Am.* 2013; 57(4): 631–55. DOI: 10.1016/j.cden.2013.06.003.
22. Gaber W., Ezzat Y., El Fayoumy N.M. et al. Detection of asymptomatic cranial neuropathies in patients with systemic lupus erythematosus and their relation to antiribosomal P antibody levels and disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2014; 33 (10): 1459–66. DOI: 10.1007/s10067-014-2679-y.
23. Gaburo N., de Carvalho J.F., Timo-Iaria C. et al. Electrophysiological dysfunction induced by anti-ribosomal P protein antibodies injection into the lateral ventricle of the rat brain. *Lupus.* 2017; 26 (5): 463–9. DOI: 10.1177/0961203316666185.
24. Gao Z., Li X., Peng T. et al. Systemic lupus erythematosus with Guillain-Barre syndrome: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (25): e11160. DOI: 10.1097/MD.00000000000011160.
25. Göransson L.G., Tjensvoll A.B., Herigstad A. et al. Small-diameter nerve fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (3): 401. DOI: 10.1001/archneur.63.3.401
26. Gorson K.C., Herrmann D.N., Thiagarajan R. et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79 (2): 163–9. DOI: 10.1136/jnnp.2007.128801.
27. Hanly J.G., Li Q., Su L. et al. Peripheral nervous system disease in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 67–77. DOI: 10.1002/art.41070.
28. Hanly J.G., McCurdy G., Fougere L. et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J. Rheumatol.* 2004; 31(11): 2156–62.
29. Hirabayashi Y., Saito S., Takeshita M.W. et al. Mononeuritis multiplex, protein-losing gastroenteropathy, and choroidopathy seen together in a case of systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 2003; 13 (3): 265–9. DOI: 10.3109/s10165-003-0234-9.
30. Hirohata S., Sakuma Y., Matsueda Y. et al. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (6): 1003–7.
31. Ho R.C., Thiaghu C., Ong H. et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews.* 2016; 15 (2): 124–38. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.10.003.
32. Hoitsma E., Reulen J.P.H., de Baets M. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J. Neurol. Sci.* 2004; 227 (1): 119–30. DOI: 10.1016/j.jns.2004.08.012.
33. Hsu T.Y., Wang S.H., Kuo C.F. et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy as the initial presentation of lupus. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27(7): 900. e3–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.11.006.
34. Jallouli M., Saadoun D., Eymard B. et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J. Neurol.* 2012; 259(7): 1290–7. DOI: 10.1007/s00415-011-6335-z.
35. Jasmin R., Sockalingam S., Ramanaidu L.P. et al. Clinical and electrophysiological characteristics of symmetric polyneuropathy in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2015; 24 (3): 248–55. DOI: 10.1177/0961203314552115.
36. Javadi Parvaneh V., Jari M., Qhasemi S. et al. Guillain-Barre syndrome as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus: a case report. *Open. Access. Rheumatol.* 2019; 11: 97–101. DOI: 10.2147/OARRR.S204109.
37. Jiménez-Alonso J., Navarrete-Navarrete N., Jiménez-Jáimez E. et al. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: presentation of 5 cases and PubMed review. *Neurologia (Engl. Ed).* 2021; 36 (7): 556–7. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.08.017.

38. Kwon J.B., Kleiner A., Ishida K. et al. Hydroxychloroquine-induced myopathy. *J. Clin. Rheumatol.* 2010; 16 (1): 28–31. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181c47ec8.
39. Labrador-Horrillo M., Martinez-Valle F., Gallardo E. et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and neurological manifestations. *Lupus.* 2012; 21(6): 611–5. DOI: 10.1177/0961203312436856.
40. Lauvsnes M.B., Tjensvoll A.B., Maroni S.S. et al. The blood-brain barrier, TWEAK, and neuropsychiatric involvement in human systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 2018; 27 (13): 2101–11. DOI: 10.1177/0961203318804895.
41. Lindenlaub T., Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol.* 2003; 105(6): 593–602. DOI: 10.1007/s00401-003-0689-y.
42. Martinez-Taboada V.M., Alonso R.B., Armona J. et al. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 1996; 5 (1): 74–6. DOI: 10.1177/096120339600500114.
43. Modoni A., Mirabella M., Madia F. et al. Chronic autoimmune autonomic neuropathy responsive to immunosuppressive therapy. *Neurology.* 2007; 68(2): 161–2. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251194.82212.75.
44. Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2001; 28(4): 766–71.
45. Nadri Q., Althaf M. M. Guillian-Barre syndrome as the initial presentation of systemic lupus erythematosus-case report and review of literature. *Ann. Saudi. Med.* 2015; 35 (3): 263–5. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.263.
46. Noris-García E., Arce S., Nardin P. et al. Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018; 27 (13): 2041–9. DOI: 10.1177/0961203318804899.
47. Omdal R., Mellgren S.I., Gøransson L. et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: A controlled study: Neuropathy in SLE. *Arthritis & Rheumatism.* 2002; 46 (5): 1228–32. DOI: 10.1002/art.10303.
48. Oomatia A., Fang H., Petri M. et al. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period: peripheral neuropathies in SLE. *Arthritis & Rheumatology.* 2014; 66(4): 1000–9. DOI: 10.1002/art.38302.
49. Peñaranda-Parada E., Quintana G., Yunis J.J. et al. Clinical, serologic, and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population. *Lupus.* 2015; 24(12):1293–9. DOI: 10.1177/0961203315588576.
50. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
51. Pons-Estel G.J., Ugarte-Gil M.F., Alarcón G.S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13(8): 799–814. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1327352.
52. Rees F., Doherty M., Grainge M.J. et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(11): 1945–61. DOI: 10.1093/rheumatology/keu260.
53. Rivière E., Cohen Aubart F., Maisonobe T. et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *J. Neurol.* 2017; 264 (6): 1218–26. DOI: 10.1007/s00415-017-8519-7.
54. Saigal R., Bhargav R., Goyal L. et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and electrophysiological properties and their association with disease activity parameters. *J. Assoc. Physicians India.* 2015; 63 (12): 15–9.
55. Saleh Z., Menassa J., Abbas O. et al. Cranial nerve VI palsy as a rare initial presentation of systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Lupus.* 2010; 19 (2): 201–5. DOI: 10.1177/0961203309345722.
56. Schenatto C.B., Xavier R.M., Bredemeier M. et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(6): 829–31. DOI: 10.1136/ard.2005.048330.
57. Shaban A., Leira E.C. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19(12): 97. DOI: 10.1007/s11910-019-1012-1.
58. Suri D., Abujam B., Gupta A. et al. Optic nerve involvement in childhood onset systemic lupus erythematosus: Three cases and a review of the literature. *Lupus.* 2016; 25 (1): 93–6. DOI: 10.1177/0961203315603142.
59. Teoh S.C., Yap E.Y., Au Eong K.G. Neuro-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus in Asian patients. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 29(4): 213–6. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.00424.x.
60. Toledano P., Orueta R., Rodríguez-Pintó I. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmunity Reviews.* 2017; 16 (7): 750–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.011.
61. Ubogu E.E., Zaidat O.O., Suarez J.I. Acute motor-sensory axonal neuropathy associated with active systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J. Clin. Rheumatol.* 2001; 7(5): 326–31. DOI: 10.1097/00124743-200110000-00014.
62. Uçeyler N., Kafke W., Riediger N. et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology.* 2010; 74(22): 1806–13. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f7b3.
63. Unterman A., Nolte J.E.S., Boaz M. et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis.

- Semin. Arthritis Rheum. 2011; 41(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
64. Vina E.R., Fang A.J., Wallace D.J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005; 35 (3): 175–84. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.008.
 65. Weber F., Rüdel R., Aulkemeyer P. et al. Anti-GM1 antibodies can block neuronal voltage-gated sodium channels. *Muscle Nerve.* 2000; 23(9): 1414–20. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1414::aid-mus13>3.0.co;2-0.
 66. West S.G., Emlen W., Wener M.H. et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am. J. Med.* 1995; 99 (2): 153–63. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80135-1.
 67. Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain.* 2002; 125 (Pt 12): 2591–2625. DOI: 10.1093/brain/awf272.
 68. Xianbin W., Mingyu W., Dong X. et al. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine.* 2015; 94(11): e 625. DOI: 10.1097/MD.0000000000000625.
 69. Zhang N., Cao J., Zhao M. et al. The introspection on the diagnosis and treatment process of a case of Guillain-Barré syndrome (GBS) attributed to systemic lupus erythematosus (SLE): A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (49): e9037. DOI: 10.1097/MD.00000000000009037.
 70. Zucchi D., Elefante E., Calabresi E. et al. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37(5): 715–22.
 - Arthritis Rheum. 2001; 45(5): 419–23. DOI: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::aid-art360>3.0.co;2-x.
 6. Aït Benhaddou E., Birouk N., El Alaoui-Faris M. et al. Acute Guillain-Barré-like polyradiculoneuritis revealing acute systemic lupus erythematosus: two case studies and review of the literature. *Rev. Neurol. Paris.* 2003; 159 (3): 300–6.
 7. Al Kindi M.A., Colella A.D., Beroukas D. et al. Lupus anti-ribosomal P autoantibody proteomes express convergent biclonal signatures. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 184 (1): 29–35. DOI: 10.1111/cei.12750.
 8. Almokadem H.A., Nada D.W., Abdel Noor R.A. et al. Clinical and electrophysiological assessment of cranial and peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus patients: relation to disease activity. *The Egyptian Rheumatologist.* 2021; 43 (4): 299–303. DOI: 10.1016/j.ejr.2021.01.005.
 9. Aringer M., Petri M. New classification criteria for SLE. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020; 32(6): 590–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000740.
 10. Bărbulescu A.L., Sandu R.E., Vreju A.F. et al. Neuroinflammation in systemic lupus erythematosus — a review. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2019; 60 (3): 781–6.
 11. Bortoluzzi A., Piga M., Silvagni E. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus.* 2019; 28 (4): 465–74. DOI: 10.1177/0961203319828499.
 12. Bortoluzzi A., Silvagni E., Furini F. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37(1): 146–55.
 13. Chamberlain J.L., Pittcock S.J., Oprescu A.M. et al. Peripherin-IgG association with neurologic and endocrine autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2010; 34(4): 469–77. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.004.
 14. Chen Y., Li S., Huang R. et al. Comprehensive meta-analysis reveals an association of the HLA-DRB1*1602 allele with autoimmune diseases mediated predominantly by autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102532. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102532.
 15. Crespo Cuevas A.M., Hervás García J.V., Abaira Del Fresno L. et al. Cranial mononeuritis multiplex as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: A diagnostic challenge. *Neurologia (Engl. Ed).* 2018; 33 (2): 135–7. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.01.003.
 16. Dabby R., Weimer L.H., Hays A.P. et al. Antisulfatide antibodies in neuropathy: clinical and electrophysiologic correlates. *Neurology.* 2000; 54(7): 1448–52. DOI: 10.1212/wnl.54.7.1448
 17. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin. Exp. Med.* 2018; 18 (2): 135–49. DOI: 10.1007/s10238-017-04799.
 18. de Greef B.T.A., Geerts M., Hoeijmakers J.G.J. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016; 17 (1): 330. DOI: 10.1186/s13063-016-1450-x.

REFERENCES

1. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N. i dr. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Handbook of laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ.; 2003. (in Russian).
2. Kuchinskaya E.M., Chasnyk V.G., Kostik M.M. *Sistemnaya krasnaya volchanka u detej: primeneniye formalizovannykh metodov opisaniya tekhniki i iskhoda zabolevaniya v retrospektivnom issledovanii* [Systemic lupus erythematosus in children: application of formalized methods for describing the course and outcome of the disease in a retrospective study]. *Pediatr.* 2017; 8(5): 35–43. DOI: 10.17816/PED8535-43. (in Russian).
3. Hakberdieva M.S. *Sovremennye vzglyady na klassifikatsiyu, patogenezu i lecheniye sistemnoy krasnoj volchanki* [Modern views on the classification, pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus]. *Russian Biomedical Research.* 2019; 4(1): 20–30. (in Russian).
4. Abraham H., Kuzhiveli J., Rizvi S.W. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). *Am. J. Case Rep.* 2017; 18: 980–3. DOI: 10.12659/ajcr.903541.
5. Ainiala H., Hietaharju A., Loukkola J. et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation.

19. Fargetti S., Ugolini-Lopes M.R., Pasoto S.G. et al. Short- and long-term outcome of systemic lupus erythematosus peripheral neuropathy: bimodal pattern of onset and treatment response. *J. Clin. Rheumatol.* 2021; 27(6S): S212–6. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001201.
20. Florica B., Aghdassi E., Su J. et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 41 (2): 203–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.001.
21. Fortuna G., Brennan M.T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent. Clin. North Am.* 2013; 57(4): 631–55. DOI: 10.1016/j.cden.2013.06.003.
22. Gaber W., Ezzat Y., El Fayoumy N.M. et al. Detection of asymptomatic cranial neuropathies in patients with systemic lupus erythematosus and their relation to antiribosomal P antibody levels and disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2014; 33 (10): 1459–66. DOI: 10.1007/s10067-014-2679-y.
23. Gaburo N., de Carvalho J.F., Timo-Iaria C. et al. Electrophysiological dysfunction induced by anti-ribosomal P protein antibodies injection into the lateral ventricle of the rat brain. *Lupus.* 2017; 26 (5): 463–9. DOI: 10.1177/0961203316666185.
24. Gao Z., Li X., Peng T. et al. Systemic lupus erythematosus with Guillain-Barre syndrome: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (25): e11160. DOI: 10.1097/MD.00000000000011160.
25. Gøransson L.G., Tjensvoll A.B., Herigstad A. et al. Small-diameter nerve fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (3): 401. DOI: 10.1001/archneur.63.3.401
26. Gorson K.C., Herrmann D.N., Thiagarajan R. et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79 (2): 163–9. DOI: 10.1136/jnnp.2007.128801.
27. Hanly J.G., Li Q., Su L. et al. Peripheral nervous system disease in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 67–77. DOI: 10.1002/art.41070.
28. Hanly J.G., McCurdy G., Fougere L. et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J. Rheumatol.* 2004; 31(11): 2156–62.
29. Hirabayashi Y., Saito S., Takeshita M.W. et al. Mononeuritis multiplex, protein-losing gastroenteropathy, and choroidopathy seen together in a case of systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 2003; 13 (3): 265–9. DOI: 10.3109/s10165-003-0234-9.
30. Hirohata S., Sakuma Y., Matsueda Y. et al. Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (6): 1003–7.
31. Ho R.C., Thiaghu C., Ong H. et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews.* 2016; 15 (2): 124–38. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.10.003.
32. Hoitsma E., Reulen J.P.H., de Baets M. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J. Neurol. Sci.* 2004; 227 (1): 119–30. DOI: 10.1016/j.jns.2004.08.012.
33. Hsu T.Y., Wang S.H., Kuo C.F. et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy as the initial presentation of lupus. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27(7): 900. e3–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.11.006.
34. Jallouli M., Saadoun D., Eymard B. et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J. Neurol.* 2012; 259(7): 1290–7. DOI: 10.1007/s00415-011-6335-z.
35. Jasmin R., Sockalingam S., Ramanaidu L.P. et al. Clinical and electrophysiological characteristics of symmetric polyneuropathy in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2015; 24 (3): 248–55. DOI: 10.1177/0961203314552115.
36. Javadi Parvaneh V., Jari M., Qhasemi S. et al. Guillain-Barre syndrome as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus: a case report. *Open. Access. Rheumatol.* 2019; 11: 97–101. DOI: 10.2147/OARRR.S204109.
37. Jiménez-Alonso J., Navarrete-Navarrete N., Jiménez-Jáimez E. et al. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: presentation of 5 cases and PubMed review. *Neurologia (Engl. Ed).* 2021; 36 (7): 556–7. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.08.017.
38. Kwon J.B., Kleiner A., Ishida K. et al. Hydroxychloroquine-induced myopathy. *J. Clin. Rheumatol.* 2010; 16 (1): 28–31. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181c47ec8.
39. Labrador-Horrillo M., Martinez-Valle F., Gallardo E. et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and neurological manifestations. *Lupus.* 2012; 21(6): 611–5. DOI: 10.1177/0961203312436856.
40. Lauvsnes M.B., Tjensvoll A.B., Maroni S.S. et al. The blood-brain barrier, TWEAK, and neuropsychiatric involvement in human systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 2018; 27 (13): 2101–11. DOI: 10.1177/0961203318804895.
41. Lindenlaub T., Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol.* 2003; 105(6): 593–602. DOI: 10.1007/s00401-003-0689-y.
42. Martinez-Taboada V.M., Alonso R.B., Armona J. et al. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 1996; 5 (1): 74–6. DOI: 10.1177/096120339600500114.
43. Modoni A., Mirabella M., Madia F. et al. Chronic autoimmune autonomic neuropathy responsive to immunosuppressive therapy. *Neurology.* 2007; 68(2): 161–2. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251194.82212.75.
44. Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2001; 28(4): 766–71.
45. Nadri Q., Althaf M. M. Guillain-Barre syndrome as the initial presentation of systemic lupus erythematosus-case report

- and review of literature. *Ann. Saudi. Med.* 2015; 35 (3): 263–5. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.263.
46. Noris-García E., Arce S., Nardin P. et al. Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018; 27 (13): 2041–9. DOI: 10.1177/0961203318804899.
 47. Omdal R., Mellgren S.I., Gøransson L. et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: A controlled study: Neuropathy in SLE. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46 (5): 1228–32. DOI: 10.1002/art.10303.
 48. Oomatia A., Fang H., Petri M. et al. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period: peripheral neuropathies in SLE. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66(4): 1000–9. DOI: 10.1002/art.38302.
 49. Peñaranda-Parada E., Quintana G., Yunis J.J. et al. Clinical, serologic, and immunogenetic characterization (HLA-DRB1) of late-onset lupus erythematosus in a Colombian population. *Lupus*. 2015; 24(12):1293–9. DOI: 10.1177/0961203315588576.
 50. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473.
 51. Pons-Estel G.J., Ugarte-Gil M.F., Alarcón G.S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13(8): 799–814. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1327352.
 52. Rees F., Doherty M., Grainge M.J. et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(11): 1945–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
 53. Rivière E., Cohen Aubart F., Maisonnobe T. et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *J. Neurol.* 2017; 264 (6): 1218–26. DOI: 10.1007/s00415-017-8519-7.
 54. Saigal R., Bhargav R., Goyal L. et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and electrophysiological properties and their association with disease activity parameters. *J. Assoc. Physicians India*. 2015; 63 (12): 15–9.
 55. Saleh Z., Menassa J., Abbas O. et al. Cranial nerve VI palsy as a rare initial presentation of systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Lupus*. 2010; 19 (2): 201–5. DOI: 10.1177/0961203309345722.
 56. Schenatto C.B., Xavier R.M., Bredemeier M. et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(6): 829–31. DOI: 10.1136/ard.2005.048330.
 57. Shaban A., Leira E.C. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; 19(12): 97. DOI: 10.1007/s11910-019-1012-1.
 58. Suri D., Abujam B., Gupta A. et al. Optic nerve involvement in childhood onset systemic lupus erythematosus: Three cases and a review of the literature. *Lupus*. 2016; 25 (1): 93–6. DOI: 10.1177/0961203315603142.
 59. Teoh S.C., Yap E.Y., Au Eong K.G. Neuro-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus in Asian patients. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 29(4): 213–6. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.00424.x.
 60. Toledano P., Orueta R., Rodríguez-Pintó I. et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16 (7): 750–5. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.011.
 61. Ubogu E.E., Zaidat O.O., Suarez J.I. Acute motor-sensory axonal neuropathy associated with active systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J. Clin. Rheumatol.* 2001; 7(5): 326–31. DOI: 10.1097/00124743-200110000-00014.
 62. Uçeyler N., Kafke W., Riediger N. et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology*. 2010; 74(22): 1806–13. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f7b3.
 63. Unterman A., Nolte J.E.S., Boaz M. et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2011; 41(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
 64. Vina E.R., Fang A.J., Wallace D.J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin. Arthritis Rheum*. 2005; 35 (3): 175–84. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.008.
 65. Weber F., Rüdel R., Aulkemeyer P. et al. Anti-GM1 antibodies can block neuronal voltage-gated sodium channels. *Muscle Nerve*. 2000; 23(9): 1414–20. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1414::aid-mus13>3.0.co;2-0.
 66. West S.G., Emlen W., Wener M.H. et al. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am. J. Med.* 1995; 99 (2): 153–63. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80135-1.
 67. Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 2002; 125 (Pt 12): 2591–2625. DOI: 10.1093/brain/awf272.
 68. Xianbin W., Mingyu W., Dong X. et al. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine*. 2015; 94(11): e 625. DOI: 10.1097/MD.0000000000000625.
 69. Zhang N., Cao J., Zhao M. et al. The introspection on the diagnosis and treatment process of a case of Guillain-Barré syndrome (GBS) attributed to systemic lupus erythematosus (SLE): A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (49): e 9037. DOI: 10.1097/MD.00000000000009037.
 70. Zucchi D., Elefante E., Calabresi E. et al. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37(5): 715–22.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16*

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес annashapovalova@yandex.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его

информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Темкин Я. С., Лихачев А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka)

Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения

значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

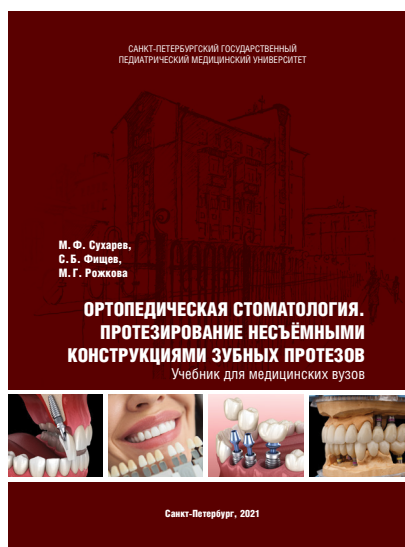
АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

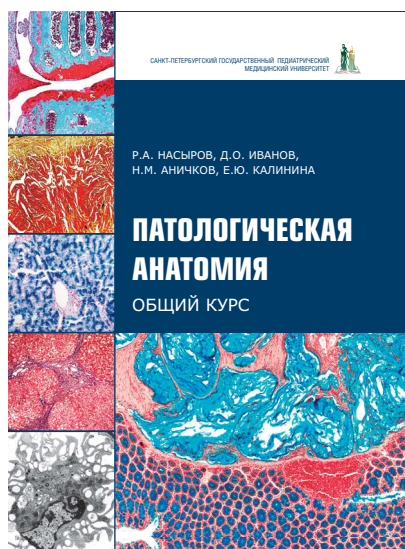
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



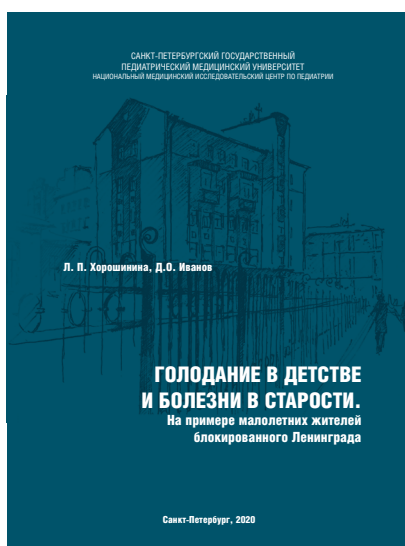
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

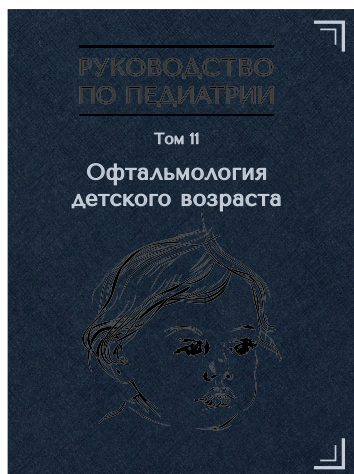
Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

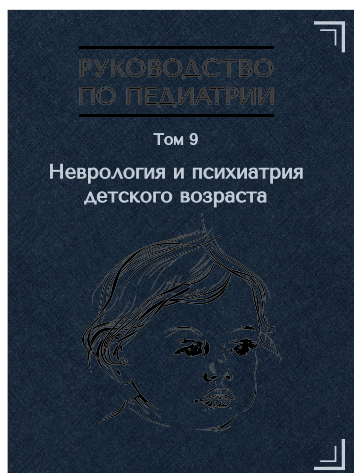
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
