

ISSN 2713-1912  
EISSN 2713-1920

# UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК  
Т2, №3, 2020

2020  
VOLUME 2  
N 3

# UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2020, Volume 2, N 3

Scientific and practical journal

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

### Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец (СПб)**

Академик РАН, д.м.н., профессор

**А.В. Шабров (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**М.М. Галагудза (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**С.В. Орлов (СПб)**

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

**А.Н. Суворов (СПб)**

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов (СПб)**

Д.м.н. **Володина И.В. (СПб)**

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин (СПб)**

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов (СПб)**

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева (СПб)**

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова (Курск)**

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный (СПб)**

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова (СПб)**

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская (Москва)**

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский (СПб)**

Д.м.н., профессор **Ю.Р. Ковалев (СПб)**

## EDITORIAL BOARD

### Head Editor

**Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD**

### Deputy chief editor

**V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)**

**A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)**

**M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia**

**S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia**

**A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia**

**A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**I.V. Volodina, MD, PhD (St. Petersburg)**

**D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)**

**S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)**

**M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)**

**S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)**

**E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**Y.R. Kovalev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)**

**Рецензируемый научно-практический журнал University therapeutic journal (Университетский терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912**

**eISSN 2713-1920**

**Ежеквартальное издание**

**Учредители:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

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 № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

**Проект-макет:** Титова Л. А.

**Распространяется по подписке.**

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

**Издатель, учредитель:**

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

**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: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru)

**Статьи просьба направлять по адресу:** [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru)

**Address for correspondence:**

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 427. Подписано в печать 11.11.2020.

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.**

- Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)  
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко** (Ростов-на-Дону)  
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)  
 Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)  
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)  
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)  
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)  
 Д.м.н., профессор **Г.А. Сулова** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)  
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)  
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)  
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)  
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)  
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйберман** (Саратов)  
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)  
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)  
 PhD **M. Arumugam** (Дания)  
 PhD **M. Baldassare** (Италия)  
 PhD **M. Leja** (Латвия)  
 Prof., **MD Y. Niv** (Израиль)  
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)  
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)  
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)  
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)  
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)  
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)  
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)  
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)  
 К.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)
- A.M. Korolyuk**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**N.Y. Kokhanenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Lysenko**, Prof., Dr. of biol. science, PhD (Rostov-on-Don)  
**V.N. Marchenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**S.N. Mekhtiev**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.N. Mineev**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**I.B. Mikhailov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.S. Myakotnykh**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.P. Novikova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.G. Obrezan**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**Y.A. Orlova**, MD, PhD (Moscow)  
**M.A. Osadchuk**, Prof., MD, PhD (Moscow)  
**M.F. Osipenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**O.A. Osipova**, Prof., MD, PhD (Belgorod)  
**V.D. Pasechnikov**, Prof., MD, PhD (Stavropol)  
**S.V. Petrov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.O. Pozdnyak**, Prof., MD, PhD (Kazan)  
**M.O. Revnova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**R.G. Sayfutdinov**, Prof., MD, PhD (Kazan)  
**A.A. Samsonov**, MD, PhD (Moscow)  
**N.N. Smirnova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**L.N. Sorokina**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**R.I. Stryuk**, Prof., MD, PhD (Moscow)  
**G.A. Suslova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Tkachev**, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)  
**V.I. Trofimov**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**V.V. Tyrenko**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**I.E. Khoroshilov**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**L.P. Khoroshinina**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**N.L. Shaporova**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**M.A. Shevyakov**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**K.A. Shemerovskiy**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.N. Shishkin**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**Y.V. Shubik**, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
**O.B. Shchukina**, MD, PhD (St. Petersburg)  
**A.S. Eyberman**, Prof., MD, PhD (Saratov)  
**R.R. Bektaeva**, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)  
**S.I. Pimanov**, MD, PhD (Belarus)  
**M. Arumugam**, PhD (Denmark)  
**M. Baldassare**, PhD (Italy)  
**M. Leja**, PhD (Latvia)  
**Y. Niv**, Prof., MD (Israel)  
**A. Lawson**, Prof., MD, PhD (Sweden)  
**N.V. Baryshnikova**, PhD (St. Petersburg)  
**A.V. Vovk**, PhD (St. Petersburg)  
**A.S. Galenko**, PhD (St. Petersburg)  
**D.V. Zakharov**, PhD (St. Petersburg)  
**D.D. Zotov**, PhD (St. Petersburg)  
**S.V. Ivanov**, PhD (St. Petersburg)  
**V.A. Isakov**, PhD (St. Petersburg)  
**Y.A. Fominikh**, PhD (St. Petersburg)

# CONTENT

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*О.А. Осипова, Е.В. Гостева,  
В.Н. Федорец,  
Л.В. Васильева,  
Н.А. Коренькова*

Роль физических упражнений  
в механизмах прогрессирования  
хронической сердечной недостаточности  
у больных ишемической болезнью  
сердца пожилого возраста ..... 6

## EDITORIAL

*O.A. Osipova, E.V. Gosteva,  
V.N. Fedorets,  
L.V. Vasilieva,  
N.A. Koren'kova*

The role of physical exercise  
in the mechanisms of progression  
of chronic heart failure in elderly  
patients with coronary heart  
disease ..... 6

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Т.В. Найден,  
С.Ю. Бартош-Зеленая,  
Н.Н. Ковалева*

Современные возможности эхокардиографии  
в диагностике кардиотоксического влияния  
химиотерапии ..... 12

*Е.В. Тимофеев*

Остеопения как проявление наследственных  
нарушений соединительной ткани ..... 22

*Т.А. Фомичева,  
А.Л. Балашов*

Дисплазия соединительной ткани ..... 30

*Е.Л. Струков,  
А.А. Похлебкина*

Сахарный диабет. Некоторые современные  
эпидемиологические, генетические и  
онтогенетические аспекты ..... 42

*М.М. Гурова,  
А.А. Ртищева*

Гомоцистеин — биологическая роль  
и клиническое значение. Педиатрические  
аспекты (обзор литературы) ..... 49

*А.Л. Балашов,  
А.Е. Блинов,  
Н.С. Шулгина*

Нейротрофический фактор мозга.  
Биологическая роль и клиническое  
значение ..... 55

## ORIGINAL PAPERS

*T.V. Nayden,  
S.Yu. Bartosh-Zelenaya,  
N.N. Kovaleva*

Modern possibilities of echocardiography  
in diagnostic of cardiotoxic effects  
of chemotherapy ..... 12

*E.V. Timofeev*

Osteopenia as a manifestation of hereditary  
disorders of connective tissue ..... 22

*T.A. Fomicheva,  
A.L. Balashov*

Connective tissue disorders ..... 30

*E.L. Strukov,  
A.A. Pokhlebkina*

Diabetes. Some modern  
epidemiological, genetic  
and ontogenetic aspects ..... 42

*M.M. Gurova,  
A.A. Rtishcheva*

Homocysteine — the biological role  
and clinical importance.  
Pediatric aspects (literature review) ..... 49

*A.L. Balashov,  
A.E. Blinov,  
N.S. Shulgina*

Brain-derived neurotrophic factor.  
Biological role and clinical  
significance ..... 55

*З.А. Арахова,  
М.С. Трухманов*

Состояние полости рта при заболеваниях  
желудочно-кишечного тракта у детей ..... 64

*Z.A. Arahova,  
M.S. Trukhmanov*

Oral status in gastrointestinal  
diseases in children ..... 64

---

## **ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов..... 76

---

## **INFORMATION**

Rules for authors ..... 76

УДК 616.12-005.4-008.46-036.12-07+616.126.3-053.8+796.015.1

### РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

© *Ольга Александровна Осипова*<sup>1</sup>, *Елена Владимировна Гостева*<sup>2</sup>,  
*Виктор Николаевич Федорец*<sup>3</sup>, *Людмила Валентиновна Васильева*<sup>2</sup>,  
*Наталья Анатольевна Коренькова*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
308015, г. Белгород, Победы ул., 85

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ,  
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., 10

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Ольга Александровна Осипова — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии. E-mail: osipova@bsu.edu.ru

**РЕЗЮМЕ.** Физическая реабилитация пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией оказывает положительное влияние на их физическую работоспособность и качество жизни. Цель исследования — оценка влияния тренировочной программы в условиях дневного стационара на содержание провоспалительных цитокинов и маркеров обмена коллагена у больных ХСН пожилого возраста. Проведено открытое рандомизированное исследование, включавшее 60 больных хронической сердечной недостаточностью пограничной (40–49%) фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза II функционального класса (по NYHA), средний возраст — 69,3±5,3 лет. У больных пожилого возраста, проходивших физические тренировки отмечено увеличение дистанции по тесту 6 минутной ходьбы ( $\Delta$  35%,  $p < 0,01$ ), снижение ЧСС в покое на 9% ( $p < 0,05$ ), отсутствие отрицательного влияния на систолическое и диастолическое АД ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой медикаментозной терапии. Нами установлено, что у больных ХСНпрФВ уровень ФНО- $\alpha$  был увеличен по сравнению с контрольной группой на 64% ( $p < 0,001$ ), матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) на 75% ( $p < 0,001$ ), ММП-9 на 59% ( $p < 0,001$ ), тканевого ингибитора (ТИМП-1) на 43% ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении у больных, занимавшихся физическими тренировками уровень ФНО- $\alpha$  снизился —  $\Delta$ 7%, ММП-1  $\Delta$ 11%, ММП-9  $\Delta$ 7%, ТИМП-1  $\Delta$ 12% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой только медикаментозного лечения. Физкультурно-оздоровительная программа в условиях дневного стационара улучшает состояние обмена коллагена и повышает функциональные возможности за счет снижения циркулирующих воспалительных факторов, которые могут спровоцировать основные сердечно-сосудистые события у пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность; пациенты пожилого возраста; пограничная фракция выброса; физические упражнения

## THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISE IN THE MECHANISMS OF PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

© Olga A. Osipova<sup>1</sup>, Elena V. Gosteva<sup>2</sup>, Victor N. Fedorets<sup>3</sup>, Lyudmila V. Vasilieva<sup>2</sup>, Nataiya A. Koren'kova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University. 308015, Belgorod, Pobedy str., 85

<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 39403610, Voronezh, Studencheskaya str., 10

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Olga A. Osipova — MD, Professor of the Department of hospital therapy. E-mail.: osipova@bsu.edu.ru

**SUMMARY:** Physical rehabilitation of elderly patients with chronic heart failure (HF) in combination with optimal drug therapy has a positive impact on their physical performance and quality of life. The aim of the study was to evaluate the effect of a training program in a day hospital on the content of Pro-inflammatory cytokines and markers of collagen metabolism in elderly patients with HF. We conducted an open randomized study that included 60 patients with HF middle range (40–49%) ejection fraction (HFmrEF) ischemic II functional class (NYHA), mean age 69.3±5.3 years. In elderly patients who underwent physical training, an increase in the distance according to the 6-minute walk test was observed ( $\Delta$  35%,  $p < 0.01$ ), a decrease in resting heart rate by 9% ( $p < 0.05$ ), and no negative effect on systolic and diastolic blood PRESSURE ( $p > 0.05$ ) compared to the group of drug therapy. We found that in patients with CHF, the level of TNF- $\alpha$  was increased compared to the control group by 64% ( $p < 0.001$ ), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) by 75% ( $p < 0.001$ ), MMP-9 by 59% ( $p < 0.001$ ), tissue inhibitor (TIMP-1) by 43% ( $p < 0.001$ ). In an inter-group comparison, the level of TNF- $\alpha$  decreased in patients who were engaged in physical training —  $\Delta$ 7%, MMP-1  $\Delta$ 11%, MMP-9  $\Delta$ 7%, TIMP-1  $\Delta$ 12% ( $p < 0.05$ ) compared with the group of only drug treatment. A physical fitness program in a day hospital improves the state of collagen metabolism and increases functional capabilities by reducing circulating inflammatory factors that can trigger major cardiovascular events in elderly patients with ischemic heart disease.

**KEY WORDS:** chronic heart failure; elderly patients; middle range ejection fraction; exercise

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в различных регионах Российской Федерации составляет 7–10%, при этом средний возраст больных с ХСН увеличился с 64,0±11,9 лет до 69,9±12,2 лет [8]. Особый интерес представляет изучение механизмов прогрессирования ХСН, особенно это касается больных пожилого возраста, имеющих пограничную фракцию выброса левого желудочка (ХСНпрФВ). Разделение пациентов с ХСН на основе фракции выброса (ФВ) имеет значение в связи с различными этиологическими и патогенетическими основами заболевания [1, 7]. В ряде исследований установлено, что больные ХСН с пограничной фракцией выброса от 40 до 49% имеют признаки и симптомы, характерные как для пациентов с низкой, так и сохраненной ФВ [12].

Пациенты с ХСН имеют ограничение физической работоспособности, поэтому физическая подготовка в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией оказывает положительное влияние на физическую работоспособность и качество жизни у пациентов с ХСН [2, 15].

При прогрессировании ХСН снижается высвобождение оксида азота и происходит нарушение эндотелий-зависимой дилатации, отмечается высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, что приводит к пагубному влиянию на функцию левого желудочка и ускоряет прогрессирование сердечной недостаточности. Регулярные физические упражнения индуцируют повышенную биодоступность оксида азота [10], способствуют антиоксидантному состоянию. Кроме того, физические упражнения оказывают воздействие на воспалительные цитокины [9], которые являются мощными индукторами

синтеза матриксных деградирующих ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), играющих ключевую роль в ремоделировании и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3, 5, 14]. Мы предположили, что физические упражнения уменьшают периваскулярный фиброз, поражение сосудов и, как следствие, способность индуцировать фиброз у пациентов с ХСН.

## ЦЕЛЬ

Заключалась в выявлении особенностей влияния тренировочной программы в условиях дневного стационара на содержание провоспалительных цитокинов и маркеров обмена коллагена в сыворотке крови больных ХСН пожилого возраста.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое рандомизированное исследование, в котором приняли участие 60 больных хронической сердечной недостаточностью пограничной (40–49%) фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза II функционального класса (ФК) по NYHA (45 мужчин, 15 женщин), средний возраст — 69,3±5,3 лет, направленных в дневной стационар поликлиники. Нами принято решение о включении в исследование больных II класса по NYHA, чтобы иметь группу пациентов, проходящих тренировку с упражнениями одинаковой интенсивности и продолжительности. Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСН с ФВ ЛЖ 40–49% (по Симпсону); 2) II ФК по NYHA; 3) верифицированный в стационарных условиях диагноз ИБС, стабильная стенокардия II ФК, 4) перенесенный острый инфаркт миокарда более 12 месяцев назад; 5) подписанное информированное согласие. Пациенты были исключены, если имели: декомпенсированную сердечную недостаточность, сложные желудочковые аритмии, любые неврологические или ортопедические нарушения, которые ограничивали бы возможность проходить физическую подготовку. Пациенты были распределены на две группы. Первую составили лица со структурированной программой физических тренировок (36 чел.), вторую — лица, получавшие стандартную помощь (24 чел). Для определения референтных значений исследуемых показателей нами составлена контрольная группа из 10 практически здоровых лиц, у

которых по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований отсутствовала ХСН. Все исследования проводили до начала и после курса тренировок. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартному протоколу (MyLab 70, Италия). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень биохимических маркеров: матриксных металлопротеиназ 1-го и 9-го типов (ММП-1 и ММП-9) с помощью коммерческой тест-системы «ММП-1 ELISA», «ММП-9 ELISA» (нг/мл) («Bender Medsystems», Австрия); тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (нг/мл) — «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

В соответствии с действующими рекомендациями пациентам была проведена физкультурно-оздоровительная программа [4]. Каждое занятие начиналось с гимнастики, затем 30-минутное аэробное упражнение на велоэргометре с постепенной стационарной нагрузкой. Протокол упражнений включал два сеанса в день в течение 5 рабочих дней в течение 3-недельного периода. Интенсивность тренировки оценивали в соответствии с 60–80% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), достигнутой в начальной нагрузочной пробе на велоэргометре. Нагрузочный тест начинался с 1 минуты разгруженного педалирования и увеличивался на 10 Вт каждую минуту до момента, когда больной не способен удерживать скорость педалирования на постоянном уровне 60 об/мин. Функциональная способность оценивалась с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пациентам предлагалось идти в своем максимальном темпе по 100-метровому больничному коридору, разрешалось останавливаться при появлении признаков или симптомов значительного дискомфорта (одышка, стенокардия), при этом рекомендовалось как можно скорее возобновить ходьбу.

Непрерывные количественные значения выражали как среднее  $\pm$  SD. Сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физические упражнения и, особенно аэробные упражнения, являются центральным компонентом кардио-реабилитации у пациен-

Таблица 1

Динамика показателей иммунного воспаления и маркеров обмена коллагена в группе больных пожилого возраста с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от лечения (M±SD)

Группа больных	Время исследования	Показатели, ед. измерения			
		ФНО-α, пг/мл	ММП-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл
MT+ физические тренировки	до терапии	11,5±2,4	12,4±6,9	284±52	306±54
	ч/з 3 недели	10,2±2,1*	10,2±3,1**	252±58*	252±49**
MT	до терапии	11,6±2,5	12,5±6,9	285±53	304±53
	ч/з 3 недели	11,1±2,4	11,6±6,1*	274±75	286±64
Контрольная группа		4,1±0,5	3,1±0,8	116±26	175±25

*Примечание:* MT — медикаментозная терапия, \* p<0,05, \*\* p<0,01 — различия до и через 3 недели лечения в своей подгруппе.

тов с заболеваниями сердца [2, 6]. В клинической литературе появляется интерес к стандартным протоколам упражнений, которые включают более длительный тренировочный период (от 30 до 60 минут) при более низкой интенсивности упражнений для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Все пожилые пациенты ХСНпрФВ ишемического генеза находились на оптимальной медикаментозной терапии, и в течение всего периода исследования не было отмечено изменений в лечении. В нашем исследовании у пациентов пожилого возраста, проходивших физические тренировки функциональная способность, измеренная тестом с 6 минутной ходьбой, увеличилась с 319±16 до 489±21 м (Δ37%, p<0,01). У пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь, не наблюдалось никаких изменений физической работоспособности. У пожилых больных ХСНпрФВ ишемического генеза, занимавшихся физическими тренировками ЧСС в покое снизилась на 9% (с 66,2±9 до 60,3±10 уд/мин, p=0,034), при этом отрицательного влияния на уровень артериального давления (АД) не отмечено, так систолическое АД достоверно снизилось со 123±28 мм рт. ст. до 115±4 мм рт. ст. (p=0,09) и диастолического АД на 4%, с 84,1±15 мм рт. ст. до 80,6±13 мм рт. ст. (p=0,13) по сравнению с группой только медикаментозной терапии. Физические упражнения вызывают скоординированные мультиорганные реакции, включая скелетные мышцы, сосуды, сердце и легкие.

В соответствии с современными концепциями, иммуно-воспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ХСН [9]. В настоящее время отсутствуют данные по определению участия и значимости цитокинов у пожилых больных

ХСНпрФВ, а также влияния на этот механизм физических тренировок. В связи с этим нами была проанализирована интенсивность выработки ФНО-α, характеризующегося провоспалительной направленностью, а также важных медиаторов ремоделирования левого желудочка, ухудшающих течение ХСН, таких как ММП-1, ММП-9 и ингибитора ТИМП-1, их динамика при применении медикаментозной терапии и в комбинации с физическими упражнениями. Результаты представлены в таблице 1.

В нашей работе установлено, что до лечения у пожилых больных ХСНпрФВ уровень ФНО-α превышал значения контрольной группы на 64% (p<0,001), ММП-1 на 75% (p<0,001), ММП-9 на 59% (p<0,001), ТИМП-1 на 43% (p<0,001). В группе больных пожилого возраста, занимавшихся физическими тренировками через 3 недели терапии нами выявлено достоверное снижение уровня ФНО-α на 11% (p<0,05), ММП-1 на 18% (p<0,01), ММП-9 на 11% (p<0,05), ТИМП-1 на 18% (p<0,01). В группе больных, получавших только медикаментозное лечение, отмечено достоверное снижение только ММП-1 на 7% (p<0,05). Так, в группе больных пожилого возраста, занимавшихся физическими тренировками, отмечено более выраженное снижение уровня ФНО-α (Δ7%, p<0,05), ММП-1 на (Δ11%, p<0,05), ММП-9 (Δ7%, p<0,05), ТИМП-1 (Δ12%, p<0,05) по сравнению с группой только медикаментозного лечения. Таким образом, в нашем исследовании показано, что структурированная программа физической реабилитации у пожилых больных ХСНпрФВ в условиях дневного стационара способствует снижению циркулирующих концентраций ФНО-α и ММП-1, ММП-9, ТИМП-1.

В настоящее время имеется недостаточное количество работ в области разработки программ двигательной активности для профилактики развития основных гериатрических синдромов [6]. Регулярная физическая активность является ключевой в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Физические упражнения стимулируют ремоделирование сердца, включая рост и адаптивное молекулярное и клеточное ремоделирование [16]. В настоящем исследовании мы использовали стандартную реабилитационную программу для достижения однородного вмешательства у наших пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза.

Известно, что ФНО- $\alpha$  является главным медиатором в патофизиологии ХСН [13] и в индукции гибели клеток. Мы обнаружили значительное снижение концентрации сывороточного ФНО- $\alpha$  на фоне физической нагрузки, что позволяет предположить возможное влияние тренировок на уменьшение иммунного воспаления у больных ХСНпрФВ пожилого возраста. В экспериментальных работах было показано, что накопление коллагена отсутствует у тренирующихся грызунов, исследования показали, что тренировки на беговой дорожке увеличивают оборот коллагена и изменяют поперечные связи и подтип коллагена у стареющих крыс [16].

В нашем исследовании установлено снижение уровня сывороточного ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 наблюдаемое после проведения тренировочной программы, что способствует уменьшению дегградации внеклеточного матрикса.

Таким образом, нами установлено что физкультурно-оздоровительная программа с контролируемым комплаенсом в условиях дневного стационара улучшает состояние обмена коллагена за счет снижения уровня провоспалительного цитокина (ФНО- $\alpha$ ) и маркеров обмена коллагена (ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1), которые могут спровоцировать основные сердечно-сосудистые события у пациентов ХСНпрФВ ишемического генеза в пожилом возрасте [11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019; (2): 7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>.

2. Ильницкий А.Н., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка когнитивной функции и качества жизни пожилых людей, связанного со здоровьем, под влиянием аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4 (1): 16–26. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-16-26.
3. Манасян С.Г., Ермолов С.Ю., Апресян А.Г., Сердюков С.В. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений внутрипеченочного кровотока у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Педиатр. 2020; 11 (1): 43–9. DOI: 10.17816/PED11143-49.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
5. Осипова О.А. Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А., Власенко О.А. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 2016; 17 (5, 98): 357–64. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
6. Прошаев К.И., Ивко К.О., Фадеева П.А., Полторацкий А.Н. Оценка двигательной активности и состояния мышечной функции у людей пожилого возраста в процессе применения аэробных и анаэробных тренировок. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4 (1): 27–38, DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-27-38.
7. Степанов Д., Лойко Д., Абрамов М., Рудченко И., Качнов В. Механизмы возникновения внезапной сердечной смерти. Russian Biomedical Research. 2018; 3 (2): 3–14.
8. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8): 7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7.
9. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S.D., Mann D.L. Reappraising the role of inflammation in heart failure. Nat Rev Cardiol. 2020; 17 (5): 269–85. DOI:10.1038/s41569-019-03-15

10. Fulghum K., Hill B.G. Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5: 127. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00127.
11. Gąsiorowski A., Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (3): 606–12. PMID: 24069873.
12. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam CSP., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945.
13. Makar O., Siabrenko G. Influence of physical activity on cardiovascular system and prevention of cardiovascular diseases (review). *Georgian Med News.* 2018; (285): 69–74. PMID: 30702073.
14. Mammi C., la Sala A., Volterrani M., Gatta L., Antelmi A., Feraco A., Caminiti G., Marazzi G., Vitale C., Caprio M., Rosano G.M. Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (6): 642–50. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr026.
15. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J., Leifer E.S., Kraus W.E., Kitzman D.W., Blumenthal J.A., Rendall D.S., Miller N.H., Fleg J.L., Schulman K.A., McKelvie R.S., Zannad F., Pina I.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial *JAMA.* 2009; 301: 1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454.
16. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2017; 25 (5): 1012–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.025.
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Y.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Y.M., Sitnikova M. Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). [Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSF)]. *Kardiologiya.* 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: org/10.18087/cardio.2475. (In Russian).
5. Osipova O.A. Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shekhovcova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. Patomorfologicheskie mekhanizmy regulyatsii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone ishemicheskoy bolezni serdca. [Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2016; 17 (5, 98): 357–64. DOI: 10.18087/RHFJ.2016.5.2137. (In Russian).
6. Proshchayev K.I., Ivko K.O., Fadeeva P.A., Poltoratskiy A.N. Otsenka dvigatel'noy aktivnosti i sostoyaniya myshechnoy funktsii u lyudey pozhilogo vozrasta v protsesse primeneniya aerobnykh i anaerobnykh trenirovok. [Assessment of motor activity and the state of muscular function in elderly people in the process of aerobic and anaerobic training]. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya.* 2018; 4 (1): 27–38. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-27-38. (In Russian).
7. Stepanov D., Loyko D., Abramov M., Rudchenko I., Kachnov V. Mekhanizmy vozniknoveniya vnezapnoy serdechnoy smerti [Mechanisms of sudden cardiac death]. *Russian Biomedical Research.* 2018; 3 (2): 3–14. (In Russian).
8. Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat'. [Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2016; (8): 7–13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. (In Russian).
9. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S.D., Mann D.L. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (5): 269–85. DOI:10.1038/s41569-019-03-15.
10. Fulghum K., Hill B.G. Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5: 127. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00127.

## REFERENCES

1. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Osobennosti hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v zavisimosti ot frakcii vybroza levogo zheludochka. [Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2019; (2): 7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>. (In Russian).
2. Ilnitsky A.N., Ivko K.O., Fadeeva P.A. et al. Assessment of the cognitive function and health-related quality of life in elderly people under the influence of aerobic and anaerobic training. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2018; 4 (1): 16–26. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-16-26. (In Russian).
3. Manasyan S.G., Ermolov S. Yu., Apresyan A.G., Serdyukov S.V. Vzaimosvyaz' endotelial'noj disfunktsii i narushenij vnutripechenochnogo krovotoka u pacientov s serdechno-sosudistoy patologiej. [Relationship of endothelial dysfunction and intrahepatic blood flow disorders in patients with cardiovascular pathology]. *Pediatrician.* 2020; 11 (1): 43–9. DOI: 10.17816/PED11143-49. (In Russian).

11. Gąsiorowski A., Dutkiewicz J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (3): 606–12. PMID: 24069873.
12. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam CSP., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1624–34. DOI: 10.1002/ejhf.945.
13. Makar O., Siabrenko G. Influence of physical activity on cardiovascular system and prevention of cardiovascular diseases (review). *Georgian Med News.* 2018; (285): 69–74. PMID: 30702073.
14. Mammi C., la Sala A., Volterrani M., Gatta L., Antelmi A., Feraco A., Caminiti G., Marazzi G., Vitale C., Caprio M., Rosano G.M. Exercise training reduces serum capacity to induce endothelial cell death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13 (6): 642–50. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr026.
15. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J., Leifer E.S., Kraus W.E., Kitzman D.W., Blumenthal J.A., Rendall D.S., Miller N.H., Fleg J.L., Schulman K.A., McKelvie R.S., Zannad F., Pina I.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial *JAMA.* 2009; 301: 1439–50. DOI: 10.1001/jama.2009.454.
16. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab.* 2017; 25 (5): 1012–26. DOI: 10.1016/j.cmet. 2017.04.025.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

© *Татьяна Викторовна Найден, Светлана Юрьевна Бартош-Зеленая,  
Надежда Николаевна Ковалева*

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

**Контактная информация:** Татьяна Викторовна Найден — ассистент кафедры функциональной диагностики.  
E-mail: tatianan1986@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Настоящий обзор содержит современные представления о механизмах развития, проявлениях и способах своевременного выявления кардиотоксического эффекта химиопрепаратов, используемых, в первую очередь, в онкологии. Рассмотрены основные группы химиопрепаратов, оказывающих кардиотоксический эффект и основные «мишени» их воздействия на сердце. Приведены принципы раннего выявления кардиотоксичности с помощью эхокардиографии, представлен рекомендованный современный алгоритм исследования, ключевые параметры эхокардиографии, подлежащие обязательной оценке, а также дополнительные эхокардиографические маркеры, значение которых для диагностики кардиотоксичности сегодня уточняется.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кардиотоксичность; химиотерапия; эхокардиография; 3D-эхокардиография; глобальная продольная деформация; фракция выброса

## MODERN POSSIBILITIES OF ECHOCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTIC OF CARDIOTOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

© *Tatyana V. Nayden, Svetlana Yu. Bartosh-Zelenaya, Nadezhda N. Kovaleva*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41  
195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

**Contact Information:** Tatyana V. Nayden — Assistant of the Department of Functional Diagnostics.  
E-mail: tatianan1986@mail.ru

**SUMMARY.** Current review contains modern insights in pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and diagnostic strategy for the timely detection of the carditoxic effect of chemotherapy drugs, used primarily in oncology. The main groups of chemotherapy drugs with cardiotoxic effect and its main targets in the heart are considered. The principles of early detection of cardiotoxicity, the recommended modern diagnostic algorithm, the main parameters for echocardiographic assessment and interpreting guidelines are detailed.

**KEY WORDS:** cardiotoxicity; chemotherapy; echocardiography; 3D-echocardiography; global longitudinal strain; ejection fraction

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения современной онкологии привели к повышению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, но вместе с тем и к увеличению частоты побочных эффектов применяемой терапии, которые, в свою очередь, могут влиять на заболеваемость и смертность пациентов-реконвалесцентов.

В частности, по данным Национального института онкологии США (National Cancer Institute, 2017), рак молочной железы диагностируется у каждой 8-й женщины, при этом до 95% пациентов с заболеванием, диагностированным на ранних стадиях проживают более 5 лет [15]. В России же за 2017-й год около 40% злокачественных новообразований были впервые выявлены на III–IV стадиях заболевания, что обуславливает достаточно высокий показатель одногодичной летальности (до 26%). Вместе с тем почти 2 млн пациентов (1958223) или 53,9% всех больных со злокачественными новообразованиями состоят на учете под наблюдением онкологических учреждений в течение 5 и более лет (в 2016 г. этот показатель составлял 53,3%) [5]. Одной из составляющих лечения, позволяющих снизить смертность этих пациентов, является химиотерапия, которая, в свою очередь, может вызвать ряд осложнений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Кардиотоксичность включает в себя различные нежелательные явления (нарушения ритма и проводимости, сердечную недостаточность, ишемию миокарда, тромбоэмболии и пр.), осложняющие лекарственную терапию у онкологических больных. К примеру, по данным J.C. Plana с соавт. (2014) риск развития сердечной недостаточности или кардиомиопатии через 5 лет после химиотерапии (ХТ) увеличивается при использовании герцептина до 4 раз, а при комбинации его с антрациклинами — до 7 раз [7, 17]. Следовательно, возникает проблема определения баланса между эффектом противоопухолевой терапии и риском органотоксичности.

Кардиотоксический эффект химиопрепаратов, в частности, противоопухолевых, впервые был отмечен в 1960-е годы в связи с широким использованием антрациклинов [10]. До внедрения новых схем кардиотоксичность являлась одним из наиболее частых побочных эффектов радио-/химиотерапии злокачественных новообразований и достигала 89% [19]. По данным D.D. Von Hoff et al. (1979), в когорте из 4000 пациентов, получавших антрациклины, проявления сердечной недостаточности (СН) возникали в 2,2% случаев. В то же

время кардиомиопатия, индуцированная антрациклиновой ХТ, приводила к летальности у 60–70% пациентов в течение 2 лет. Иные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе ухудшение течения ишемической болезни сердца (прогрессирование стенокардии, развитие инфаркта миокарда) и артериальной гипертензии, наблюдались у 15% пациентов [21]. Вместе с тем установлено, что у пациентов с рецидивом злокачественного заболевания патология сердца стоит на втором месте среди причин смертности [10].

Дозозависимый эффект ряда ХТ препаратов, в частности, антрациклинов, был продемонстрирован в работе D. Cardinale et al. (2010), в которой среди пациентов, получавших антрациклины в дозе  $>500$  мг/м<sup>2</sup>, смертность от СН в течение 10 лет составила 63%; при дозе  $<500$  мг/м<sup>2</sup>, этот показатель был существенно ниже и составил 18% [19].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно определению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC, 2016), кардиотоксичность устанавливают при снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более, чем на 10%, в абсолютных значениях — ниже 53%, подтвержденное повторным исследованием с интервалом в 2–3 недели [23].

Целесообразно упомянуть и другие диагностические критерии кардиотоксичности, такие как сочетание снижения глобальной продольной деформации (GLS)  $<19\%$  и увеличение концентрации тропонина I  $>30$  нг/мл [11]. Дополнительно, по данным современных рекомендаций Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF, 2018), в качестве раннего маркера систолической дисфункции ЛЖ предложено использовать снижение GLS  $<18\%$  [16]. Необходимо отметить, что здесь и далее в статье во избежание разночтенных значений GLS приведены без знака « $\leftrightarrow$ », т.е. уменьшение абсолютных значений соответствует снижению продольной деформации.

## МЕХАНИЗМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают два типа кардиотоксичности: I — необратимый, связанный с гибелью кардиомиоцитов, при котором степень повреждения миокарда зависит от кумулятивной дозы; II — обратимая дисфункция кардиомиоцитов, возникающая за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, степень ее не за-

висит от кумулятивной дозы противоопухолевых препаратов (табл. 1) [17].

*Обратимая кардиотоксичность* подразумевает возвращение к исходной ФВ  $\pm 5\%$ , тогда как при *необратимой кардиотоксичности* наблюдается стойкое снижение ФВ более, чем на 10% от нижней границы нормы или более, чем на 5% от исходного значения. Промежуточное положение занимает *частично обратимая кардиотоксичность*, при которой восстановление ФВ происходит в пределах  $\pm 10\%$  от нижней границы нормы, но не достигает исходного значения более, чем на 5%.

Следовательно, раннее выявление кардиотоксичности позволит предупредить неблаго-

приятные последствия: в случае необратимой кардиотоксичности — за счет отмены или замены токсичного препарата, изменения схемы ХТ, в случае с обратимой и частично обратимой кардиотоксичностью — за счет своевременного назначения пациентам кардиотропной терапии.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Разнообразие «точек приложения» кардиотоксичности может включать: собственно, миокард с развитием кардиомиопатии, перикард с формированием перикардита, проводящую систему (нарушения ритма и проводимости), ко-

Таблица 1

Типы кардиотоксического воздействия химиопрепаратов [17]

Химиопрепарат	Тип I Доксорубин	Тип II Трастузумаб
Клиническое течение и типичный ответ на кардиотропную терапию ( $\beta$ -адреноблокаторы, ИАПФ)	Необратимые нарушения	Высокая вероятность восстановления функции через 2–4 мес. после отмены химиопрепарата
Дозозависимость	Дозозависимый эффект, накопительный	Отсутствует
Риск кардиотоксичности при повторном назначении	Высокий риск усугубления дисфункции миокарда, СН, устойчивой к терапии, или летального исхода	Низкий риск (данные уточняются)
Ультроструктурные изменения	Есть	Нет (данные уточняются)
<i>Примечание:</i> ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность		

Таблица 2

Частота и проявления кардиотоксичности при химиотерапии [17]

Группа химиопрепаратов	Показания	Частота формирования и проявления кардиотоксичности, %
Антрациклины (доксорубин, эпирубицин)	Лимфома, лейкоз, рак МЖ, яичников, саркома	3–48 (СН, удлинение интервала QT)
Алкилирующие агенты (циклофосфамид, цисплатин)	Рак МЖ, урогенитального тракта	7–28 (тромбоз, миокардит, СН, удлинение интервала QT, Torsade de Pointes)
Антиметаболиты (клофарабин)	Лейкоз	27 (перикардальный выпот, тахикардия)
Антимикротубулярные агенты (паклитаксел, доцетаксел)	Колоректальный рак, рак МЖ	1–13 (брадикардия, СН)
Антивазкулярные средства (комбретастатин)	T-клеточная лимфома, рак МЖ	До 23 (удлинение интервала QT)
Моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб)	Рак МЖ	0,7–20 (СН, удлинение интервала QT)
Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб)	Почечноклеточный рак, рак ЖКТ	0,2–19 (артериальная гипертензия, СН, тромбоэмболии, удлинение интервала QT)
Ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб)	Миеломная болезнь	2–25 (СН, инфаркт миокарда, ишемия, удлинение интервала QT)
Триоксид мышьяка	Лейкоз	35–37 (удлинение интервала QT, Torsade de Pointes)
Другие (эверолимус, темзиролимус)	Почечноклеточный рак	<1
<i>Примечание:</i> МЖ — молочная железа, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СН — сердечная недостаточность [17].		

ронарные артерии (прогрессирование ишемии), клапаны (усугубление тяжести стеноза или недостаточности). В табл. 2 приведены основные группы ХТ препаратов, а также соответствующие им кардиотоксические эффекты.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

С 1970-х годов в практику были введены две стратегии для выявления кардиотоксичности: оценка ФВ с помощью визуализирующих методов и эндомиокардиальная биопсия, которая первоначально считалась «золотым стандартом». С развитием неинвазивных диагностических технологий именно эхографическая оценка функции сердца приобрела первостепенное значение. Начиная с 2010 года при выявлении кардиотоксичности лечебная тактика заключалась в снижении дозы или в разделении двухкомпонентных схем на последовательные однокомпонентные схемы. В 2012 г. установлено, что кардиотоксичность на фоне применения некоторых групп препаратов носит обратимый характер, следовательно, можно контролировать СН, не прекращая и не изменяя режима лечения основного заболевания [4, 19].

Согласно данным современных рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC, 2016) в ряду методов диагностики кардиотоксичности, эхокардиография (ЭхоКГ) стоит на первом месте ввиду своей доступности, неинвазивного характера и отсутствия ионизирующей радиации. При условии достаточного технического обеспечения лечебного учреждения ЭхоКГ-метод дает возможность комплексной структурно-функциональной оценки миокарда как левого (ЛЖ), так и правого желудочков (ПЖ).

Основные принципы предупреждения кардиотоксичности включают:

- обязательный скрининг всех пациентов на предмет наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- регулярный мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы (перед началом терапии, в ходе и после химиотерапии) с помощью объективных методов диагностики;
- определение биомаркеров (тропонин I, Pro-BNP, ST2-интерлейкин);
- использование химиопрепаратов с меньшей кардиотоксичностью;
- раннее назначение кардиотропной терапии.

На практике пациентам, получающим ХТ, назначается ряд диагностических обследова-

ний, начиная с биохимического определения биомаркеров (тропонина, pro-BNP) и ЭКГ покоя, где могут регистрироваться такие изменения, как тахикардия, нарушение процессов реполяризации, нарушения ритма и проводимости, а также удлинение интервала QT.

В исследованиях наших соотечественников подчеркивается несоответствие данных стандартной ЭКГ покоя и суточного мониторирования ЭКГ у женщин с раком молочной железы на этапе проведения химиолучевой терапии [2, 3, 9]. Среди результатов работы отмечено увеличение частоты встречаемости некоторых видов аритмий (наджелудочковой, политопной желудочковой экстрасистолии, синоатриальной, атриовентрикулярной блокады II степени Мобитц 1, фибрилляции предсердий) после окончания проведения лучевой терапии. Достоверное увеличение частоты встречаемости этих нарушений требует углубленного обследования для исключения ранней кардиотоксичности и соответствующего контроля ритма/частоты, профилактики тромбоэмболии и эффективного предупреждения инсульта с помощью пероральных антикоагулянтов [9].

Ряд визуализирующих методов у пациентов, получающих ХТ, непременно начинается с ЭхоКГ покоя, позволяющей определить объемы камер сердца, ФВ ЛЖ, оценить систолическую и диастолическую функцию желудочков в режиме тканевой доплерографии (TDI) с помощью показателей скорости движения митрального и трикуспидального кольца ( $S'_{MV}$ ,  $S'_{TV}$ ,  $E'$ ) и недопплеровских технологий (глобальная продольная деформация, Global Longitudinal Strain, GLS) [1, 13]. Перфузионная сцинтиграфия и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут быть использованы для оценки систолической функции в случае неоднозначных результатов или при пограничных значениях ФВ, полученных при выполнении трансторакальной ЭхоКГ.

Наряду с неоспоримыми преимуществами эхокардиографической оценки ФВ в выявлении кардиотоксичности, к которым отнесены доступность, отсутствие ионизирующей радиации и возможность морфофункциональной оценки, приводятся также и ограничения, связанные, главным образом, со значительной внутри- и межлабораторной вариабельностью, зависимостью от качества визуализации и технического обеспечения (ЭхоКГ в 3D-режиме) [16, 22]. Ограничения применения ФВ в качестве маркера дисфункции ЛЖ и способы их преодоления представлены в табл. 3. Как следует из таблицы, одним из способов преодол-

Ограничения применения ФВ как маркера дисфункции ЛЖ [17]

Ограничения применения ФВ для оценки функции ЛЖ	Причины	Пути преодоления
Физиологические	Зависимость от преднагрузки Высокая и низкая ЧСС Митральная регургитация Малый объем ЛЖ (переоценка)	Кривые «давление-объем» Высокая частота кадров Использование других маркеров (GLS)
Технические	Качество визуализации Геометрия ЛЖ Блокада ЛНПГ (диссинхрония) Нерегулярные интервалы R-R (фибрилляция-предсердий) Гипертрофия миокарда ЛЖ Компенсаторная гиперкинезия	Эхоконтрастирование 3D-ЭхоКГ Синхронизация с ЭКГ Фракция укорочения Оценка ИЛС
Клиническое значение	Субклиническая дисфункция ЛЖ Прогностическое значение, дозозависимость	Использование других маркеров (GLS)

*Примечание:* ЧСС — частота сердечных сокращений, GLS — глобальная продольная деформация, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, 3D-ЭхоКГ — трехмерная эхокардиография, ИЛС — индекс локальной сократимости.

ния описанных ограничений ФВ является использование параметров глобальной продольной деформации. На сегодняшний день определение GLS включено в международные рекомендации по ведению пациентов, получающих химиотерапию, с целью своевременного выявления дисфункции миокарда, назначения кардиопротективной терапии и/или изменения схемы основного лечения [8, 23].

В последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов (ACCF, 2018) к нормативным значениям GLS отнесены значения, превышающие 18%, к сниженным — <16%, а значения GLS, находящиеся в интервале 16–18%, было предложено считать пограничными [22]. Другие исследователи предложили считать снижение GLS более 15% от исходного значения значимым, а менее 8% — незначимым снижением GLS [20]. KeramidaK. et al. (2019) изучали изменение GLS левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) в ответ на терапию трастузумабом у HER-2 положительных пациенток с раком молочной железы, в результате чего предложили считать предиктором кардиотоксичности наряду со снижением GLS ЛЖ в пределах, указанных выше, также снижение GLS ПЖ <14,8% с чувствительностью и специфичностью 66,7 и 70,8%, соответственно [14].

В СЗГМУ им. И.И. Мечникова авторами настоящей статьи было проведено исследование систолической функции ЛЖ и ПЖ у 18 молодых пациентов, получавших ХТ по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) [6]. В исследование

были включены 13 женщин (средний возраст  $33 \pm 7$  лет) и 5 мужчин (средний возраст  $28 \pm 8$  лет). С целью ранней диагностики кардиотоксичности использовались такие ЭхоКГ-показатели, как ФВ ЛЖ в 2D и 3D-режиме, GLS ЛЖ и ПЖ, а также амплитуда систолической экскурсии (TAPSE) и систолической скорости смещения ( $S'$ ) трикуспидального кольца. Оценка данных параметров производилась всем пациентам исходно до начала ХТ и далее через 3, 6, 9 и 12 мес. Значимое снижение сократимости миокарда было зарегистрировано уже на 9 мес. после начала химиотерапии и выражалось в снижении GLS ЛЖ и ПЖ на 11 и 13%, в абсолютных значениях — от 20,4 и 22% до 16,6 и 17,9%, соответственно, при отсутствии значимого изменения ФВ.

Согласно данным European Society of Medical Oncology (ESMO, 2012, 2020), снижение данных показателей можно классифицировать как умеренное (8–15% от исходных значений) (рис. 1).

Своевременное определение GLS ЛЖ и ПЖ в настоящем исследовании позволило выявить пограничную субклиническую дисфункцию миокарда у пациентов с ЛХ при отсутствии снижения ФВ и своевременно начать кардиотропную терапию.

Для оценки систолической функции ПЖ, помимо определения GLS ПЖ, использовалось измерение амплитуды систолической экскурсии (TAPSE) и систолической скорости смещения ( $S'$ ) трикуспидального кольца. Статистически

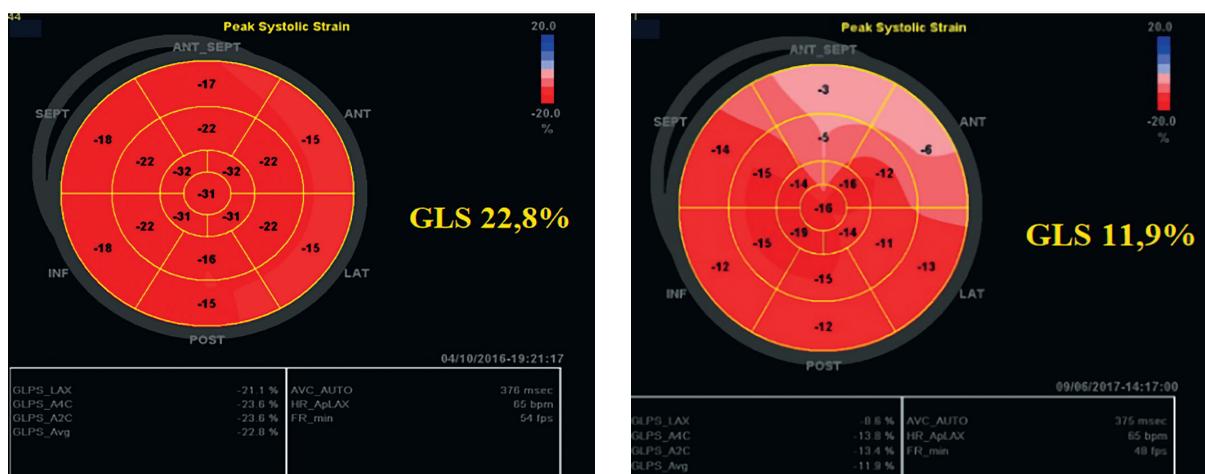


Рис. 1. Пример изменения глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне химиотерапии у пациента К., 32 лет, с лимфомой Ходжкина: *слева* — исходно; *справа* — через 9 мес. от начала химиотерапии

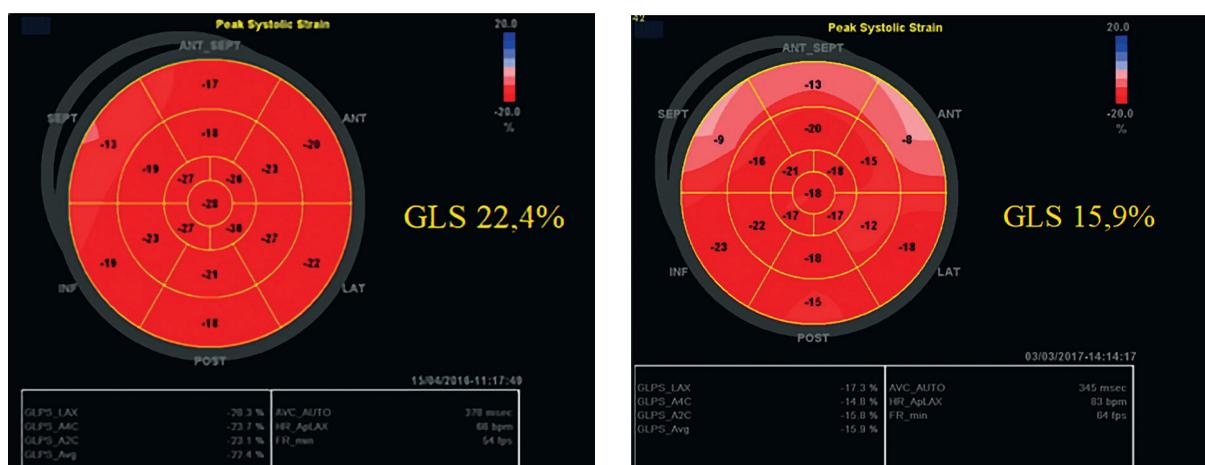


Рис. 2. Пример изменения параметров систолической функции левого желудочка у пациентки Л., 40 лет, с раком молочной железы: *слева* — исходное значение глобальной продольной деформации левого желудочка; *справа* — значение глобальной продольной деформации левого желудочка после 9 мес. терапии антрациклинами. GLS — глобальная деформация

значимое снижение GLS ПЖ наблюдалось через 9 мес. от начала терапии. В этот же период зарегистрировано значимое снижение TAPSE и S' на 21 и 20% от исходных значений (от 23,4 мм и 0,15 см/с до 18,5 мм и 0,12 см/с, соответственно). Следовательно, все приведенные параметры, характеризующие сократимость ПЖ, могут и должны быть использованы при ЭхоКГ-обследовании пациентов, получающих ХТ по поводу лимфомы Ходжкина.

В то же время, при проведении исследования систолической функции ЛЖ и ПЖу 7 женщин, получавших ХТ по поводу рака молочной железы (МЖ, средний возраст  $39 \pm 5$  лет, рис. 2), к концу года наблюдения зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ, значимое — при измерении в трехмерном режиме (на 20% — от 64% до 51%,  $p=0,024$ ), а также

снижение глобальной продольной деформации ЛЖ на 12% (от 21,6 до 19%,  $p=0,016$ ). Параметры систолической функции ПЖ у этих пациенток значимо не изменялись на протяжении всего периода наблюдения [6].

В поисках дополнительных ранних маркеров кардиотоксичности зарубежные авторы изучали показатели объема и деформации левого предсердия (ЛП). Так, в работе G. Dolci с соавт. 3 женщины с раком молочной железы (HER-2 «+») получали комбинированную ХТ антрациклинами страстузумабом. Контроль за состоянием сердца проводился с помощью ЭхоКГ один раз в 3 мес.; при этом определяли ФВ ЛЖ, GLS ЛЖ, индекс объема ЛП и пиковую деформацию ЛП. Выявлено независимое от изменения других параметров значительное снижение деформации ЛП на раннем этапе ле-

чения (3, 6 месяцев), что может свидетельствовать о раннем воздействии ХТ на миокард ЛП еще до появления дисфункции ЛЖ. Следовательно, определение объема и деформации ЛП может служить дополнительным маркером субклинической кардиотоксичности до значимого снижения ФВ и GLS ЛЖ [12].

F. Privitera с соавт. изучали влияние удлинения механической дисперсии (MD, времени от момента открытия митрального клапана/пика зубца R на ЭКГ до пика отрицательного стрейна в 16 сегментах ЛЖ) на функцию ЛЖ. Авторы предположили, что увеличение показателя механической дисперсии может служить ранним маркером субклинической левожелудочковой дисфункции еще до существенных изменений GLS ЛЖ у пациенток, получающих анти-HER2 терапию по поводу рака МЖ [18]. Конкретные пороговые значения для данного показателя в группах пациентов, получающих ХТ, на сегодняшний день не определены.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной онкологии привели к увеличению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, но вместе с тем и к увеличению частоты побочных эффектов применяемой терапии, в том числе, со стороны сердца, которые, в свою очередь, могут влиять на заболеваемость и смертность пациентов-реконвалесцентов.

В данных условиях роль врача заключается в:

- 1) тщательной исходной оценке сердечно-сосудистой патологии и факторов риска;
- 2) мониторинге наиболее ранних и чувствительных параметров дисфункции сердца

с целью своевременного принятия превентивных и терапевтических мер.

Для этих целей рекомендован комбинированный подход к серийной регистрации ЭКГ, биомаркеров (тропонин I) и проведение ЭхоКГ. Несмотря на описанные в настоящем обзоре ограничения оценка ФВ остается основополагающей в эхокардиографической диагностике кардиотоксического эффекта химиопрепаратов [11]. Определение же GLS ЛЖ сегодня становится перспективным инструментом для выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ (рис. 3) [15]. Представляется целесообразным дополнить протокол эхографического обследования пациентов, получающих химиотерапию, определением следующих дополнительных параметров: GLS ЛЖ, TAPSE и S' трикуспидального кольца, объема и деформации ЛП, механической дисперсии, которые в ряде исследований продемонстрировали прогностическое значение в качестве ранних маркеров кардиотоксичности [12, 14, 18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Ющук Е.Н., Щербак М.М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. Кардиология. 2019; 59 (7): 68–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.7.2651.
2. Володина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И., Крайильникова Л.А., Маслокова Е.А., Майстренко Д.Н., Хальчицкий С.Е., Станжевский А.А., Савельева А.В., Корытов О.В. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64 (4): 470–7.

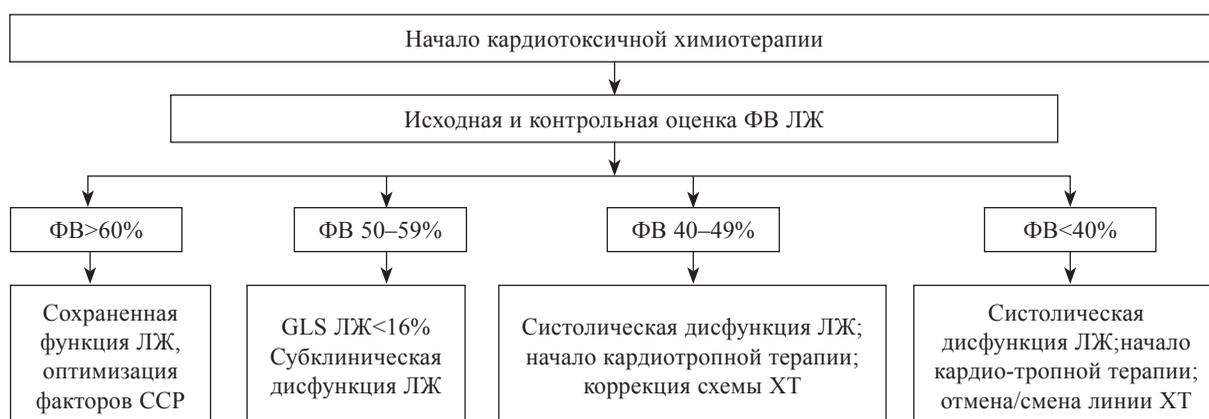


Рис. 3. Алгоритм использования основных и дополнительных эхокардиографических параметров для диагностики кардиотоксического эффекта химиотерапии (Liu J. et al., 2018).

Примечание: ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ССР — сердечно-сосудистый риск, GLS — глобальная продольная деформация, ХТ — химиотерапия

3. Вологодина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бесимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. *Клиническая больница*. 2013; 4 (1): 41–2.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З., Ганцев К.Ш., Демидов Л.В., Долгушин Б.И., Имянитов Е.Н., Липатов О.Н., Матвеев В.Б., Моисеенко В.М., Новиков Г.А., Поляков Б.И., Рахматуллина И.Р., Сельчук В.Ю., Тер-Ованесов М.Д., Урманцева А.Ф., Ханов А.М. *Онкология. Учебник для студентов*. М.; 2010.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
6. Ковалева Н.Н., Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю., Алетдинова Л.А. Эхокардиографическая оценка кардиотоксичности. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической медицине-2018»*. СПб.; 2018: 12–9.
7. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А., и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. *Педиатр*. 2017; 8 (3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130–141
8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. *Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение*. *Кардиология*. 2018; 58 (S6): 158.
9. Федорец В.Н., Вологодина И.В., Жабина Р.М., Порошина Е.Г., Красильникова Л.А., Савельева А.В. Возможности холтеровского мониторирования в выявлении бессимптомных нарушений сердечного ритма у онкологических больных пожилого и старческого возраста. В кн.: *Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Боткинские чтения». Человек и его здоровье*; 2018: 81–2.
10. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z22, Carver J23, Armenian S24, Ky B25, Cardinale D26, Cipolla CM27, Dent S28, Jordan K Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31 (2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Dolci G., Setti E., Bergamini C., Schiavone A., Cerrieto L.F., Benfari G., Dal Porto M., Comunello A., Bragantini G., Rossi A., Fiorio E., Ribichini F.L. Prospective evaluation of atrial function by 2D Speckle Tracking analysis in HER-2 positive breast cancer patients during Trastuzumab therapy. *European Heart Journal*. 2019; 40 (1). DOI: ehz748.0792.
13. Hu Y., Sun B., Zhao B., Mei D., Gu Q., Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): 1380–7. DOI:10.1097/MD.00000000000013807.
14. Keramida K., Farmakis D., Bingcang J., Sulemane S., Sutherland S., Bingcang R.A., Ramachandran K., Tzavara C., Charalampopoulos G., Filippiadis D., Kouris N., Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (4): 529–35. DOI: 10.1002/ejhf.1385.
15. Liu J., Banchs J., Mousavi N., Plana J.C., Scherrer-Crosbie M., Thavendiranathan P., Barac A. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11 (8): 1122–31. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
16. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11 (8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
17. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eu-*

- ropean Heart Journal: Cardiovascular Imaging. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
18. Privitera F., Losi V., Monte I.P. Cardiotoxicity related to cancer therapy. is the study of mechanical dispersion an additional value? *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (1). DOI: org/10.1093/ehjci/jez319.174.
  19. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5: 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
  20. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2018; 37, 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
  21. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L.Jr., Von Hoff A.L., Rozenzweig M., Muggia F.M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91: 710–17. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
  22. Yang H., Wright L., Negishi T., Negishi K., Liu J., Marwick T.H. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11: 1196–201. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005.
  23. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodríguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37 (36): 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- 
- ## REFERENCES
1. Vasyuk Y.A., Nesvetov V.V., Yushuk E.N., Scherbak M.M. Klinicheskiye vozmozhnosti i ogranicheniya v primeneniі sovremennykh tekhnologiy v ekhokardiografii. [Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography]. *Kardiologiya*. 2019; 59 (7): 68–75. DOI: 10.18087/cardo.2019.7.2651 (In Russian).
  2. Vologdina I.V., Zhabina R.M., Korytova L.I., Krasil'nikova L.A., Maslyukova E.A., Majstrenko D.N., Hal'chickij S.E., Stanzhevskij A.A., Savel'eva A.V., Korytov O.V. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskikh bol'nyh na etape provedeniya himioluchevoy terapii: sovremennoe sostoyanie problemy. [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. *Voprosy onkologii*. 2018; 64 (4): 470–7 (In Russian).
  3. Vologdina I.V., Minko B.A., Fedorets V.N. Bessimptomnye narusheniya serdechnogo ritma u bol'nyh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami razlichnoj lokalizatsii starshih vozrastnyh grupp. [Asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with malignant neoplasms of various localization in older age groups.]. *The Hospital*. 2013; 4 (1): 41–2. (In Russian).
  4. Davydov M.I., Gantsev Sh. Kh., Velsher L.Z., Gantsev K. Sh., Demidov L.V., Dolgushin B.I., Imyanitov E.N., Lipatov O.N., Matveev V.B., Moiseenko V.M., Novikov G.A., Polyakov B.I., Rakhmatullina I.R., Selchuk V. Yu., Ter-Ovanesov M.D., Urmantseva A.F., Khanov A.M. *Onkologiya. [Oncology]. Textbook for students*. Moscow; 2010. (In Russian).
  5. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrovoĭ G.V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 godu. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russian).
  6. Kovaleva N.N., Najden T.V., Bartosh-Zelenaja S.Ju., Aletdinova L.A. Jehokardiograficheskaja ocenka kardiotsichnosti. [Echocardiographic evaluation of cardiotoxicity]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennye diagnosticheskie tehnologii v klinicheskoy medicine-2018»*. Sankt-Peterburg; 2018: 12–9. (In Russian).
  7. Kuleva S.A., Semiglazova T. Yu., Zvyagintseva D.A., and others. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivopuholevogo lecheniya u detej [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. *Pediatrician*. 2017; 8 (3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141. (In Russian).
  8. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Ju.L., Vasjuk Ju.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Got'e S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaja E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Galjavich A.S., Giljarevskij S.R., Drapkina O.M., Dupljakov D.V., Lopatin Ju.M., Sitnikova M. Ju., Skibickij V.V., Shljahto E.V. Klinicheskie rekomendacii OSSLN — RKO — RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S6): 158. (in Russian).

9. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Poroshina Ye.G., Krasil'nikova L.A., Savel'yeva A.V. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniya v vyyavlenii bes-simptomnykh narusheniy serdechnogo ritma u onkologicheskikh bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Possibilities of Holter monitoring in detecting asymptomatic heart rhythm disorders in elderly and senile cancer patients]. V kn.: Sbornik tezisov Vserossiyskogo kongressa «Botkinskiye chteniya». Chelovek i yego zdorov'ye publishers; 2018: 81–2. (In Russian).
10. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomo G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 55: 213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
11. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Blaes A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z22, Carver J23, Armenian S24, Ky B25, Cardinale D26, Cipolla CM27, Dent S28, Jordan K Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020; 31 (2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
12. Dolci G., Setti E., Bergamini C., Schiavone A., Cerri L.F., Benfari G., Dal Porto M., Comunello A., Bragantini G., Rossi A., Fiorio E., Ribichini F.L. Prospective evaluation of atrial function by 2D Speckle Tracking analysis in HER-2 positive breast cancer patients during Trastuzumab therapy. *European Heart Journal*. 2019; 40 (1). DOI: ehz748.0792.
13. Hu Y., Sun B., Zhao B., Mei D., Gu Q., Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (52): 1380–7. DOI:10.1097/MD.00000000000013807.
14. Keramida K., Farmakis D., Bingcang J., Sulemane S., Sutherland S., Bingcang R.A., Ramachandran K., Tzavara C., Charalampopoulos G., Filippiadis D., Kouris N., Nihoyannopoulos P. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (4): 529–35. DOI: 10.1002/ejhf.1385.
15. Liu J., Banchs J., Mousavi N., Plana J.C., Scherrer-Crosbie M., Thavendirathan P., Barac A. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11 (8): 1122–31. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.025.
16. Negishi T., Thavendirathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11 (8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
17. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
18. Privitera F., Losi V., Monte I.P. Cardiotoxicity related to cancer therapy. is the study of mechanical dispersion an additional value? *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (1). DOI: org/10.1093/ehjci/jez319.174.
19. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5: 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
20. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2018; 37, 1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.
21. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L.Jr., Von Hoff A.L., Rozenzweig M., Muggia F.M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91: 710–17. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
22. Yang H., Wright L., Negishi T., Negishi K., Liu J., Marwick T.H. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2018; 11: 1196–201. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005.
23. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez M.D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37 (36): 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

## ОСТЕОПЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Евгений Владимирович Тимофеев

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

**Контактная информация:** Евгений Владимирович Тимофеев — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: darrieux@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Для синдрома Марфана (СМ) характерно нарушение метаболизма костной ткани, приводящее к ее обеднению солями кальция и развитию остеопении. Ремоделирование костной ткани при СМ ассоциировано с активацией сигнального пути TGF- $\beta$ . Особенности костного метаболизма и степень остеопении у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью (МВ) ранее не оценивались. **Материалы и методы.** Обследовано 119 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст  $20,4 \pm 1,5$  лет) из числа пациентов ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (г. Санкт-Петербург) с диагнозом недостаточность питания (средний индекс массы тела  $16,38 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>). Всем проведено антропометрическое и фенотипическое обследования, 80 юношам проведено определение лабораторных маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин), а также остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1-L4). **Результаты.** Для юношей с МВ по сравнению с контролем характерны более низкие значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ):  $-1,23 \pm 0,73$  vs  $0,34 \pm 0,80$  STD ( $p=0,00001$ ). Выраженное снижение МПКТ (менее  $-1,5$  STD) выявляется только у лиц с МВ (35,3% vs 0%,  $p=0,01$ ). У юношей с МВ оказался существенно выше уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активации костеобразования, а превышение пороговых значений этих показателей определяется только у пациентов с МВ. Превышение пороговых значений  $\beta$ -CrossLaps (маркера деградации коллагена) обнаружено у 84,0% лиц основной группы и 35,7% контрольной ( $p=0,002$ ). Выявленные сдвиги костного метаболизма сочетаются с активацией сигнального пути TGF- $\beta$  — превышение пороговых значений обеих изофракций определялось существенно чаще у лиц с МВ. **Выводы.** Для юношей с МВ характерно выраженное снижение МПКТ. Со снижением минеральной плотности тесно связаны такие костные признаки как арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и арковидное небо. Для молодых мужчин с МВ характерно нарушение равновесия между образованием костной ткани и ее разрушением, что связано с высокой активностью TGF- $\beta$  сигнального пути.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани; марфаноидная внешность; минеральная плотность костной ткани; костный метаболизм

## OSTEOPENIA AS A MANIFESTATION OF HEREDITARY DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE

© Evgeny V. Timofeev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Evgeny V. Timofeev — PhD, Associate Professor. Department of Propaedeutics internal medicine. E-mail: darrieux@mail.ru

**SUMMARY.** Marfan syndrome (MS) is characterized by a violation of bone metabolism, leading to its depletion of calcium salts and the development of osteopenia. Bone remodeling in MS is associated with activation of the TGF- $\beta$  signaling pathway. Features of bone metabolism and the degree of osteopenia in persons of young age with marfanoid habitus (MH) has not previously

been assessed. **Materials and methods.** The study included 119 males aged 18 to 25 years (mean age  $20.4 \pm 1.5$  years) from among those examined in the state medical "Mariinsky city hospital" (St. Petersburg) with a diagnosis of malnutrition (mean body mass index  $16.38 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup>). All of them underwent anthropometric and phenotypic examinations, 80 young men underwent laboratory tests to determine markers of bone formation (alkaline phosphatase, osteocalcin), as well as osteodensitometry of the lumbar spine (L1-L4). **Results.** For men with MH compared to a control characterized by lower values of bone mineral density (BMD): of  $1.23 \pm 0.73$  vs  $0.34 \pm 0.80$  ( $p=0.00001$ ). A marked decrease in BMD less than  $-1.5$  STD is detected only in individuals with MH (35.3% vs 0%,  $p=0.01$ ). The level of osteocalcin and alkaline phosphatase was significantly higher in boys with MH, which indicates activation of bone formation, and the excess of the threshold values of these parameters is determined only in patients with MH. Exceeding the threshold values of  $\beta$ -CrossLaps (a marker of collagen degradation) was found in 84.0% of the study group and 35.7% of the control group ( $p=0.002$ ). Identified the changes of bone metabolism are associated with activation of signaling pathways of TGF- $\beta$  — exceeding the threshold values of both fractions was determined significantly more frequently in patients with MH. **Summary.** Men with MH characterized by a pronounced decrease in BMD, associated with arachnodactyly, dolichostenomely, deformation of the chest and high palate. For young men with MH characterized by an imbalance between bone formation and destruction, which is associated with high activity of TGF- $\beta$  signaling pathway.

**KEY WORDS:** hereditary connective (dysplasia) tissue disorders; marfanoid habitus; mineral bone density; bone metabolism

Изучение связи наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) с особенностями метаболизма костной ткани и снижением костной плотности — актуальная проблема современной медицины [2, 3]. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями, в основном среди лиц пожилого возраста — переломами позвонков и костей периферического скелета. Между тем, известно, что в число факторов, играющих важную роль в патогенезе остеопороза и связанных с ним переломов, входит формирование низкого пика костной массы в молодом возрасте. Сенильный остеопороз рассматривается как педиатрическое заболевание, истоки которого лежат в детском возрасте, поскольку до 90% генетически детерминированной костной массы накапливается в детском и пубертатном возрасте [1, 16]. В связи с этим в последние годы в России отмечается повышение интереса к проблеме остеопении у детей и подростков [10]. Общепризнанно, что дефицит костной массы ассоциирован с недостаточностью питания. С другой стороны, можно предполагать, что характер метаболизма костной ткани связан с ННСТ, проявляющимися вовлечением костной системы.

Наиболее изученными являются аспекты минерального обмена у пациентов с синдромом Марфана (СМ). Признается факт снижения минеральной плотности костной

(МПКТ) у таких больных [19]. Между тем механизмы развития остеопении при СМ остаются недостаточно изученными. Известно, что в основе остеопороза лежит дефицит кальция. Однако было показано, что уровень кальция у лиц с СМ не отличается от контрольной группы [20]. В то же время для больных СМ характерны более высокие значения показателей, характеризующих резорбцию костной ткани, в первую очередь —  $\beta$ -CrossLaps — продукта деградации коллагена 1-го типа. С усиленным распадом соединительной ткани связано повышенное выведение кальция с мочой. С другой стороны, имеются указания на повышение при СМ остеокальцина и щелочной фосфатазы — наиболее информативных маркеров образования новой костной ткани [7, 19, 21]. Таким образом, при СМ обнаруживаются лабораторные признаки активации остеосинтеза и деградации костной резорбции.

В качестве патогенетического механизма ремоделирования костной ткани следует рассматривать активацию сигнального пути трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [18]. С повышением активности этого цитокина связывают структурные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СМ, первичным пролапсом митрального клапана и таким диспластическим фенотипом как марфаноидная внешность (МВ) [9, 15, 17]. Таким образом, можно предполагать, что для

пациентов с СМ и родственным ему ННСТ характерна активация синтеза костной ткани на фоне мутации гена TGF- $\beta$ , регулирующего работу остеобластов. В результате этого формируется дефектная костная ткань, которая быстро деградирует и распадается [13].

Особенности костного метаболизма у лиц с различными диспластическими фенотипами, в первую очередь, характеризующимися вовлечением костной системы, ранее не изучались. Не проводилась также оценка дефицита плотности скелета у пациентов с МВ, распространенность которой среди практически здоровых лиц молодого возраста достаточно высока (11%). Все вышеперечисленное обуславливает актуальность настоящей работы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 119 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст  $20,4 \pm 1,5$  лет) из числа обследованных в ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург) с диагнозом недостаточность питания (средний индекс массы тела  $16,4 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>). Всем обследуемым были проведены антропометрическое и фенотипическое обследования. 80 юношам проведено лабораторное исследование с целью определения маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин), а также остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника (L1–L4). Результаты определения МПКТ пациентов сравнивались с референсной базой данных, которой снабжено программное обеспечение денситометра. Для оценки МПКТ пациентов использовался Z-критерий, представляющий собой число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, пола, этнической принадлежности с учетом весоростовых показателей обследуемого. Денситометрия проводилась на аппарате LunarProdigy («GeneralElectric», США) с установленным программным обеспечением ENCORE 2007 version 6.80.002. 39 юношам с недоста-

точностью питания, прошедшим фенотипическое обследование, был определен уровень в CrossLaps (исследование выполнено в Лабораторной службе «ХЕЛИКС», Санкт-Петербург).

Диагностика МВ осуществлялась согласно согласованным критериям, возрастным особенностям и уточненному алгоритму [3–8, 11]. О МВ говорили при выявлении не менее четырех костных признаков, при обязательном наличии арахнодактилии (выявление хотя бы одного из симптомов — симптомы большого пальца и запястья) и долихостеномелии (выполнение хотя бы одного из двух коэффициентов) [12, 14]. Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.). Значимость различий между качественными признаками определялась при помощи непараметрического метода Фишера ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено сравнение МПКТ среди лиц с признаками МВ (17 человек) и контрольной группой (13 юношей). Важно подчеркнуть, что группы не различались по значениям индекса массы тела, — в группе МВ он составил  $16,9 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной группе —  $17,4 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup> (таблица 1).

Как видно из таблицы, у лиц основной группы по сравнению с контрольной имеет место достоверное снижение МПКТ. При этом снижение МПКТ выявляется только у лиц основной группы, менее  $-1,5$  STD встречается у трети пациентов с МВ (различия достоверны), а значительное снижение МПКТ (менее  $-2,0$  STD) определено у трех юношей с МВ, что составляет 17,6%.

При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные отрицательные связи между такими КП как арахнодактилия ( $r = -0,43$ ), долихостеномелия ( $r = -0,34$ ) и арковидное небо ( $r = -0,28$ ) и значениями МПКТ,  $p < 0,05$ .

Для выявления взаимосвязи между МВ и особенностями метаболизма костной ткани

Таблица 1

Показатели минеральной плотности костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатели остеоденситометрии	МВ (n=17)	Контроль (n=13)	Достоверность различий
Среднее значение МПКТ в STD (Z-критерий)	$-1,23 \pm 0,73$	$0,34 \pm 0,80$	0,00001
Снижение МПКТ менее $-1,5$ STD	6–35,3%	0	0,01
Снижение МПКТ менее $-2,0$ STD	3–17,6%	0	0,11

Таблица 2

Лабораторные маркеры метаболизма костной ткани у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=35)	Контроль (n=18)	Достоверность различий
Остеокальцин, нг/мл	11,2±7,6	6,7±1,3	0,01
Щелочная фосфатаза, ед/л	107,1±52,0	79,0±18,6	0,03
Общий белок, г/л	71,4±4,0	71,9±3,3	0,62
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,6±0,8	1,6±0,6	0,89
Паратиреоидный гормон, нг/мл	40,1±15,8	49,2±13,7	0,04
Сывороточный кальций, ммоль/л	2,6±0,1	2,6±0,1	0,28
Сывороточный фосфор, ммоль/л	1,38±0,14	1,35±0,13	0,45



Рис. 1. Частота выявления повышенных значений лабораторных маркеров остеосинтеза у юношей с марфаноидной внешностью. \* p=0,06. \*\* p=0,01

было проведено исследование лабораторных маркеров костеобразования и остеорезорбции (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, у юношей с МВ выявляются статистически достоверные различия в уровне основных маркеров метаболизма костной ткани. Так, у таких пациентов оказался существенно выше уровень остеокальцина и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активации костеобразования. В то же время, значимых различий концентрации фосфора и кальция в сформированных группах выявлено не было. Однако уровень паратиреоидного гормона оказался достоверно ниже у лиц основной группы, что может свидетельствовать о нарушении фосфорно-кальциевого обмена. Следует особо отметить, что ни у одного обследуемого с МВ уровень паратгормона не выходил за пределы возрастной нормы. Важным представляется и тот факт, что превышение пороговых показателей остеокальцина и щелочной фосфатазы выявляется только у юношей с МВ (рис. 1).

Для определения активности костной резорбции была определена концентрация в сыворотке крови  $\beta$ -CrossLaps у юношей с МВ,

Таблица 3

Концентрация сывороточного  $\beta$ -CrossLaps у юношей с марфаноидной внешностью

Показатель	МВ (n=25)	Контроль (n=14)	Достоверность различий
$\beta$ -CrossLaps, нг/мл	0,84±0,38	0,76±0,45	0,55
Повышение $\beta$ -CrossLaps более 0,584 нг/мл	21–84,0	5–35,7	0,002

контрольную группу составили юноши с единичными костными признаками (табл. 3).

Как видно из таблицы, у юношей основной группы уровень сывороточного  $\beta$ -CrossLaps оказался недостоверно более высоким, нежели в группе контроля. Однако повышенные значения (превышение более 0,584 нг/мл) определяются у 84% лиц основной группы и лишь у трети обследованных группы контроля, p=0,002. Таким образом, для юношей с большим количеством значимых костных признаков (МВ) характерна активация процессов остеорезорбции.

Ранее уже отмечалось, что патогенетической основой ремоделирования костной тка-

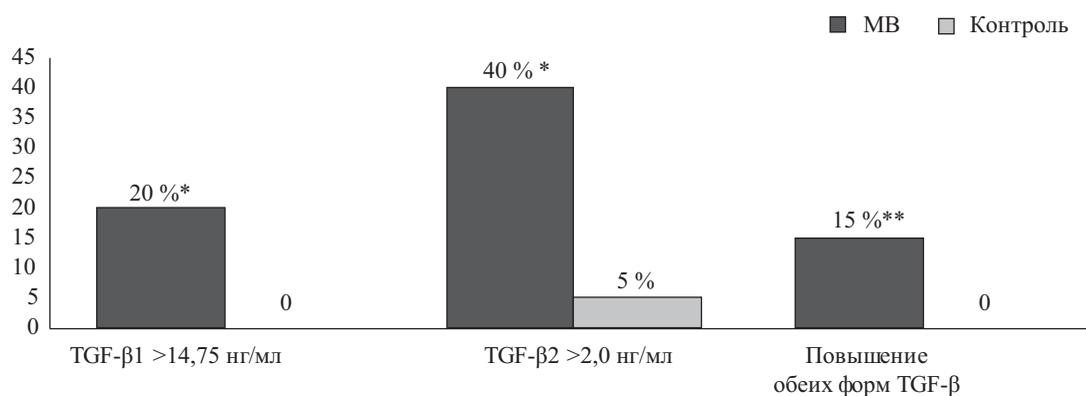


Рис. 2. Сывороточная концентрация TGF-β 1 и 2 у юношей с марфаноидной внешностью. \*  $p=0,04$ . \*\*  $p=0,09$

ни у пациентов с СМ рассматривается активация сигнального пути TGF-β. Юношам с МВ также свойственна активация сигнального пути TGF-β — превышение пороговых значений хотя бы одной изофракции этого цитокина определяется у 45% лиц основной группы и лишь у 5% контрольной ( $p<0,01$ ) (рисунок 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях метаболизма костной ткани у пациентов с МВ уже в молодом возрасте. Эти изменения приводят к существенному снижению МПКТ у лиц с большим числом специфичных костных признаков. Это подтверждается и более частым выявлением в группе молодых мужчин с МВ случаев значительного снижения МПКТ, что не встречается у лиц с единичными костными признаками.

Тот факт, что группы МВ и контроля не различались по значению индекса массы тела, свидетельствует о том, что определяющим фактором в снижении МПКТ является не уровень питания, как это принято считать, а наличие специфичных костных признаков. Можно утверждать, что костные признаки, избранные в качестве наиболее специфичных для диагностики МВ, ассоциированы со снижением МПКТ. Это симптомы арахнодактилии, деформация грудной клетки, арковидное небо, коэффициенты долихостеномелии. В то же время наличие таких признаков как сколиотическая деформация позвоночника, плоскостопие и лицевые дизморфии не вносит, очевидно, существенного вклада в значение МПКТ.

Были выявлены также существенные изменения биохимических показателей, харак-

теризующих метаболизм костной ткани у лиц молодого возраста в зависимости от наличия признаков МВ. Таким юношам свойственны повышение уровня остеокальцина и щелочной фосфатазы — основных лабораторных маркеров образования костной ткани. Повышение костеобразования у таких пациентов сопровождается увеличением потребностей костной ткани в кальции. Обычно это реализуется через активацию паратиреоидного гормона, способствующего повышению кальциевой реабсорбции в почечных канальцах и более активному всасыванию его в кишечнике. Между тем, у лиц молодого возраста с МВ было выявлено некоторое снижение уровня паратиреоидного гормона, что, по-видимому, и обуславливает выявленное снижение МПКТ у юношей с МВ. Между тем, различий в концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нами не выявлено.

Было также показано, что активация процессов костеобразования у лиц с МВ сочетается с повышением и обратных процессов, — резорбции костной ткани. Об этом свидетельствует значимое повышение у таких юношей в сыворотке крови продуктов деградации коллагена — β-CrossLaps. При проведении анализа встречаемости костных признаков у лиц в зависимости от уровня β-CrossLaps показано, что значимые признаки, такие как долихостеномелия, арахнодактилия и деформации грудной клетки достоверно чаще выявляются у лиц с повышенными значениями этого параметра. МВ выявляется у лиц с повышенным β-CrossLaps в два с половиной раза чаще, нежели в группе с нормальными значениями этого показателя.

Выявленные сдвиги лабораторных показателей, характеризующих процессы образова-

ния и деградации костной ткани обусловлены активацией сигнального пути TGF- $\beta$ . Следует отметить, что повышение уровня этого цитокина является весьма специфичным для пациентов МВ (45%), равно как и больных с СМ (100%) [18].

## ВЫВОДЫ

1. Для юношей с марфаноидной внешностью характерно выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Со снижением минеральной плотности тесно связаны такие костные признаки как арахнодактилия, долихостеномелия, деформации грудной клетки и арковидное небо.

2. Для молодых мужчин с марфаноидной внешностью характерно нарушение равновесия между образованием костной ткани и ее разрушением, что связано с высокой активностью TGF- $\beta$  сигнального пути.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб., Ольга; 1998.
2. Белоусова Т.И., Убелс М.А., Земцовский Э.В. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013; 5 (3): 145–51.
3. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глозов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6); S5: 2–24.
4. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Вютрих Е.В., Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Бергмане О.А., Зарипов Б.И., Коршунова А.Л., Панкова И.А. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013; 102: 38–44.
5. Земцовский Э.В., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Вютрих Е.В., Хасанова С.И., Давтян К.Р., Тимофеев Е.В., Пшепий А.Р. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (2S-2): 63–8.
6. Земцовский Э.В., Реева С.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю., Беляева Е.Л., Парфенова Н.Н., Вютрих Е.В., Хасанова С.И., Давтян К.Р., Тимофеев Е.В. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. теоретические подходы и практическое применение классификации. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (2): 162.
7. Земцовский Э., Тимофеев Е., Вютрих Е., Малев Э., Реева С., Лунева Е., Парфенова Н. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 3–8.
8. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 4 (8): 6–18. DOI: 10.17816/PED846–18.
9. Лунева Е.Б., Малев Э.Г., Коршунова А.Л., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью. Педиатр. 2016; 4 (7): 96–101. DOI: 10.17816/PED7496–101.
10. Малинин В.Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга. Травматология и ортопедия России. 2006; 2: 192.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 1 (Прил. 1): 1–32.
12. Тимофеев Е.В. Распространенность диспластических синдромов и фенотипов и их взаимосвязь с особенностями сердечного ритма у лиц молодого возраста. Автореф. дис... к.м.н. СПб.; 2011.
13. Тимофеев Е.В., Белоусова Т.И., Вютрих Е.В., Земцовский Э.В., Ольховик А.Ю. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017; 8 (6): 42–9. DOI: 10.17816/PED8642–49.
14. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Лобанов М.Ю., Малев Э.Г., Вютрих Е.В., Бергмане О.А., Земцовский Э.В. Долихостеномелия как критерий диагностики марфаноидной внешности. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013; 21: 62–9.
15. Тимофеев Е.В., Зарипов Б.И., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Алгоритм диагностики марфаноидной внешности и морфофункциональные особенности сердца при этом диспластическом фенотипе. Педиатр. 2017; 8 (2): 24–31. DOI: 10.17816/PED8224–31.
16. Тимофеев Е., Земцовский Э. Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого воз-

- раста. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 21–9.
17. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Систолическая дисфункция ЛЖ у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Кардиология. 2018; 58 (S4): 29–36. DOI: 10.18087/cardio. 2435.
  18. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста- $\beta$  у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2019; 10 (1): 49–56. DOI: 10.17816/PED10149–56.
  19. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *OsteoporosInt*. 2003; 14: 559–63.
  20. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J*. 1993; 69: 373–5.
  21. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med*. 1998; 104 (6): 539–45.
- 
- REFERENCE**
1. Avrunin A.S. Formirovanie osteoporoticheskikh sdvigoв v structure kostnoj tkani (kostnye organy, struktura kostnoj tkani i ee remodelirovanie, koncepcija patogeneza osteoporoza, ego diagnostiki i lechenija) [Formation shifts for osteoporosis in the structure of the bone (bony organs, bone structure and its remodeling, the concept of the pathogenesis of osteoporosis, its diagnosis and treatment)]. St. Petersburg: Olga publishers; 1998. (In Russian).
  2. Belousova T.I., Ubels M.A., Zemtsovsky E.V. Osteoporoz i nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani u lic mladogo vozrasta [Osteoporosis and inherited connective tissue diseases in young age]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013; 5 (3): 145–51. (In Russian).
  3. Zemtsovsky E.V., Anastasieva V.G., Belan Yu.b., Brzhesky V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorsky V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., evsevieva M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Konev V.P., etc. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. Rossijskie rekomendacii [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 8 (6); S5: 2–24. (In Russian).
  4. Zemtovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V., Luneva E.B., Parfenova N.N., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Vyutrih E.V., Timofeev E.V., Belousova T.I., Bergmane O.A., Zaripov B.I., Korshunova A.L., Pankova I.A. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani. Itogi i perspektivy [Diagnosis of hereditary disorders of connective tissue. Results and prospects]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 102: 38–44. (In Russian).
  5. Parfenova N.N., Reeva S.V., Malev E.G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Vyutrih E.V., Hasanova S.I., Davtyan K.R., Timofeev E.V., Pshepij A.R. Vozrastnye aspekty problem diagnostiki nasledstvennyh narushenij struktury i funkcii soedinitel'noj tkani [Age-specific aspects of the problem of diagnostics of hereditary structure and functions of the connective tissue] *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14 (2S-2): 63–8. (In Russian).
  6. Zemtsovsky E.V., Reeva S.V., Malev E.G., Lobanov M. Yu., Belyaeva E.L., Parfenova N.N., Vyutrih E.V., Hasanova S.I., Davtyan K.R., Timofeev E.V. Algoritmy diagnostiki rasprostranennyh displasticheskikh sindromov i fenotipov. teoreticheskie podhody i prakticheskoe primenenie klassifikacii [Algorithms of diagnostics of widespread dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of classification]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15 (2): 162. (In Russian).
  7. Zemtsovsky E., Timofeev E., Vutrich E., Malev E., Reeva S., Luneva E., Parfenova N. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Algoritmy diagnostiki [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. The diagnostic algorithms]. *Medicine: theory and practice*. 2017; 2 (2): 3–8. (In Russian).
  8. Zemtsovsky E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Nasledstvennye narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Kakaja iz dvuh dejstvujushih nacional'nyh rekomendacij predpochtitel'na? [Inherited disorders (dysplasia) of the connective tissue. Which of the two existing national recommendations is preferable]. *Pediatr*. 2017; 4 (8): 6–18. (In Russian). DOI: 10.17816/PED846–18
  9. Luneva E.B., Malev E.G., Korshunova A.L., Reeva S.V., Timofeev E.V., Zemtsovsky E.V. Projavlenija kardiomiopatii u pacientov s sindromom Marfana I marfanoidnoj vneshnost'ju [Manifestations of a cardiomyopathy at patients with Marfan's syndrome and marfanoid habitus]. *Pediatr*. 2016; 4 (7): 96–101. (In Russian). DOI: 10.17816/PED7496–101.
  10. Malinin V.L. Jepidemiologicheskie aspekty osteopenii u podrostkov i junoshej Sankt-Peterburga [Epidemiological aspects of osteopenia among adolescents and youths in St. Petersburg]. *Travmatologija I ortopedija Rossii*. 2006; 2: 192. (In Russian).
  11. Nasledstvennye narushenij asoedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Rossijskie rekomendacii (pervyj peresmotr) [Official Russian guidelines for inherited connective tissue diseases]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013; 1 (Pril. 1): 1–32. (In Russian).
  12. Timofeev E.V. Rasprostranennost' displasticheskikh sindromov I fenotipov I ih vzaimosvjaz' s osobennostjami serdechnogo ritma u lic mladogo vozrasta [Prevalence of dysplastic syndromes and phenotypes and their relationship with the characteristics of the heart rhythm in young people].

- alence of the displastic syndromes and phenotypes and their interrelation with features of a warm rhythm at persons of young age] [Autoreferat of dissertation]. Saint Petersburg; 2011. (In Russian).
13. Timofeev E.V., Belousova T.I., Vyutrih E.V., Zemtsovsky E.V., Ol'hovik A. YU. Mineral'naya plotnost' kostnoj tkani I laboratornye marker kostnogo metabolizma u molodyh muzhchin s marfanoidnoj vneshnost'yu [Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus]. *Pediatr.* 2017; 8 (6): 42–9. (In Russian).
  14. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Lobanov M. Yu., Malev E.G., Vyutrih E.V., Bergmane O.A., Zemtsovsky E.V. Dolichostenomelija kak kriterij diagnosticki marfanoidnoj vneshnosti [Dolichostenomelia as an criterion of the marfanoid habitus]. *Byulleten' Federal'nogo Centra serdca, krovi I endokrinologii im. V.A. Almazova.* 2013; 21: 62–9. (In Russian).
  15. Timofeev E.V., Zaripov B.I., Zemtsovsky E.V. Algoritm diagnostiki marfanoidnoj vneshnosti I morfofunkcional'nye osobennosti serdca pri jetom displasticheskom fenotipe [A marfanoid habitus dyagnostics' algorithm and morfofunctional heart singularities relevant to this dysplastic phenotype]. *Pediatr.* 2017; 8 (2): 24–31. (In Russian). DOI: 10.17816/PED8224–31.
  16. Timofeev E., Zemtsovsky E. Rasprostranennost' vneshnih i kardial'nyh priznakov dizembriogeneza u prakticheski zdorovyh lic molodogo vozrasta [Prevalence of external and cardiac signs of dysembryogenesis in practically healthy young people]. *Medicine: theory and practice.* 2017; 2 (2): 21–9. (In Russian).
  17. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemtsovsky E.V. Sistolicheskaya disfunkciya LZH u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [Left ventricular systolic dysfunction in young subjects with marfanoid habitus]. *Kardiologiya.* 2018; 58 (S4): 29–36. (In Russian).
  18. Timofeev E.V., Malev E.G., Luneva E.B., Zemtsovsky E.V. Aktivnost' transformiruyushchego faktora rosta- $\beta$  u lic molodogo vozrasta s marfanoidnoj vneshnost'yu [The activity of transforming growth factor- $\beta$  in young age with marfanoid habitus]. *Pediatr.* 2019; 10 (1): 49–56. (In Russian).
  19. Giampietro P.F. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *OsteoporosInt.* 2003; 14: 559–63.
  20. Gray J.R., Bridges A.B., Mole P.A., Pringle T., Boxer M., Paterson C.R. Osteoporosis and the Marfan syndrome. *Postgrad Med J.* 1993; 69: 373–5.
  21. Greenspan S.L., Myers E.R., Kiel D.P., Parker R.A., Hayes W.C., Resnick N.M. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med.* 1998; 104 (6): 539–45.

## ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© *Татьяна Алексеевна Фомичева, Алексей Львович Балашов*

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

**Контактная информация:** Алексей Львович Балашов — доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail.: BalashovAL7@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ.** Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. На сегодняшний день известно более 250 видов ДСТ. Своевременная диагностика и лечение ДСТ остается одним из сложнейших разделов педиатрии, представляя не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** наследственные нарушения соединительной ткани; синдром Элерса-Данло; синдром Марфана; несовершенный остеогенез; синдром Лоис-Дитца; дисплазия соединительной ткани

## CONNECTIVE TISSUE DISORDERS

© *Tatyana A. Fomicheva, Aleksey L. Balashov*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Alexey Lvovich Balashov — Associate Professor at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course in general childcare. E-mail.: BalashovAL7@yandex.ru

**SUMMARY.** Connective tissue disorders (CTD) — a heterogeneous group of diseases caused by mutations of extracellular matrix protein genes or protein genes involved in the morphogenesis of connective tissue. Today, more than 250 types of hereditary connective tissue disorders are known. Timely diagnosis and treatment of CTD remains one of the most difficult sections of pediatrics, presenting not only a medical, but also a serious social problem.

**KEY WORDS:** connective tissue disease; Ehlers Danlos syndrome; Marfan syndrome; Loeys-Dietz syndrome; connective tissue dysplasia

## ВВЕДЕНИЕ

ДСТ — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. В основе формирования данной патологии лежит

сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. Диагностика данных заболеваний трудна. Отсутствие конкретных знаний

практических врачей о клинических проявлениях ДСТ, прогрессивного развития симптомов, возможной трансформации в аутоиммунную патологию, некомпетентность в использовании лабораторной и инструментальной диагностики усугубляет ситуацию. Неверно выставленный или несвоевременно поставленный диагноз влекут за собой отсутствие направленного лечения, полипрагмазию, как следствие вышесказанного — возникновение осложнений и формирование инвалидности у данных пациентов, ухудшая качество их жизни.

Целью обзора является освещение современного представления о клинических проявлениях и принципах диагностики таких наследственных заболеваний соединительной ткани, как синдром Элерса-Данло, синдром Марфана, синдром Лоис-Дитца и несовершенный остеогенез.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (Pubmed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (Наследственные нарушения соединительной ткани/Connective tissue disease, Синдром Элерса-Данло/Ehlers Danlos Syndrome, Синдром Марфана/Marfan syndrome, Несовершенный остеогенез/osteogenesis imperfecta, Синдром Лоис-Дитца/Loeys-Dietz syndrome, дисплазия соединительной ткани/connective tissue dysplasia) за 10 лет. Найдено 25104 источника. Для проведения литературного обзора отобрано 43 источника.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — это гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, которая обусловлена вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. В основе возникновения и формирования данной патологии лежит сочетанное действие двух главных факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных факторов внешней среды [4, 8, 9, 14]. На сегодняшний день известно более 250 видов ДСТ.

Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» обычно используется для описания клинических объектов, характеризующихся клиническими и серологически-

ми проявлениями системных аутоиммунных заболеваний, но не соответствующих критериям для определенных заболеваний соединительной ткани [2, 3, 10, 15, 18, 19, 21, 23].

Диагностика большинства ДСТ на сегодняшний день затруднена вследствие большого разнообразия клинических проявлений, связанных с её дефектами, и сходства симптомов, что затрудняет дифференциальную диагностику различных видов ДСТ [9, 20].

Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани широко распространены; знание основных клинических симптомов и принципов их диагностики необходимо врачам самых разных специальностей. В данном литературном обзоре представлено современное представление о клинических проявлениях наиболее часто встречающихся и изученных на сегодняшний день ДСТ — Синдроме Элерса-Данло, синдроме Марфана, несовершенном остеогенезе и синдроме Лоис-Дитца.

## СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО (EDS)

EDS — является группой ДСТ, которая клинически проявляется гиперрастяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, хрупкостью сосудов и атрофическим рубцеванием [11, 24, 26, 27, 33–35].

Чаще всего, EDS наследуется по аутосомно-доминантному типу, но у некоторых пациентов (до 50%) EDS может выявляться «*De novo*».

Диагностика данного синдрома вплоть до 1997 года основывалась на Вильфраншских критериях, в которых выделялось шесть типов EDS — классический, сосудистый, гипермобильный, артрохалазический, кифосколиотический и дерматоспараксис.

В 2017 г. опубликована новая международная классификация EDS. В ней описано 13 подтипов EDS (табл. 1) [16, 24, 26, 28, 33, 35].

Классический тип EDS включает аутосомно-доминантный тип наследования, а ассоциированные мутированные гены включают *COL5A1* и/или *COL1A1*, которые кодируют коллаген типа V и типа I соответственно. Основные клинические критерии включают атрофическое рубцевание, гиперрастяжимость кожи и генерализованную гипермобильность суставов. Малые клинические критерии включают эпикантические складки, хрупкость кожи, мягкую «рыхлую» кожу, легкое возникновение экхимозов, грыжу в наличии или в анамнезе, моллюскоподобные псевдоопухоли, подкожные сферулы и аналогичную

Таблица 1

## Международная классификация EDS, 2017 г.

Подтип	Аббревиатура	Тип наследования	Ген	Белок
Классический	cEDS	аутосомно-доминантный	COL5A1/2 COL1A1	Коллаген V типа Коллаген I типа (p. (Arg312Cys))
Классически-подобный	cIEDS	аутосомно-рецессивный	TNXB	Тенасцин X
Клапанно-сердечный	cvEDS	аутосомно-рецессивный	COL1A2 NMD	Коллаген I типа (полное отсутствие $\alpha 2$ цепи)
Сосудистый	vEDS	аутосомно-доминантный	COL3A1 COL1A1	Коллаген III типа Коллаген I типа
Гипермобильный	hEDS	аутосомно-доминантный	неизвестно	неизвестно
Артрохалазийный	aEDS	аутосомно-доминантный	COL1A1/2	Коллаген I типа
Дерматоспараксисный	dEDS	аутосомно-рецессивный	ADAMTS2	ADAMTS2
Кифосколиотический	kEDS	аутосомно-рецессивный	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22
Синдром хрупкой роговицы	BCS	аутосомно-рецессивный	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
Спондилодиспластический	spEDS	аутосомно-рецессивный	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	$\beta 4$ GalT7 $\beta 3$ GalT6 ZIP13
Мышечно-контрактурный	mcEDS	аутосомно-рецессивный	CHST14 DSE	D4ST1 DSE
Миопатический	mEDS	аутосомно-доминантный/ аутосомно-рецессивный	COL12A1	Коллаген XII типа
Периодонтальный	pEDS	аутосомно-доминантный	C1R/S	C1r and C1s

клиническую симптоматику у родственника первой степени родства [5, 35].

Классически-подобный тип EDS включает аутосомно-рецессивный тип наследования и связан с мутацией в гене *TNXB*, который кодирует Тенасцин X. Основные клинические критерии включают гиперрастяжимость, бархатистость и атрофические рубцы кожи, генерализованную гипермобильность суставов и легкое возникновение экхимозов. Малые клинические критерии включают некардиогенный отек нижних конечностей, умеренную проксимальную и дистальную мышечную слабость, атрофию мышц кисти и стопы, акрогерию, аксонную полинейропатию, деформированные стопы и пролапсы матки, влагалища, прямой кишки [5, 35].

Сердечно-клапанный тип EDS наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связан с мутациями в генах *COL1A2* и/или *NMD*, которые кодируют коллаген I типа. Основные клинические критерии включают гиперрастяжимость кожи с атрофическим рубцеванием и легкостью образования синяков, ограниченную или генерализованную гипермобильность суставов и прогрессирующие сердечно-клапанные нарушения. Малые клинические критерии включают дефор-

мации стоп, деформации грудной клетки, вывихи суставов и паховые грыжи [5, 35].

Сосудистый тип EDS имеет аутосомно-доминантный характер наследования и связан с мутациями в гене *COL3A1* и/или *COL1A1*, которые кодируют коллаген типа III и типа I соответственно. Основные клинические критерии включают — разрыв аорты в молодом возрасте, спонтанный разрыв матки (в частности, в третьем триместре без факторов риска), спонтанная перфорация сигмовидной кишки в отсутствие дивертикулов и другой патологии, образование каротидно-кавернозной фистулы без травмы и семейный анамнез, подтвержденный генетическим тестированием. Синяки, не связанные с травмой и/или в необычных местах (таких как щеки и спина), тонкая полупрозрачная кожа с видимым венозным рисунком, акрогереия, характерный внешний вид лица, деформация стоп, гипермобильность мелких суставов, врожденный вывих бедра, кератоконус, рецессия, хрупкость десен, раннее развитие варикозной болезни и спонтанный пневмоторакс являются малыми критериями, которые должны быть разумно идентифицированы для применения дальнейших диагностических мер [5, 35].

Гипермобильный тип EDS включает ауто-сомно-доминантный тип наследования и не имеет известных связанных мутаций генов на момент публикации системы классификации 2017 года [5, 35]. Для постановки данного диагноза необходимо сочетание трех больших критериев: генерализованная гипермобильность суставов, системное вовлечение соединительной ткани и мышечно-скелетные осложнения. Диагноз ставится при исключении других известных заболеваний соединительной ткани, проявляющихся синдромом гипермобильности суставов.

Артрохалазийный тип EDS имеет ауто-сомно-доминантный тип наследования и связан с мутациями в гене *COL1A1/2*, кодирующем коллаген I типа. Большими критериями данного типа являются: врожденный двусторонний вывих бедра, тяжелая гипермобильность суставов с множественными вывихами/подвывихами и гиперрастяжимость кожи. Дополнительные критерии — мышечная гипотония, кифосколиоз, хрупкость тканей, включая атрофические рубцы, легко травмируемая кожа [5].

Дерматоспараксисный тип EDS — имеет ауто-сомно-рецессивное наследование, обусловлен нарушением в гене *ADAMTS2*. Данный тип проявляется чрезвычайной хрупкостью кожи с врожденными или приобретенными разрывами, характерными черепно-лицевыми особенностями, которые проявляются при рождении, в раннем младенчестве или развиваются позже, избыточной слабой кожей со складками на запястьях и щиколотках, морщинистыми ладонями, выраженной синячковойостью, подкожными гематомами и кровоизлияниями, пупочной грыжей, задержкой физического развития [5].

Кифосколиотический тип EDS представляет собой ауто-сомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, характеризующееся ранним началом, прогрессирующим кифосколиозом, гипотонией, задержкой моторики, повышенной растяжимостью кожи, ломкостью кожи и гипермобильностью суставов. Другие особенности включают микрокорнею, хрупкость глаз и склеры, хабитус *Marfanoid*, атрофические рубцы на коже и разрыв артерии. Расстройство возникает в результате дефицита фермента коллагена лизилгидроксилазы I из-за мутаций в гене *PLOD1* [5, 39].

Синдром хрупкой роговицы — имеет ауто-сомно-рецессивный тип наследования и обусловлен дефектом гена *ZNF469* (цинк-проводящий протеин с неизвестной функцией) и/или *PRDM5* (ДНК-транскрипционный фактор семейства *PR/SET*). Синдром чаще всего

проявляется ранним дебютом прогрессирующего кератоглобуза, синими склерами, тонкой роговицей и ранним началом прогрессирующего кератоконуса [5].

Спондилодиспластический тип EDS (ауто-сомно-рецессивное наследование) проявляется прогрессирующей задержкой физического развития, тяжелой врожденной мышечной гипотонией, переразгибанием конечностей. Дополнительно могут определяться — повышенная эластичность, мягкость, истончение, полупрозрачность кожи, плоскостопие, задержка моторного развития, остеопения и задержка когнитивного развития. Заболевание обусловлено мутацией гена *B4GALT7* (галактозилтрансфераза I) и/или *B3GALT6* (галактозилтрансфераза II) и/или *SLC39A13* (гомодимерный трансмембранный протеин 13 (*ZIP13*)) [5].

Мышечно-контрактурный тип EDS имеет ауто-сомно-рецессивное наследование, вызван мутациями в гене карбогидратсульфотрансферазы 14/дерматан-4-О-сульфотрансферазы 1 (*CHST14/D4ST1*, *mcEDS-CHST14*) или в гене дерматансульфатэпимеразы (*DSE*, *mcEDS-DSE*). К настоящему времени в литературе описан 41 пациент из 28 семей с *mcEDS-CHST14* и пять пациентов из четырех семей с *mcEDS-DSE*. Клинические признаки включают мульти-системные врожденные пороки развития и прогрессирующие проявления, связанные с хрупкостью соединительной ткани. Выявлено, что при мутации гена *mcEDS-DSE* проявляются более легким фенотипом, чем при мутации гена *mcEDS-CHST14* [5, 29, 30].

Миопатический тип EDS вызывается мутацией гена *COL12A1*, отвечающего за коллаген XII типа и проявляется врожденной мышечной гипотонией и/или атрофией, проксимальными суставными контрактурами (колени, бедра, локоть), гипермобильностью периферических суставов. Также могут иметь место мягкая рыхлая кожа, атрофические рубцы, задержка моторного развития, миопатия по данным биопсии мышц [5].

Периодонтальный (зубной) тип EDS проявляется тяжелым периодонтитом, характеризующимся ранним началом, слабостью закрепления зубов в деснах, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью, хрупкостью кожи, аномальными рубцами (широкие или атрофические), марфаноподобными чертами лица. Вызван мутацией гена *C1R* или *C1S* — субъединицы C1r и C1s первого компонента классического пути комплемента [5].

Пациенты с EDS, особенно с гипермобильным типом EDS, часто неправильно диагно-

стируются с такими состояниями, как фибромиалгия, синдром хронической усталости или депрессия, учитывая совпадение симптомов и психосоциальное воздействие, которое они оказывают на пациента [34].

### НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ (OI)

OI — генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, которое проявляется повышенной ломкостью костей и высокой частотой переломов вследствие травм несоответствующей им силы. Другие клинические симптомы (такие как голубые склеры, несовершенный дентиногенез, гипермобильность суставов и прогрессирующая тугоухость) встречаются в зависимости от типа и степени тяжести заболевания. Первые научные описания болезни появились в 1788 г., однако только в последние 10 лет отмечается значительный прогресс в понимании ее генетической и патогенетической природы [25, 36, 43].

Заболевание встречается с частотой 1:10000 в общей популяции. OI характеризу-

ется широким спектром клинических проявлений — от самых легких типов течения до перинатально-летальной формы и тяжелых деформаций костей. В большинстве случаев заболевание наследуется аутосомно-доминантно и вызвано мутацией в гене коллагена I типа. Классификация и основные клинические проявления по каждому типу представлены в таблице 2 [42, 43].

Несовершенный остеогенез (OI) типа I можно спутать с некоторыми подтипами синдрома EDS из-за гипермобильности суставов. Тем не менее, комбинация симптоматики, в дополнение к генетическому тестированию, позволяют дифференцировать эти два синдрома [34].

### СИНДРОМ МАРФАНА (MFS)

Это наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся эктопией хрусталика, расширением и расслоением корня аорты и специфическими особенностями скелета [22, 24, 27, 34, 37, 40].

Таблица 2

Классификация OI

Тип OI	Основные проявления
I тип — легкий, недеформирующий	Голубые склеры, умеренная деформация конечностей, компрессионные переломы позвонков в школьном возрасте, гипермобильность суставов, несовершенный дентиногенез и тугоухость возможны
II тип — перинатальный, до летального исхода	Тяжелые деформации конечностей, внутриутробные переломы, нарушение минерализации костей черепа, висцеральные грыжи, рахитические четки.
III тип — тяжелый, деформирующий	Короткие искривленные конечности, короткое туловище, внутриутробные и перинатальные переломы, в т.ч. позвонков, характерная треугольная форма лица, несовершенный дентиногенез, темно-голубые или серые склеры, гиперпластические костные мозоли, телескопические переломы
IV тип — средней тяжести, деформирующий	Умеренная задержка роста, рахитоподобные изменения метафизов, выявляемые при рождении, позже линии склероза в метафизах. Кальцификация межкостных мембран предплечья и голени, гипертрофические костные мозоли
V тип — средней тяжести, деформирующий	Гипертрофические костные мозоли в местах переломов и остеотомий. Белые склеры, несовершенный дентиногенез не характерен
VI тип — средней тяжести/тяжелый, деформирующий	Умеренная задержка роста. Белые склеры, несовершенный дентиногенез не характерен. Накопление остеоида в местах переломов и остеотомий. Плохой ответ на терапию бисфосфонатами
VII тип — средней тяжести, деформирующий (до летального исхода)	Внутриутробные переломы, соха вага, белые склеры, ризомелия. Несовершенный дентиногенез не характерен. Напоминает OI III типа
VIII тип — тяжелый, деформирующий (до летального исхода)	Выраженная задержка роста, выраженная деминерализация скелета, платиспондилы, сколиоз, расширение метафизов, длинные фаланги, белые склеры
IX тип — тяжелый, деформирующий (до летального исхода)	Грубая задержка роста, серые или голубые склеры, короткие, искривленные конечности

В 1991 году мутации *FBNI* были идентифицированы как генетическая причина MFS. MFS обычно имеет аутосомно-доминантный тип наследования и вызывается гетерозиготными мутациями в *FBNI*. Однако в очень редких случаях были выявлены гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации. Приблизительно 95% пробандов Марфана объясняются мутациями *FBNI*, и к настоящему времени описано более 1800 различных мутаций. Примерно у трети пациентов причиной заболевания является мутация «*De novo*». Существует также неонатальная форма MFS (nMFS). Неонатальная MFS обычно характеризуется ранним началом, тяжелыми сердечно-сосудистыми проявлениями, что может привести к сердечной недостаточности — частой причине смерти у пациентов с nMFS.

*FBNI* кодирует белок фибриллин-1. Мутации в фибриллине-1 не только вызывают ослабление структуры соединительной ткани, но также влияют на регуляцию цитокина TGFβ. В тканях аорты пациентов с MFS передача сигналов TGFβ повышена, и это приводит к измененной транскрипции генов-мишеней, включая фактор роста соединительной ткани и матричные металлопротеиназы.

В прошлом диагноз MFS ставился на основе нозологии Берлина и Гента. В настоящее время диагноз ставится на основе пересмотренной нозологии Гента, созданной в 2010 году — исключены синдром гипермобильности суставов, арковидное небо и грыжи в связи с неспецифичностью данных проявлений. Выделено два наиболее специфичных для MFS симптома — расширение аорты и эктопия хрусталика. Для лиц моложе 20 лет постановка диагноза основывается на Z-критерии, семейном анамнезе и таблице баллов системного вовлечения соединительной ткани [31].

Люди с синдромом Марфана обычно очень высокого роста с длинными конечностями, длинным лицом и длинными пальцами рук и ног, гипомускулатурой, а также деформациями грудной клетки, позвоночника, бедра и стопы. Важным и потенциально опасным для жизни аспектом синдрома Марфана является аневризма корня аорты с риском последующего разрыва. Другие клинические признаки включают пролапс митрального клапана, пневмоторакс, миопию. Ткани, пораженные синдромом Марфана (аорта, костно-мышечные ткани, твердая мозговая оболочка, легкие и роговица), богаты фибриллинами. Эктопия хрусталика является еще одной характеристикой синдрома Марфана, присутствующей

примерно у 60% пациентов. Она вызвана слабостью связки хрусталика. Со стороны дыхательной системы у пациентов с MFS часто (42%) наблюдается обструктивное и центральное апноэ во сне, спонтанный пневмоторакс.

Синдром Марфана имеет много сходных характеристик с различными подтипами синдрома EDS (в частности, тип гипермобильности), однако общий диагноз синдрома Марфана можно разделить как клинически, так и генетически. Генетически, мутации часто идентифицируются в гене фибриллина-1. Клинически, когда гипермобильность суставов присутствует у пациента с marfanoid-хабитусом, эктопией хрусталика и/или патологией корня аорты, следует подозревать EDS и синдром Марфана, однако при EDS патология корня аорты выражена меньше и вряд ли будет прогрессировать с возрастом, в отличие от MFS [34].

---

#### СИНДРОМ ЛОИС-ДИТЦА (LDS)

---

LDS был впервые описан в 2005 году Бартом Лоисом и Гарри Дитцем. Синдром вызван мутацией в генах, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста (TGFBR1 или TGFBR2). Наследуется LDS по аутосомно-доминантному типу. Синдром Лойса-Дитца в зависимости от подтипа может протекать в легкой или тяжелой формах. Существует 6 подтипов LDS (таблица 3).

Основными клиническими проявлениями являются — особенности лицевой части черепа (гипертелоризм, раздвоение твердого неба или небного язычка), поражение сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца (ОАП, ДМПП), аортальные и артериальные аневризмы), поражение костно-суставной системы (сколиоз, деформации грудной клетки, деформации пальцев кистей и стоп, гипермобильность суставов, возможен краниостеноз).

Клинически LDS во многом схож с MFS (сколиоз, плоскостопие, деформация передней части грудной клетки, спонтанный пневмоторакс), отличительной особенностью LDS является наличие гипертелоризма, раздвоения язычка и расщелины неба, а также широко распространенной аневризмы и извилистости аорты и артерий [32, 35, 40]. Важные дополнительные симптомы, которые отличают LDS от MFS, включают краниосиностоз, косоплоскостопие, контрактуры суставов и нестабильность шейного отдела позвоночника. По сравнению с

Таблица 3

## Классификация LDS

Подтипы LDS	Ген	Частота встречаемости
LDS тип 1	<i>TGFBR1</i>	20–25%
LDS тип 2	<i>TGFBR2</i>	55–60%
LDS тип 3	<i>SMAD3</i>	5–10%
LDS тип 4	<i>TGFB2</i>	5–10%
LDS тип 5	<i>TGFB3</i>	1–5%
LDS тип 6	<i>SMAD2</i>	1–5%

MFS сердечно-сосудистые проявления являются более серьезными, и аневризмы аорты имеют тенденцию расслаиваться или разрываться при меньшем диаметре и в более молодом возрасте. Кроме того, аневризмы аорты не ограничиваются корнем или восходящей аортой, часто затрагивают боковые ветви аорты и сосуды головного мозга. Кроме того, дополнительно могут проявляться такие малые критерии, как паховая, пупочная грыжа, тонкая полупрозрачная кожа, плохое заживление ран и атрофические рубцы (в отличие от MFS). Напротив, нет никакой связи между LDS и эктопией хрусталика (которая является отличительной особенностью MFS) [34, 40].

Синдром Лоис-Дитца можно спутать с синдромом Элерса-Данлоса из-за его аутосомно-доминантного типа наследования и ранней диагностики патологии аорты, особенно аневризм. Тем не менее, существует клиническая триада, которая характерна для LDS, которая помогает врачу поставить диагноз. Триада включает раздвоение языка/расщелину неба, гипертелоризм и аневризму аорты [34].

Помимо поражения кожной, костной, мышечной, суставной, глазной систем, которые были описаны выше, при ДСТ с такой же частотой поражаются органы бронхолегочной системы, сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта [2, 4, 8, 9, 14, 19].

Наибольшее количество изменений, вызванных ДСТ, наблюдалось со стороны сосудистой системы (n=76; 79,1%) и сердца (n=35; 36, 45%) [3].

У больных ДСТ отмечается деформация сердца по типу «капельного», несостоятельность внеклеточного матрикса сердца и сосудов, миксоматозная дегенерация створок хорд и подклапанных структур, аневризма межпредсердной перегородки, аномалии проводящей системы (к примеру — миграция водителя ритма встречается у каждого 3–4 пациента с ДСТ), гипоплазия аорты, гипоплазия

легочного ствола, опухоли сердца (миксома, рабдомиома), системная несостоятельность венозной стенки (варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, малого таза, варикоцеле) — данные изменения являются также факторами риска для возникновения хронической сердечной недостаточности у таких пациентов.

Синдром ДСТ нередко сочетается с патологией мочевыводящей системы: аномалии развития (такие как удвоение почки или мочевыводящих путей), поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, атония чашечно-лоханочной системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенный мочевой пузырь, дисметаболические нефропатии. На фоне данных нарушений повышается частота развития острых и хронических пиелонефритов, гломерулонефритов, циститов. Инфекционные процессы протекают тяжелее и требуют как правило более частой и серьезной терапии. Кроме того, пиелонефрит у детей на фоне врожденных аномалий развития органов мочевой системы имеет характерные особенности течения: чаще протекает скрытно и малосимптомно, как правило, проявляется изолированным мочевым синдромом, двусторонностью поражения, наличием мембрано-деструктивного процесса, недостаточностью пиридоксина.

Нарушение структуры соединительной ткани приводит к существенным морфологическим и функциональным изменениям органов дыхания — нарушение формирования эластического каркаса легких (образование эмфизематозных булл, поликистоза, спонтанного пневмоторакса, гипоплазия легких); дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов (повышение их подвижности — трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомагалия, возникновение бронхоэктазов) [17, 38].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что ДСТ диагностируется примерно у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (СП). Также у пациентов с ДСТ выявляется экспираторный пролапс с высокой частотой развития бронхообструктивного синдрома (БОС) с эпизодами обструктивного апноэ во сне [21, 35, 36]. Типично присоединение БОС при пневмониях. Аномалии строения бронхолегочной системы на фоне ДСТ способствуют ухудшению элиминации патогенных агентов в условиях измененной иммунной реактивности, что ведет к увеличению частоты пневмоний, вызванных атипичной флорой. Интерстициальная

болезнь легких является одним из наиболее серьезных легочных осложнений заболеваний соединительной ткани и характеризуется большим процентом смертности [16, 41]. Особо тяжелое клиническое течение бронхолегочной патологии и быстрое формирование осложнений наблюдаются у больных с марфаноподобным и элерсоподобным фенотипами ДСТ [1].

Патология желудочно-кишечного тракта у детей с ДСТ встречается в 70% случаев (чаще всего у пациентов с синдромом гипермобильности). Нарушение в структуре соединительной ткани приводит к возникновению диафрагмальных грыж, птозам органов брюшной полости и почек, дивертикулам различных отделов кишечника, долихосигме, пролапсу прямой кишки и органов малого таза, поликистозу почек и т.д. [4, 8, 27].

ДСТ часто сопровождается хроническими гастритами и гастродуоденитами. Однако по результатам исследований отмечается, что у подростков с ДСТ инфекция *H. pylori* как причина хронического гастрита выявляется существенно реже, чем у подростков без ДСТ и в общей популяции больных хроническим гастритом. Это может говорить о других, например, аутоиммунных механизмах развития хронического гастрита у данной категории подростков или о возможности инфицирования этих пациентов только высокопатогенными штаммами микроба, что требует дальнейшего изучения [6, 7, 12, 13, 27].

Также ДСТ часто сопровождаются нарушениями со стороны центральной и вегетативной нервной системы, геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза, нарушениями системы иммунной защиты. Есть данные о высокой частоте диагностики синдромов вторичного иммунодефицита — аутоиммунного и аллергического [8, 14, 19, 21].

## ВЫВОДЫ

У пациентов с ДСТ отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем; большое количество узких специалистов и их рекомендаций, которые не всегда совместимы между собой, говорят об отсутствии комплексного подхода к терапии ДСТ и влекут за собой возникновение осложнений, формирование инвалидности. Отсутствие конкретных знаний практических врачей о клинических

проявлениях ДСТ, прогрессивного течения (на начальных этапах ДСТ может проявляться моносимптомно или влиять на одну систему органов, но в дальнейшем в большинстве случаев затронет и остальные органы и системы — данный факт необходимо помнить для ранней диагностики нарушений и профилактики возникновения осложнений). Некомпетентность в использовании лабораторной и инструментальной диагностики усугубляет ситуацию. Диагностика и лечение ДСТ остается одним из сложнейших разделов педиатрии, представляя не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [4, 8, 10, 14, 19, 21]. Возможности генно-молекулярных исследований для большей части населения России малодоступны. В связи с этим умение врача педиатра диагностировать ДСТ, диспластические фенотипы, используя современные клинические, лабораторные и инструментальные методы; консультации различных специалистов при коморбидных состояниях, совместно согласуя план наблюдения пациента с определением приоритетных патологических изменений со стороны органов и систем; а также терапию и исключение полипрагмазии; поможет избежать возникновения серьезных осложнений, инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Кадурин Т.И., Копцева А.В., Краснова Е.Е., Мамбетова А.М., Нестеренко З.В., Чухловина М.Л. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Педиатр. 2016; 7 (4): 5–36.
2. Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Баранов А.А., Бутолин Е.Г., Верещагина Г.Н., Вершинина М.В., Викторова И.А., Воєвода М.И., Галявич А.С., Гарганеева Н.П., Гендлин Г.Е., Гладких Н.Н., Глотов А.В., Гнусев С.Ф., Гольцова Л.Г., Горбунова В.Н., Гринберг Л.М., Громова О.А. и др. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). Терапия. 2019; 5, 7 (33): 9–42.
3. Акатова Е.В., Богинская О.А., Вершинина М.В., Викторова И.А., Глотов А.В., Головская Б.В., Горева И.Ю., Громова О.А., Демидова М.Ю., Дрокина О.В., Друк И.В., Дубилей Г.С., Ермачкова Л.В., Живилова Л.А., Иванова А.О., Иванова Е.А., Ильиных А.А., Исаева А.С., Иванова Д.С., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике

- врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М., 2016.
4. Анастасьева в.г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Конев В.П., Коненков В.И., Маколкин В.И., Медведев В.П., Михайловский М.В. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Функциональная диагностика. 2009; 3: 61–87.
  5. Арсентьев Вадим Геннадиевич, Кадурина Тамара Ивановна, Аббакумова Лариса Николаевна. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса-Данло. Педиатр. 2018; 1.
  6. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Новикова В.П., Листопадова А.П., Демченкова О.А. Частота встречаемости инфекции *helicobacter pylori* у подростков с дисплазией соединительной ткани. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013; 2: М4–М4а.
  7. Демченкова О.А., Новикова В.П., Листопадова А.П., Петровский А.Н. Цитокиновый профиль при хроническом гастрите и дисплазии соединительной ткани у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1 (125): 34–6.
  8. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожак Г.И., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8; 6 (S5): 2–24.
  9. Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожак Г.И., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсеева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов А.В., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. В сборнике: Национальные клинические рекомендации Всероссийское научное общество кардиологов; сборник подготовили: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н.М.; 2009: 221–50.
  10. Земцовский Э., Тимофеев Е., Вютрих Е., Малев Э., Реева С., Лунева Е., Парфенова Н. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 3–8.
  11. Кадурина Т.И., Шторина Г.Б., Кондратьева Г.В., Шестакова М.Д., Жидких В.Д. Семейный случай синдрома Элерса-Данлоса 8 типа. Клиническая медицина. 1996; 1: 63.
  12. Листопадова А.П., Новикова В.П., Демченкова О.А., Азанчевская С.В., Петровский А.Н. Особенности хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицинский академический журнал. 2014; 14 (S): 17–20.
  13. Листопадова А.П., Новикова В.П., Калинина Н.М., Демченкова О.А., Петровский А.Н. Хронический гастрит (ХГ) у детей на фоне заболеваний соединительной ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 2 (102): 73.
  14. Малев Э.Г., Березовская Г.А., Парфенова Н.Н., Реева С.В., Лунева Е.Б., Беляева Е.Л., Лобанов М.Ю., Красавина Д.А., Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П., Белан Ю.Б., Викторова И.А., Галявич А.С., Гендлин Г.Е., Верещагина Г.Н., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Гладких Н.Н. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013; 18 (1): 1–32.
  15. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани — медикосоциальный феномен XXI века. Новости медицины и фармации. 2012; 1 (5): 17.
  16. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и интерстициальные болезни легких у детей. Перинатология и педиатрия. 2011; 4 (48): 95.
  17. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 6 (111): 62–4.
  18. Нестеренко З.В. Кардио-респираторные проявления дисплазии соединительной ткани. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2011; 6 (2): 41–5.
  19. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. Здоровье ребенка. 2010; 5 (26): 131–3.
  20. Нестеренко З.В. Трудности диагностики соматической патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицина: теория и практика. 2018; 3 (S): 140–4.
  21. Нестеренко З.В. Феномен дисплазии соединительной ткани сердца. Миксоматоз сердечных клапанов. Український медичний альманах. 2010; 13 (4): 139.
  22. Тимофеев Е., Земцовский Э., Галенко А., Иванов С. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1 (1): 14–9.
  23. Antunes M., Scirè C.A., Talarico R., et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2019; 4 (Suppl 1): e000786. Published 2019 Feb 26. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000786.
  24. Bascom R., Schubart J.R., Mills S., et al. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. Am J Med Genet A. 2019; 179 (4): 552–60. DOI:10.1002/ajmg.a.61054.

25. Brizola E., Zambrano M.B., Pinheiro B.S., Vanz A.P., Félix T.M. Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. *Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. Rev Paul Pediatr.* 2017; 35 (2): 171–7. DOI:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00001.
26. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med.* 2018; 20 (6): 562–73. DOI:10.1038/gim.2017.138
27. Inayet N., Hayat J.O., Kaul A., Tome M., Child A., Poullis A. Gastrointestinal Symptoms in Marfan Syndrome and Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018: 4854701. Published 2018 Jul 29. DOI:10.1155/2018/4854701.
28. Kitagawa T., Matsui N., Nakaizumi D. Structured Rehabilitation Program for Multidirectional Shoulder Instability in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Case Rep Orthop.* 2020; 2020: 8507929. Published 2020 Feb 1. DOI:10.1155/2020/8507929.
29. Kosho T., Mizumoto S., Watanabe T., Yoshizawa T., Miyake N., Yamada S. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel).* 2019; 11 (1): 43. Published 2019 Dec 29. DOI:10.3390/genes11010043.
30. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; e1197. DOI:10.1002/mgg3.1197.
31. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome *J Med Genet* 2010; 47: 476–85.
32. MacCarrick G., Black J.H. 3rd, Bowdin S., et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014; 16 (8): 576–87. DOI:10.1038/gim.2014.11
33. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175 (1): 8–26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552
34. Meester JAN., Verstraeten A., Schepers D., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B.L. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6 (6): 582–94. DOI:10.21037/acs.2017.11.03.
35. Miklovic T., Sieg V.C. Ehlers Danlos Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
36. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol.* 2018; 71–2: 294–312. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.010.
37. Muiño-Mosquera L., Bauters F., Dhondt K., et al. Sleep apnea and the impact on cardiovascular risk in patients with Marfan syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019; 7 (8): e805. DOI:10.1002/mgg3.805.
38. Sedky K., Gaisl T., Bennett D.S. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Joint Hypermobility Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15 (2): 293–9. Published 2019 Feb 15. DOI:10.5664/jcsm.7636.
39. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (10): e96. Published 2020 Mar 16. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e96.
40. Takeda N., Yagi H., Hara H., et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Int Heart J.* 2016; 57 (3): 271–7. DOI:10.1536/ihj.16–094
41. Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G., et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 407. Published 2020 Feb 3. DOI:10.3390/jcm9020407.
42. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90 (6): 536–41. DOI:10.1016/j.jped.2014.05.003.
43. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment [published correction appears in *Am J Med Genet A.* 2015 May; 167A (5): 1178]. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A (6): 1470–81. DOI:10.1002/ajmg.a.36545

---

## REFERENCES

1. Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G., Kadurina T.I., Kopceva A.V., Krasnova E.E., Mambetova A.M., Nesterenko Z.V., Chuhlova M.L. Poliorgannye narusheniya pri displaziyah soedinitel'noj tkani u detej. [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children]. *Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proekt rossijskikh rekomendacij. Pediatr.* 2016; 7 (4): 5–36. (In Russian).
2. Akatova E.V., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutyunov G.P., Baranov A.A., Butolin E.G., Vereshchagina G.N., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Garganeeva N.P., Gendlin G.E., Gladkih N.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gol'cova L.G., Gorbunova V.N., Grinberg L.M., Gromova O.A. i dr. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani (proekt klinicheskikh rekomendacij). [Undifferentiated connective tissue dysplasias (draft clinical guidelines)]. *Terapiya.* 2019; 5, 7 (33): 9–42. (In Russian).
3. Akatova E.V., Boginskaya O.A., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Glotov A.V., Golovskoj B.V., Goreva I.YU., Gromova O.A., Demidova M.YU., Drokina O.V., Druk I.V., Dubilej G.S., Ermachkova L.V., ZHivilova L.A., Ivanova A.O., Ivanova E.A., Il'inyh A.A., Isaeva A.S., Ivanova D.S., Konev V.P. i dr. Displaziya soedinitel'noj tkani v praktike vrachej pervichnogo zve-

- na zdravoohraneniya. [Dysplasia of connective tissue in the practice of primary care physicians]. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva; 2016. (In Russian).
4. Anastas'eva v.g., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov P.C., Klemenov A.V., Konev V.P., Kononov V.I., Makolkin V.I., Medvedev V.P., Mihajlovskij M.V. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. Rossijskie rekomendacii. Funkcional'naya diagnostika. 2009; 3: 61–87. (In Russian).
  5. Arsent'ev Vadim Gennadievich, Kadurina Tamara Ivanovna, Abbakumova Larisa Nikolaevna. Novye principy diagnostiki i klassifikacii sindroma Elersa — Danlo. [New principles of diagnosis and classification of Ehlers-Danlos syndrome]. *Pediatr.* 2018; 1. (In Russian).
  6. Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Novikova V.P., Listopadova A.P., Demchenkova O.A. Chastota vstrechaemosti infekcii helicobacter pylori u podrostkov s displaziej soedinitel'noj tkani. [The incidence of helicobacter pylori infection in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2013; 2: M4–M4a. (In Russian).
  7. Demchenkova O.A., Novikova V.P., Listopadova A.P., Petrovskij A.N. Citokinovyj profil' pri hronicheskom gastrite i displazii soedinitel'noj tkani u detej. [Cytokine profile in chronic gastritis and connective tissue dysplasia in children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2016; 1 (125): 34–6. (In Russian).
  8. Zemcovskij e.v., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Konev V.P. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. *Rossijskie rekomendacii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2009; 8; 6 (S5): 2–24. (In Russian).
  9. Zemcovskij E.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Anastas'eva V.G., Belan Yu.B., Brzheskij V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskij V.E., Gendlin G.E., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gromova O.A., Evsev'eva M.E., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov A.V., Konev V.P. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. V sbornike: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov; sbornik podgotovili: Oganov R.G., Mamedov M.N. Moskva; 2009: 221–50. (In Russian).
  10. Zemtsovsky E., Timofeev E., Vutrich E., Malev E., Reeva S., Luneva E., Parfenova N. Nasledstvennyj narusheniya (displazii) soedinitel'noj tkani. Algoritmy diagnostiki. [Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. The diagnostic algorithms]. *Medicine: theory and practice.* 2017; 2 (2): 3–8. (In Russian).
  11. Kadurina T.I., Shtorina G.B., Kondrat'eva G.V., Shestakova M.D., Zhidkih V.D. Semejnyj sluchaj sindroma Elersa-Danlosa 8 tipa. [A familial case of type 8 Ehlers-Danlos syndrome]. *Klinicheskaya medicina.* 1996; 1: 63. (In Russian).
  12. Listopadova A.P., Novikova V.P., Demchenkova O.A., Azanchevskaya S.V., Petrovskij A.N. Osobennosti hronicheskogo gastrita u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [Features of chronic gastritis in children with connective tissue dysplasia]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2014; 14 (S): 17–20. (In Russian).
  13. Listopadova A.P., Novikova V.P., Kalinina N.M., Demchenkova O.A., Petrovskij A.N. Hronicheskij gastrit (HG) u detej na fone zabozevanij soedinitel'noj tkani. [Chronic gastritis (CG) in children with connective tissue diseases]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2014; 2 (102): 73. (In Russian).
  14. Malev E.G., Berezovskaya G.A., Parfenova N.N., Reeva S.V., Luneva E.B., Belyaeva E.L., Lobanov M.Yu., Krasavina D.A., Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutyunov G.P., Belan Yu.B., Viktorova I.A., Galyavich A.S., Gendlin G.E., Vereshchagina G.N., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusaev S.F., Gladkih N.N. i dr. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noj tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnostics and treatment]. *Rossijskie rekomendacii (1 peresmotr). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2013; 18 (1): 1–32. (In Russian).
  15. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani -medikosocial'nyj fenomen XXI veka. [Connective tissue dysplasia is a medical and social phenomenon of the XXI century]. *Novosti mediciny i farmacii.* 2012; 1 (5): 17. (In Russian).
  16. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani i intersticial'nye bolezni legkih u detej. [Connective tissue dysplasia and interstitial lung disease in children]. *Perinatologiya i pediatriya.* 2011; 4 (48): 95. (In Russian).
  17. Nesterenko Z.V. Displaziya soedinitel'noj tkani i sovremennoe techenie pnevmonij u detej. [Dysplasia of connective tissue and the current course of pneumonia in children]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2009; 6 (111): 62–4. (In Russian).
  18. Nesterenko Z.V. Kardio-respiratornye proyavleniya displazii soedinitel'noj tkani. [Cardio-respiratory manifestations of connective tissue dysplasia]. *Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya.* 2011; 6 (2): 41–5. (In Russian).
  19. Nesterenko Z.V. Klassifikacionnye koncepcii displazii soedinitel'noj tkani. [Classification concepts of connective tissue dysplasia]. *Zdorov'e rebenka.* 2010; 5 (26): 131–3. (In Russian).
  20. Nesterenko Z.V. Trudnosti diagnostiki somaticheskoy patologii u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [Dif-

- ficulties in diagnosing somatic pathology in children with connective tissue dysplasia]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3 (S): 140–4. (In Russian).
21. Nesterenko Z.V. Fenomen displazii soedinitel'noj tkani serdca. [The phenomenon of dysplasia of the connective tissue of the heart. Myxomatosis of the heart valves]. *Miksomatoz serdechnyh klapanov. Ukraïns'kij medicnij al'manah*. 2010; 13 (4): 139. (In Russian).
  22. Timofeev E., Zemtsovsky E., Galenko A., Ivanov S. Osobennosti EKG pokoya u yunoshej s marfanoidnoj vneshnost'yu [Features of resting ECG in young men with marfanoid appearance]. *University therapeutic Bulletin*. 2019; 1 (1): 14–9. (In Russian).
  23. Antunes M., Scirè C.A., Talarico R., et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019; 4 (Suppl 1): e000786. Published 2019 Feb 26. DOI:10.1136/rmdopen-2018-000786.
  24. Bascom R., Schubart J.R., Mills S., et al. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization. *Am J Med Genet A*. 2019; 179 (4): 552–60. DOI:10.1002/ajmg.a.61054.
  25. Brizola E., Zambrano M.B., Pinheiro B.S., Vanz A.P., Félix T.M. Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children. *Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças. Rev Paul Pediatr*. 2017; 35 (2): 171–7. DOI:10.1590/1984-0462/2017;35;2;00001.
  26. Dhondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med*. 2018; 20 (6): 562–73. DOI:10.1038/gim.2017.138
  27. Inayet N., Hayat J.O., Kaul A., Tome M., Child A., Poullis A. Gastrointestinal Symptoms in Marfan Syndrome and Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 4854701. Published 2018 Jul 29. DOI:10.1155/2018/4854701
  28. Kitagawa T., Matsui N., Nakaizumi D. Structured Rehabilitation Program for Multidirectional Shoulder Instability in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *Case Rep Orthop*. 2020; 2020: 8507929. Published 2020 Feb 1. DOI:10.1155/2020/8507929.
  29. Kosho T., Mizumoto S., Watanabe T., Yoshizawa T., Miyake N., Yamada S. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel)*. 2019; 11 (1): 43. Published 2019 Dec 29. DOI:10.3390/genes11010043.
  30. Lautrup C.K., Teik K.W., Unzaki A., et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; e1197. DOI:10.1002/ajmg.a.36545.
  31. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome *J Med Genet* 2010; 47: 476–85.
  32. MacCarrick G., Black J.H. 3rd, Bowdin S., et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014; 16 (8): 576–87. DOI:10.1038/gim.2014.11
  33. Malfait F., Francomano C., Byers P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175 (1): 8–26. DOI:10.1002/ajmg.c.31552
  34. Meester JAN., Verstraeten A., Schepers D., Alaerts M., Van Laer L., Loeys B.L. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017; 6 (6): 582–94. DOI:10.21037/acs.2017.11.03.
  35. Miklovic T., Sieg V.C. Ehlers Danlos Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
  36. Morello R. Osteogenesis imperfecta and therapeutics. *Matrix Biol*. 2018; 71–2: 294–312. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.010.
  37. Muiño-Mosquera L., Bauters F., Dhondt K., et al. Sleep apnea and the impact on cardiovascular risk in patients with Marfan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7 (8): e805. DOI:10.1002/mgg3.805.
  38. Sedky K., Gaisl T., Bennett D.S. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Joint Hypermobility Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15 (2): 293–9. Published 2019 Feb 15. DOI:10.5664/jcsm.7636.
  39. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing. *J Korean Med Sci*. 2020; 35 (10): e96. Published 2020 Mar 16. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e96.
  40. Takeda N., Yagi H., Hara H., et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Int Heart J*. 2016; 57 (3): 271–7. DOI:10.1536/ihj.16-094
  41. Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G., et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 407. Published 2020 Feb 3. DOI:10.3390/jcm9020407.
  42. Valadares E.R., Carneiro T.B., Santos P.M., Oliveira A.C., Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90 (6): 536–41. DOI:10.1016/j.jpmed.2014.05.003.
  43. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment [published correction appears in *Am J Med Genet A*. 2015 May; 167A (5): 1178]. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A (6): 1470–81. DOI:10.1002/ajmg.a.36545.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Евгений Леонидович Струков, Алевтина Алексеевна Похлебкина

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

**Контактная информация:** Алевтина Алексеевна Похлебкина — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: apohlebkina@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную угрозу для здоровья человека и общества в целом, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии, причем сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой один из основных компонентов глобального бремени болезней. Сопреженные с СД и его осложнениями медицинские, социальные и экономические проблемы диктуют необходимость поиска активных мер, направленных на снижение ущерба от данной патологии. В связи с этим в 2006 г. была принята Резолюция Организации Объединенных Наций (ООН), в которой было заявлено о всемирной угрозе СД и призывалось к развитию региональных программ по профилактике, предупреждению и лечению СД и осложнений, вызванных этим заболеванием. Согласно данным Международной диабетической ассоциации (IDF), численность больных СД в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн. человек. При этом сохраняются тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне СД: так прогнозируется увеличение численности больных на 48% к 2045 году, что составит около 629 млн. человек. На долю СД2 приходится 85–95% всех случаев заболевания. СД2 представляет собой постоянно прогрессирующее гетерогенное заболевание. Общая численность пациентов с СД в РФ на 31.12.2017 г. составила 449 8955 (3,06% населения РФ), из них: СД1 — 5,7% (256,1 тыс.), СД2 — 92,1% (4,15 млн), другие типы СД — 1,9% (83,8 тыс.). Учитывая прогресс науки и безостановочный процесс изучения генетики и патогенеза разных форм сахарного диабета, описываются все новые и новые его подтипы и создаются новые классификации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; численность пациентов; эпидемия

## DIABETES. SOME MODERN EPIDEMIOLOGICAL, GENETIC AND ONTOGENETIC ASPECTS

© Evgeny L. Strukov, Alevtina A. Pokhlebkina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Alevtina A. Pokhlebkina — Laboratory Assistant of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. E-mail: apohlebkina@mail.ru

**SUMMARY.** Diabetes mellitus (DM) is a global medical and social threat to human health and society as a whole, the rate of growth of which has reached the scale of a global epidemic, with type 2 diabetes mellitus (DM2) being one of the main components of the global burden of disease. Medical, social and economic problems associated with diabetes mellitus and its complications dictate the need to search for active measures aimed at reducing the damage from this pathology. In this regard, a United Nations (UN) Resolution was adopted in 2006, which declared the global threat of diabetes mellitus and called for the development of regional programs for the prevention, prevention and treatment of diabetes mellitus and complications caused by this disease. According to the International Diabetes Association (IDF), the number of patients with diabetes mellitus aged 20 to 79 in the world has reached 425 million people. At the same time, trends towards an increase in morbidity and mortality against the background of diabetes persist: this is how

the number of patients is predicted to increase by 48% by 2045, which will amount to about 629 million people. T2DM accounts for 85–95% of all cases of the disease. T2DM is a constantly progressive, heterogeneous disease. The total number of patients with diabetes in the Russian Federation as of December 31, 2017 amounted to 4 498 955 (3.06% of the population of the Russian Federation), of which: DM1 – 5.7% (256.1 thousand), DM2 – 92.1% (4.15 million), other types of diabetes — 1.9% (83.8 thousand). Taking into account the progress of science and the non-stop process of studying the genetics and pathogenesis of various forms of diabetes mellitus, more and more new subtypes of it are described and new classifications are created.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; number of patients; epidemic

Показатель распространенности сахарного диабета 1-го типа (СД1) за 2017 год составил 169,6/100 тыс. населения, наблюдались различия между регионами: от 26,5/100 тыс. в республике Дагестан до 416,7/100 тыс. населения в Вологодской области с присутствием «географического градиента» — более высокой распространенностью СД1 в Северо-Западных регионах нашей страны [1]. Распространенность СД2 составила 2775,6/100 тыс. населения, также наблюдалась вариабельность показателя в различных регионах — от 387,5/100 тыс. населения в республике Тыва до 4055,1/100 тыс. населения в республике Карелия. По данным И.А. Карповой, официально в городе Санкт-Петербурге на начало сентября 2017 г. было зарегистрировано 142 000 больных диабетом, что превысило общероссийские показатели.

Необходимость поддержания высокого качества жизни при постоянно растущей ее продолжительности является одной из главных проблем современного здравоохранения, в том числе и в управлении СД. Концепция «правильного препарата для правильного пациента в правильное время», вначале носившая название «персонализированной», в настоящее время единогласно утверждена мировым научным сообществом под названием «точная» или «прецизионная» медицина» [7]. Особую роль «точная» или «прецизионная» медицина играет в изучении генетики и онтогенетики сахарного диабета последние 5–10 лет, обогащая и клиническую диабетологию.

Сахарный диабет является нозологией, классификация которой долгое время, практически весь 20 век, включала онтогенетические характеристики — возрастные особенности течения диабета являлись основанием для его подразделения на диабет юношеского, (или 1) типа, и взрослого (или 2) типа [3]. Последняя версия этиологической классификации СД предложена Американской антидиабетической ассоциацией (ADA) в 2014 г. и считается наиболее полной (табл. 1) [12].

При любом типе СД нарушения углеводного обмена проходят все стадии, начиная с доклинических, включая стадии нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемии натощак до клинической манифестации СД. Больным с любой формой диабета может потребоваться инсулинотерапия на определенной стадии их заболевания [2]. Подобное применение инсулина не считается само по себе основанием для отнесения больного к какому-либо классу. Учитывая прогресс науки и безостановочный процесс изучения патогенеза разных форм сахарного диабета, описание все новых и новых его подтипов, можно согласиться с мнением эксперта ВОЗ P.Z. Zimmet, который написал в свое время, что «Diabetesclassification — a non-stoprevolutionandrevolution» (классификация сахарного диабета — безостановочная эволюция и революция) [11].

Хотя СД1 можно диагностировать в любом возрасте, это одно из самых распространенных хронических заболеваний у детей [23]. Дебют заболевания отмечен между 5–7 годами и в пре- и пубертатный период [5]. В то время как большинство аутоиммунных расстройств чаще встречается у лиц женского пола, СД1 несколько чаще встречается у мальчиков и мужчин [8, 25]. Заболеваемость СД1 зависит от сезонных изменений и месяца рождения, большинство случаев диагностируется осенью и зимой, а рождение весной связано с более высокой вероятностью диабета 1-го типа [20, 24]. Развитие аутоиммунитета, связанного с СД1 (то есть образование аутоантител к островкам Лангерганса) в месяцы или годы до появления симптомов диабета 1-го типа также показывает некоторую сезонность [9, 21]. Эти концепции подтверждают теоретическую роль факторов окружающей среды, инициирующих или стимулирующих патогенные процессы при диабете 1-го типа. Аутоиммунные механизмы связывают СД1 типа с другими заболеваниями аутоим-

Таблица 1

## Этиологическая классификация сахарного диабета

<b>I.</b>	<b>Диабет 1-го типа (деструкция бета-клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина)</b> 1. Иммуноопосредованный 2. Идиопатический				
<b>II.</b>	<b>Диабет 2-го типа (от преобладающей инсулинорезистентности с относительным инсулинодефицитом до преобладающих секреторных дефектов с инсулинорезистентностью)</b>				
<b>III.</b>	<b>Другие специфические типы сахарного диабета</b> <b>А. Генетические дефекты функции β-клеток:</b>				
	1. <i>MODY 3</i> (12-я хромосома, HNF-1D)	3. <i>MODY 2</i> (7-я хромосома, глюкокиназа)	5. Транзиторный неонатальный сахарный диабет (наиболее часто выявляется нарушение импринтинга генов <i>ZAC/HYAM1</i> , 6q24-хромосома)	7. Мутация митохондриальной ДНК	
	2. <i>MODY 1</i> (20-я хромосома, HNF-4D)	4. Другие редкие формы <i>MODY</i> ( <i>MODY 4</i> : хромосома 13, <i>IPF-1</i> ; <i>MODY 6</i> : хромосома 2, <i>NeuroD</i> ; <i>MODY 7</i> : хромосома 9, карбоксилэстераза)	6. Перманентный неонатальный сахарный диабет (наиболее часто мутации гена <i>KCNJ11</i> )	8. Другие	
	<b>Б. Генетические дефекты действия инсулина</b>				
	1. Инсулинорезистентность типа А	2. Лепречаунизм	3. Синдром Рабсона–Менденхолла	4. Липоатрофический диабет	5. Другие
	<b>В. Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы</b>				
	1. Панкреатит	3. Неопластический процесс	5. Гемохроматоз	7. Другие	
	2. Травма/панкреатэктомия	4. Муковисцидоз	6. Фиброкалькулезная-панкреатопатия		
	<b>Г. Эндокринопатии</b>				
	1. Акромегалия	3. Глюкагонома	5. Гипертиреоз	7. Альдостерома	
	2. Синдром Кушинга	4. Феохромоцитома	6. Соматостатинома	8. Другие	
	<b>Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами</b>				
	1. Вакор (яд для грызунов)	4. Глюкокортикоиды	7. β-адренергические агонисты	10. D-интерферон	13. Опиаты
	2. Пентамидин	5. Тиреоидные гормоны	8. Тиазиды	11. Ингибиторы протеаз (ВИЧ)	14. Атипичные антипсихотические препараты
	3. Никотиновая кислота	6. Диазоксид	9. Дилантин	12. Иммуносупрессанты (такролимус)	15. Другие
	<b>Е. Инфекции</b>				
	1. Врожденная краснуха	2. Цитомегаловирус		3. Другие	
<b>Ж. Необычные формы иммуноопосредованного диабета</b>					
1. Синдром «ригидного человека» («stiff-man»)	2. Антитела к инсулиновым рецепторам		3. Другие		
<b>З. Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом</b>					
1. Синдром Дауна	4. Синдром Вольфрама	7. Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля	10. Синдром Прадера–Вилли		
2. Синдром Кляйнфельтера	5. Атаксия Фридерикса	8. Миотоническая дистрофия	11. Другие		
3. Синдром Тернера	6. Хорея Гентингтона	9. Порфирия			
<b>IV.</b>	<b>Гестационный сахарный диабет</b>				

мунного генеза: целиакией, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунным гастритом и др. [4, 5, 6, 10, 13, 33, 34].

Во всем мире частота и распространенность диабета 1 типа существенно различаются [22]. Диабет 1 типа наиболее распространен в Финляндии (>60 случаев на 100000 человек в год) и Сардинии (около 40 случаев на 100 000 человек в год) [26]. Глобальная заболеваемость СД1 представляет собой эпидемиологическую головоломку; широкие различия в заболеваемости отмечаются между соседними регионами в Европе и в Северной Америке. Например, заболеваемость в Эстонии составляет менее трети заболеваемости в Финляндии, хотя эти две страны разделены менее чем 120 км [27]. Заболеваемость СД1 во всем мире растет в течение нескольких десятилетий. В Финляндии, Германии и Норвегии зарегистрировано ежегодное увеличение заболеваемости соответственно на 2,4, 2,6 и 3,3% [15, 26, 31]. Если уровень заболеваемости продолжит расти в тех же темпах, глобальная заболеваемость может удвоиться в течение следующего десятилетия [26]. Увеличение заболеваемости не произошло одинаково во всех возрастных группах; в Европе наиболее значительное увеличение было отмечено у детей младше 5 лет [14, 18]. Механизмы, лежащие в основе этих загадок в географической заболеваемости и повышенных показателях заболеваемости диабетом 1-го типа, неизвестны, но в значительной степени объясняются влиянием окружающей среды. Генетические изменения не могут объяснить такие быстрые темпы роста числа детей, рожденных от матерей с СД1 [28]. Наконец, генетическая предрасположенность, по-видимому, в настоящее время является менее значимым фактором, чем в прошлом, в качестве предпосылки сегодня для развития СД1 [16, 29].

На сегодняшний день более 30 генов связаны с моногенным диабетом и связанными с ним синдромами [30]. Исследования генов-кандидатов и ассоциированных генов выявили более 50 локусов восприимчивости к диабету 1 типа и примерно 100 локусов чувствительности к диабету 2-го типа [32]. От 1 до 5 процентов всех случаев диабета возникает в результате мутации одного гена и называется моногенным диабетом. Варианты приблизительно одной трети генов моногенного диабета связаны с СД2, но не с СД1. Два из ассоциированных с СД2 гена *KSNJ1*, который контролирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина в  $\beta$ -клетке; и рецептор, стимулирующий

пролиферацию пероксисом-гамма (PPARG), который воздействует на несколько тканевых мишеней в отношении воспаления и чувствительности к инсулину — были разработаны в качестве основных противодиабетических мишеней для лекарств [17]. Наиболее известными противодиабетическими препаратами, воздействующими на данный молекулярный механизм, являются тиазолидинионы. Другой ген моногенного диабета, ген препроинсулина (*INS*), уникален тем, что мутации *INS* могут вызывать гиперинсулинемию, гиперпроинсулинемию, сахарный диабет у новорожденных, один из вариантов СД (*MODY10*) и СД1 без наличия аутоантител [19]. Доминирующие гетерозиготные мутации гена *INS* являются второй по частоте причиной диабета новорожденных. Ген *GLIS3* является ключевым фактором транскрипции в производстве инсулина и дифференцировке  $\beta$ -клеток во время эмбрионального развития, которое является основой моногенного диабета, а также его связи с СД1 [35]. Таким образом, моногенные формы диабета являются бесценными «человеческими моделями», которые внесли вклад в наше понимание патофизиологической основы распространенного СД1 и СД2.

Несмотря на многолетнюю историю изучения, диабет остается не до конца изученным, требуется углубленный анализ причин развития диабета для назначения таргетной терапии пациентам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59.
2. Дедова И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: многообразие клинических форм. 2016; 224.
3. Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Новикова В.П., Гринева Е.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.; 2016.
4. Похлебкина А.А. Состояние щитовидной железы у детей с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом I типа. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 88–96.
5. Похлебкина А.А., Тыртова Л.В., Новикова В.П. Скрининг на целиакию у детей с сахарным диабетом I типа вналабораторными тестами. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса

- детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 170–2.
6. Похлебкина А.А. Состояние желудка у детей при сахарном диабете I типа. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017: 252–60.
  7. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В. и др. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (1): 69–79.
  8. Смирнов В., Шаповалова А., Бондарев С. Некоторые особенности клинического течения и ведения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5 (2): 3–9.
  9. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н. и др. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. Педиатр. 2020; 11 (2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257–65
  10. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Этиопатогенетические особенности хронического гастрита при сахарном диабете 1 типа у подростков. В сборнике: Сборник трудов III Научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи кротинские чтения». 2019: 259–65.
  11. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998; 15: 539–53.
  12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DiabetesCare*. 2014; 37 (Supplement 1): 81–90.
  13. Barker J.M., Yu J., Yu L., Wang J., Miao D., Bao F. Autoantibody «subspecificity» in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005; 28 (4): 850–5.
  14. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *DiabetMed*. 2006; (23): 857–66.
  15. Ehehalt S., Dietz K., Willasch A.M., Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*. 2012; (13): 15–20.
  16. Gillespie K.M., Bain S.C., Barnett A.H. et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet*. 2004; (364): 1699–700.
  17. Hani E.H., Boutin P., Durand E. et al. Missense mutations in the pancreatic islet  $\beta$  cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998; 41 (12): 1511–5.
  18. Harjutsalo V., Sjoberg L., Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008; (371): 1777–82.
  19. Huopio H., Otonkoski T., Vauhkonen I., Reimann F., Ashcroft F.M., Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*. 2003; 361 (9354): 301–7.
  20. Kahn H.S., Morgan T.M., Case L.D., et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2009; (32): 2010–15.
  21. Kukko M., Kimpimaki T., Korhonen S., et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005; (90): 2712–17.
  22. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol-MetabClin North Am*. 2010; (39): 481–97.
  23. Mark A. Atkinson, George S. Eisenbarth, Aaron W. Michels. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383 (9911): 69–82.
  24. Moltchanova E.V., Schreiber N., Lammi N., Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009; (26):673–78.
  25. Ostman J., Lonnberg G., Arnqvist H.J. et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J InternMed*. 2008; (263): 386–94.
  26. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., EURODIAB Study Group Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; (373): 2027–33.
  27. Podar T., Solntsev A., Karvonen M. et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. *Diabetologia*. 2001; 44 (suppl 3): 17–20.
  28. Soltész G., Patterson C.C., Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence — what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 (suppl 6): 6–14.
  29. Steck A.K., Armstrong T.K., Babu S.R., Eisenbarth G.S. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes*. 2011; (60): 1045–49.
  30. Steck A.K., Winter W.E. Review on monogenic diabetes. *CurrOpinEndocrinolDiabetesObes*. 2011; 18 (4): 252–8.
  31. Thunander M., Petersson C., Jonzon K. et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and chil-

- dren in Kronoberg, Sweden. *DiabetesResClinPract*. 2008; (82): 247–55.
32. Todd J.A.. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010; 32 (4): 457–67.
  33. Triolo T.M., Armstrong T.K., McFann K., Yu L., Rewers M.J., Klingensmith G.J., Eisenbarth G.S., Barker J.M. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *DiabetesCare*. 2011; 34 (5): 1211–3.
  34. Wägner A.M., Santana A.M., Hernamdez M., Wiebe J.C., Nomvoa J., Maurici D. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) in families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) Diabetes. *Metab Res Rev*. 2011; 27 (5): 493–8. DOI:10.1002/dmrr.1189.
  35. Yisheng Yang, Lawrence Chan. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2016; 37 (3): 190–222.

---

## REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zhelezjakova A.V., Isakov M.A. Saharnyjdiabet v Rossijskoj Federacii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura saharosnizhazhshhej terapii po dannym federal'nogo registra saharonogo diabeta, status 2017 g. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the federal register of diabetes mellitus, 2017 status]. *Saharnyjdiabet*. 2018; 21 (3):144–59. (In Russian).
2. Dedova I.I., Shestakova M.V. Saharnyjdiabet: mnogoobrazie klinicheskikh form. [Diabetes mellitus: a variety of clinical forms]. 2016; 224. (In Russian).
3. Nikitina I.L., Skorodok Yu.L., Ditkovskaya L.V., Novikova V.P., Grineva E.N. Saharnyj diabet u detey i podrostkov. [Diabetes in children and adolescents]. Moskva; 2016. (In Russian).
4. Pokhlebkina A.A. Sostoyanie shchitovidnoy zhelezy u detey s narusheniem tolerantnosti k glyukoze i saharным диабетом I типа. V sbornike: Pishchevaya neprenosimost' u detey. [Thyroid condition in children with impaired glucose tolerance and type I diabetes]. *Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii Sbornik trudov*. 2018: 88–96. (In Russian).
5. Pokhlebkina A.A., Tyrtova L.V., Novikova V.P. Skrining na tseliakiyu u detey s sahrnym diabetom I tipa v nelaboratornykh testami. [Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus by off-lab tests]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh hgastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey". 2019: 170–2. (In Russian).
6. Pokhlebkina A.A. Sostoyanie zheludka u detey pri saharном diabete I tipa. [The state of the stomach in children with type I diabetes]. V sbornike: *Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproductivnogo zdorov'ya molodezhi Sbornik trudov vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2017; 252–60. (In Russian).
7. Raskina K.V., Martynova E.Yu., Perfil'ev A.V. i dr. Ot personalizirovannoy k tochnoy meditsine. [From personalized to precision medicine]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (1): 69–79. (In Russian).
8. Smirnov V., Shapovalova A., Bondarev S. Nekotorye osobennosti klinicheskogo techeniya i vedeniya saharonogo diabeta u sportmenov. [Some features of the clinical course and management of diabetes in athletes]. *Medicine: theory and practice*. 2020; 5 (2): 3–9. (In Russian).
9. Soprun L.A., Utekhin V.I., Gvozdetsky A.N., et al. Antropogennyye faktory okruzhayushchej sredy kak trigger saharonogo diabeta 1-go tipa u detey. [Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes in children]. *Pediatrician*. 2020; 11 (2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257–65. (In Russian).
10. Strukov E.L., Pokhlebkina A.A. Etiopatogeneticheskie osobennosti khronicheskogo gastrita pri saharном diabete I tipa u podrostkov. [Etiopathogenetic features of chronic gastritis in type 1 diabetes in adolescents]. V sbornike: *Sborniktrudov III Nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproductivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskyye chteniya"*. 2019: 259–65. (In Russian).
11. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998; (15): 539–53.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Supplement 1): 81–90.
13. Barker J.M., Yu J., Yu L., Wang J., Miao D., Bao F. Autoantibody «subspecificity» in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005; 28 (4): 850–5.
14. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *DiabetMed*. 2006; (23): 857–66.
15. Eehalt S., Dietz K., Willasch A.M., Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*. 2012; (13): 15–20.
16. Gillespie K.M., Bain S.C., Barnett A.H. et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet*. 2004; (364): 1699–700.

17. Hani E.H., Boutin P., Durand E. et al. Missense mutations in the pancreatic islet  $\beta$  cell inwardly rectifying  $K^+$  channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998; 41 (12): 1511–5.
18. Harjutsalo V., Sjoberg L., Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008; (371): 1777–82.
19. Huopio H., Otonkoski T., Vauhkonen I., Reimann F., Ashcroft F.M., Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*. 2003; 361 (9354): 301–7.
20. Kahn H.S., Morgan T.M., Case L.D. et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2009; (32): 2010–15.
21. Kukko M., Kimpimäki T., Korhonen S. et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; (90): 2712–17.
22. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; (39): 481–97.
23. Mark A. Atkinson, George S. Eisenbarth, Aaron W. Michels. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383 (9911): 69–82.
24. Moltchanova E.V., Schreier N., Lammi N., Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009; (26): 673–78.
25. Ostman J., Lonnberg G., Arnqvist H.J. et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med*. 2008; (263): 386–94.
26. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E., Green A., Soltész G., EURODIAB Study Group Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; (373): 2027–33.
27. Podar T., Solntsev A., Karvonen M. et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. *Diabetologia*. 2001; 44 (3): 17–20.
28. Soltész G., Patterson C.C., Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence — what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 (6): 6–14.
29. Steck A.K., Armstrong T.K., Babu S.R., Eisenbarth G.S. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes*. 2011; (60): 1045–49.
30. Steck A.K., Winter W.E. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18 (4): 252–8.
31. Thunander M., Petersson C., Jonzon K. et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; (82): 247–55.
32. Todd J.A. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010; 32 (4): 457–67.
33. Triolo T.M., Armstrong T.K., McFann K., Yu L., Rewers M.J., Klingensmith G.J., Eisenbarth G.S., Barker J.M. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1211–3.
34. Wägner A.M., Santana A.M., Hernandez M., Wiebe J.C., Nomvoa J., Maurici D. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) in families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) Diabetes. *Metab Res Rev*. 2011; 27 (5): 493–8. DOI:10.1002/dmrr.1189.
35. Yisheng Yang, Lawrence Chan. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2016; 37 (3): 190–222.

## ГОМОЦИСТЕИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Маргарита Михайловна Гурова*<sup>1,2</sup>, *Антонина Александровна Ртищева*<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория «Медико-социальные проблемы в педиатрии» НИЦ, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр для детей. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Контактная информация:** Маргарита Михайловна Гурова — доктор медицинских наук, заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой, ведущий научный сотрудник лаборатории. E-mail: itely@mail.ru

**РЕЗЮМЕ.** В обзорной статье представлены современные данные о роли гипергомоцистеинемии в развитии патологических состояний в педиатрии, начиная с внутриутробного периода. Показано, что гипергомоцистеинемия является фактором риска развития и прогрессирования социально-значимых заболеваний — сердечно-сосудистой патологии, патологии нервной системы, метаболических нарушений и почечной патологии, эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гомеостаза.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, дети.

## HOMOCYSTEINE — THE BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL IMPORTANCE. PEDIATRIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

© *Margarita M. Gurova*<sup>1,2</sup>, *Antonina A. Rtishcheva*<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific research laboratory, St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> Pediatric Clinical Diagnostic Center. 192289, St. Petersburg, Oleko Dundicha str., 36, korp. 2

<sup>3</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

**Contact information:** Margarita M. Gurova — Doctor of Medicine, Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics, Leading Researcher of the Laboratory. E-mail: itely@mail.ru

**SUMMARY.** The review article presents contemporary data of the role of hyperhomocysteinemia in the development of pathological conditions in pediatrics, starting from the prenatal period. It was shown that hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development and progression of socially significant diseases — cardiovascular pathology, pathology of the nervous system, metabolic disorders and renal pathology, endothelial dysfunction and disorders in the homeostatic system.

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, children

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы возрос интерес к повышению уровня гомоцистеина в крови. Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования ате-

росклероза в коронарных, церебральных и периферических артериях [9]. Среди известных патогенетических механизмов гипергомоцистеинемии выявлено усиление окислительного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией и развитием тромбозов [10].

Гомоцистеин (ГЦ) — аминокислота, которая является гомологом аминокислоты цисте-

ина. Как химическое производное цистеина ГЦ был описан в 1932 г. химиками Butz и Vigneaud [1]. ГЦ синтезируется из метионина в печени, при этом образуется S-адметионин (SAM), который является донором метильной группы в реакциях трансметилирования. Оптимальная концентрация гомоцистеина в крови составляет 5–16 мкмоль/л [28]. Метаболизм гомоцистеина связан с образованием сульфида водорода ( $H_2S$ ) с помощью ферментов цистатионин  $\beta$ -синтазы (CBS) и цистатионин  $\gamma$ -лиазы (CSE) [34].

ГЦ может накапливаться в крови и тканях, выделяться с мочой, вызывая гомоцистеинурию, в результате наследственного нарушения обмена гомоцистеина, гиповитаминоза фолиевой кислоты, гиповитаминоза витаминов  $B_{12}$  и  $B_6$  [2]. Негативное воздействие на метаболизм ГЦ оказывают тяжелые металлы — свинец (Pb), хром (Cr), кадмий (Cd) и ртуть (Hg) [25].

В педиатрии дополнительно показана взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и заболеваниями почек, но и неврологической патологией — расстройствами аутистического спектра (РАС) и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [19].

---

## ЦЕЛЬ

На основе анализа литературы показать значение гипергомоцистеинемии при различных патологических состояниях в педиатрии.

---

## МЕТОДЫ

С помощью баз PubMed и ключевых слов «гомоцистеин», «гипергомоцистеинемия», «педиатрия», «дети» было найдено 24 649 результатов. Для анализа отобрано 35 источников.

---

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа, было показано значение гипергомоцистеинемии при следующих патологических состояниях: 1) влияние на течение беременности и состояние здоровья плода, 2) при патологии сердечно-сосудистой системы, 3) при патологии нервной системы, 4) при патологии почек, 5) при обменных нарушениях.

*Влияние на течение беременности и состояние здоровья плода.*

Проведенные исследования подчеркивают, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является значимым фактором риска невынашивания беременности [8, 13], увеличивает риск возникновения пороков развития плода и неблагоприятно воздействует на последующее нервно-психическое развитие ребенка [31]. Повышенный уровень ГЦ оказывает долгосрочное негативное влияние на развитие мозга с последующим ухудшением когнитивных функций ребенка особенно в случае сочетания с дефицитом фолатов [12, 16]. Показано, что возникновение дефектов нервной трубки во время беременности может быть вызвано не только повышением уровня ГЦ матери [20, 22], но и отца. Так наследственная ГГЦ у мужчин приводит к метилированию ДНК сперматозоидов, что может вызывать эпигенетические модификации, ассоциированные с развитием дефектов нервной трубки у плода [37].

При анализе результатов исследований на животных было показано, что пренатальную ГГЦ можно спровоцировать хронической нагрузкой L-метионином беременных крыс, что приводило к значительному увеличению содержания L-гомоцистеина как в крови матерей, так и в крови и мозге плодов. Значительное снижение массы плаценты, плода и головного мозга плода было обнаружено морфометрическими исследованиями на 20-е сутки беременности [18]. Сходный эффект оказывают высокие уровни хлорорганических пестицидов в плазме крови матери [36] и курение матери за счет снижения уровня фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  [33].

При ГГЦ чаще отмечается неблагоприятное течение беременности с развитием преэклампсии и эклампсии [29]. Помимо этого, после родов, более высокий уровень развития материнской депрессии также положительно коррелировал с повышенным уровнем ГЦ [38].

*ГЦ и патология сердечно-сосудистой системы.*

В исследовании Karger и соавт. показано, что ГГЦ способствует прогрессированию кальцификации коронарной артерии (риск возрастает в 2 раза) и в 1,5 раза увеличивается риск кальцификации нисходящего отдела аорты [23].

У детей ГГЦ выявлялась при синдроме постуральной ортостатической тахикардии (POTS) и положительно коррелировала с тяжестью заболевания, что позволяет предположить, что ГЦ может быть вовлечен в патогне-

нез POTS [4, 26]. Кроме того, выраженное повышение ГЦ и тропонина Т у детей с сердечной недостаточностью достоверно ассоциировалось с неблагоприятным исходом с повышением уровня смертности на 10% [21].

#### *ГЦ и патология нервной системы.*

Была показана взаимосвязь повышения уровня ГЦ и развития патологических состояний со стороны нервной системы. Так ГГЦ была характерна для детей с расстройствами аутистического спектра [14, 35]. Повышение уровня ГЦ рассматривается наряду со снижением уровня пиридоксина, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в качестве фактора риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивного поведения [15] и инфантильных судорог у детей от 6 месяцев до 3 лет [27].

#### *ГЦ, метаболические нарушения и патология почек.*

Показано дополнительное негативное воздействие повышенного уровня ГЦ на развитие ретинопатии при сахарном диабете, независимо от степени его компенсации [24]. Отдельного внимания заслуживает влияние ГГЦ на липидный обмен. Так повышение уровня ГЦ в сыворотке крови, независимо от возраста, пола, социально-экономического статуса, диеты или антропометрического статуса, способствовало снижению уровня липопротеинов высокой плотности в среднем на 2,91 мг/дл ( $P < 0,01$ ), в то время как уровень триглицеридов повышался в среднем на 1,58 мг/дл [11, 30].

Изменение метаболизма ГЦ у детей с идиопатическим нефротическим синдромом приводит к повышению уровня свободного ГЦ в плазме крови с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, и более ранним развитием атеросклероза и гломерулосклероза [17].

Таким образом, принимая во внимание разнообразный спектр патологических состояний, которые ассоциируются с ГЦЦ, можно заключить о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов, обусловленных ГГЦ для ранней профилактики и предотвращения ГГЦ-индуцированного повреждения клеток. Помимо плановых лабораторных исследований для определения ГЦ у пациентов, относящихся к группам риска (пациенты, имеющие индивидуальную и семейную предрасположенность к ранней сердечно-сосудистой патологии, с метаболическими нарушениями, гипотиреозом, почечной недостаточностью, аутоиммунной патологией) [3], актуальным будет скрининговое обследование, начиная с периода новорожден-

ности [32]. Определение уровня гомоцистеина необходимо использовать в пренатальной диагностике пороков развития центральной нервной системы, сердца и хромосомных аномалий у плода. Также назрела необходимость в пересмотре адекватности проведения прекоцептивной подготовки [7]. Профилактика ГГЦ требует дальнейшего изучения, так как было показано, что потребление продуктов, богатых фолиевой кислотой, витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> целесообразно только при исходно нормальном уровне ГЦ в крови. В случае ГГЦ диета будет неэффективной и может потребоваться прием лекарственных препаратов или пищевых добавок с повышенным содержанием фолата [5]. Вопросы терапии ГГЦ остаются дискуссионными и нуждаются в проведении соответствующих исследований [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016; 3 (39): 132–44.
2. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Наука и здравоохранение. 2016; 4: 129–44.
3. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клиническая геронтология. 2007; 4: 32–40.
4. 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
5. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. Российский медицинский журнал. 2009; 4 (17): 224–7.
6. Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. Медицинский совет. 2017; 10: 12–7.
7. Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов А.В. Гомоцистеин и пороки развития плода. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007; 1: 167–70.
8. Рапильбекова Г.К. Генетический полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемия и дефицит фолата как факторы риска развития синдрома потери плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56 (3): 75–8.
9. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Гомоцистеин — важный фактор

- риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2001; 1: 6–11.
10. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7 (3): 619–24.
  11. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8 (4): 78–85. DOI: 10.17816/PED8478–85
  12. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Сер. Краткий справочник (3-е издание, стереотипное). Для студентов медицинских вузов и врачей-педиатров. СПб.; 2007.
  13. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И., Смирнова О.А., Гуржий А.А., Кобилянская В.А. Гипергомоцистеинемия — независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в северо-западном регионе России. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 3: 169–75.
  14. Altun H., Kurutaş E.B., Şahin N., Güngör O., Fındıklı E. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018; 16 (4): 383–90.
  15. Altun H., Şahin N., Kurutaş E.B., Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatr Danub. 2018; 30 (3): 310–6.
  16. Ars C.L., Nijls I.M., Marroun H.E., Muetzel R., Schmidt M., Steenweg-De Graaff J., Van der Lugt A., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers E.A., Verhulst F.C., Tiemeier H., White T. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. Br J Nutr. 2019; 122 (s1): S1–S9.
  17. Arumugam V., Saha A., Kaur M., Deepthi B., Basak T., Sengupta S., Bhatt A., Batra V.V., Upadhyay A.D. Plasma Free Homocysteine Levels in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Indian J Nephrol. 2019; 29 (3): 186–90.
  18. Arutjunyan A.V., Milyutina Y.P., Shcherbitskaia A.D., Kerkeshko G.O., Zalozniaia I.V., Mikhel A.V. Neurotrophins of the Fetal Brain and Placenta in Prenatal Hyperhomocysteinemia. Biochemistry (Mosc). 2020; 85 (2): 213–23.
  19. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. Int J Mol Sci. 2020; 21 (4): 1421.
  20. Deb R., Arora J., Samtani R., Garg G., Saksena D., Sharma N., Kumar K.A., Nava S.K. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. Birth Defects Res. 2018; 110 (14): 1148–52.
  21. El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure. J Saudi Heart Assoc. 2018; 30 (3): 198–204.
  22. Gupta R., Kumari P., Pandey S., Joshi D., Sharma S.P., Rai S.K., Singh R. Homocysteine and vitamin B12: Other causes of neural tube defects in Eastern Uttar Pradesh and Western Bihar population. Neurol India. 2018; 66 (4): 1016–9.
  23. Karger A.B., Steffen B.T., Nomura S.O., Guan W., Garg P.K., Szklo M., Budoff M.J., Tsai M.Y. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (3).
  24. Kowluru R.A., Mohammad G., Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. Eye and Vis. 2020; 7 (1): 11.
  25. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P., Vitale E., Stufano A., Montana A., Li Volti G., Rapisarda V. Exposure to Toxic Heavy Metals Can Influence Homocysteine Metabolism? Antioxidants. 2020; 9 (1): 30.
  26. Li Y., He B., Li H., Zhang Q., Tang C., Du J., Jin H. Plasma Homocysteine Level in Children With Postural Tachycardia Syndrome. Front Pediatr. 2018; 6: 375.
  27. Meena M.K., Sharma S., Bhasin H., Jain P., Kapoor S., Jain A., Aneja S. Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. J Child Neurol. 2018; 33 (12): 767–71.
  28. Perla-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. Amino Acids. 2012; 43: 1405–17.
  29. Pisal H., Dangat K., Randhir K., Khaire A., Mehendale S., Joshi S. Higher maternal plasma folate, vitamin B12 and homocysteine levels in women with preeclampsia. J Hum Hypertens. 2019; 33 (5): 393–9.
  30. Ribas de Farias Costa P., Kinra S., D'Almeida V., Oliveira Assis A.M. Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period. Clin Nutr ESPEN. 2017; 21: 13–9.
  31. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood. Public Health Nutr. 2019; 22 (9): 1615–23.
  32. Sellos-Moura M., Glavin F., Lapidus D., Evans K.A., Palmer L., Irwin D.E. Estimated prevalence of moderate to severely elevated total homocysteine levels in the United States: A missed opportunity for diagnosis of homocystinuria? Mol Genet Metab. 2020; 130 (1): 36–40.
  33. Tuentner A., Bautista Nino P.K., Vitezova A., Pantavos A., Bramer W.M., Franco O.H., Felix J.F. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review. Matern Child Nutr. 2019; 15 (1): e12675.

34. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H2S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 7629673.
35. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 2213–9.
36. Yin S., Wei J., Wei Y., Jin L., Wang L., Zhang X., Jia X., Ren A. Organochlorine pesticides exposure may disturb homocysteine metabolism in pregnant women. *Sci Total Environ*. 2020; 708: 135146.
37. Yu Y., Jia C., Shi Q., Zhu Y., Liu Y. Hyperhomocysteinemia in men with a reproductive history of fetal neural tube defects: Three case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (2): e13998.
38. Zhang H., Tian Y., Zhang S., Wang S., Yao D., Shao S., Li J., Li S., Li H., Zhu Z. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants. *J Affect Disord*. 2020; 263: 667–75.
6. Pizova N.V., Pizov N.A. Gipergomocisteinemiya i ish-micheskij insul't. [Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke]. *Medicinsky sovet*. 2017; 10: 12–7. (In Russian).
7. Ploczkij A.R., Egorova T.Yu., Naumov A.V. Gomocistein i poroki razvitiya ploda [Homocysteine and birth defects]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2007; 1: 167–70. (In Russian).
8. Rapol'bekova G.K. Geneticheskij polimorfizm metilentetragidrofolatreduktazy, gipergomocisteinemiya i deficit folata kak faktory riska razvitiya sindroma poteri ploda [Genetic polymorphism of gene of MTHFR, hyperhomocysteinemia and folate deficiency as factors to risk of development of fetal loss syndrome]. *Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej*. 2007; 56 (3): 75–8. (In Russian).
9. Sidorenko G.I., Mojseenok A.G., Kolyadko M.G. and other authors. Gomocistein — vazhny'j faktor riska serdechno — sosudisty'x zabolevanij [Homocysteine is an important risk factor for cardiovascular disease]. *Kardiologiya*. 2001; 1: 6–11. (In Russian).
10. Skvorczov Yu.I., Korol'kova A.S. Gomocistein kak faktor riska razvitiya IBS (obzor). [Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review)]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011; 7 (3): 619–24. (In Russian).
11. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G., and others. Biohimicheskij profil' krysa s nealkogol'noj zhirovoj boleznyu pečeni razlichnoj stepeni tyazhesti i ego korrekciya preparatom Remaksol [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. *Pediatrician*. 2017; 8 (4): 78–85. DOI: 10.17816/PED8478–85. (In Russian).
12. Yur'yev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Rost i razvitiye rebenka. Ser. Kratkij spravochnik (3-ye izdaniye, stereotipnoye). Dlya studentov meditsinskikh vuzov i vrachey-pediatrov. SPb.; 2007. (In Russian).
13. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Kapustin S.I., Smirnova O.A., Gurzhij A.A., Kobilyanskaya V.A. Gipergomocisteinemiya — nezavisimy'j i znachimy'j faktor riska privy'chnogo nevy'nashivaniya beremennosti v severo-zapadnom regione Rossii. [Hyperhomocysteinemia is common and independent risk factor for recurrent pregnancy loss in north-western Russia]. *Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej*. 2011; 3: 169–75. (In Russian).
14. Altun H., Kurutaş E.B., Şahin N., Güngör O., Fındıklı E. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16 (4): 383–90.
15. Altun H., Şahin N., Kurutaş E.B., Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Lev-

---

## REFERENCES

1. Zobova D.A., Kozlov S.A. Rol' gomocisteina v patogeneze nekotory'x zabolevanij. [The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases]. *Izvestiya vy'sshix uchebny'x zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2016; 3 (39): 132–44. (In Russian).
2. Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Gipergomocisteinemiya kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevanij [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases] (obzor literatury). *Nauka i zdavookhraneniye*. 2016; 4: 129–44. [In Russian].
3. Kostyuchenko G.I. Gipergomocisteinemiya: klinicheskoye znachenie, vozrastnyye osobennosti, diagnostika i korrektsiya. [Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis and correction]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007; 4: 32–40. [In Russian].
4. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyyh vidov sporta. [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. *Pediatrician*. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62. (In Russian).
5. Miroshnichenko I.I., Pticyna S.N., Kuznecova N.N. Gomocistein — prediktor patologicheskix izmenenij v organizme cheloveka. [Homocysteine — a predictor of pathological changes in the human organism]. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2009; 4 (17): 224–7. (In Russian).

- els in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Danub*. 2018; 30 (3): 310–6.
16. Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E., Muetzel R., Schmidt M., Steenweg-De Graaff J., Van der Lugt A., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers E.A., Verhulst F.C., Tiemeier H., White T. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr*. 2019; 122 (s1): S1–S9.
  17. Arumugam V., Saha A., Kaur M., Deepthi B., Basak T., Sengupta S., Bhatt A., Batra V.V., Upadhyay A.D. Plasma Free Homocysteine Levels in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol*. 2019; 29 (3): 186–90.
  18. Arutjunyan A.V., Milyutina Y.P., Shcherbitskaia A.D., Kerkeshko G.O., Zalozniaia I.V., Mikhel A.V. Neurotrophins of the Fetal Brain and Placenta in Prenatal Hyperhomocysteinemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85 (2): 213–23.
  19. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (4): 1421.
  20. Deb R., Arora J., Samtani R., Garg G., Saksena D., Sharma N., Kumar K.A., Nava S.K. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. *Birth Defects Res*. 2018; 110 (14): 1148–52.
  21. El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure. *J Saudi Heart Assoc*. 2018; 30 (3): 198–204.
  22. Gupta R., Kumari P., Pandey S., Joshi D., Sharma S.P., Rai S.K., Singh R. Homocysteine and vitamin B12: Other causes of neural tube defects in Eastern Uttar Pradesh and Western Bihar population. *Neurol India*. 2018; 66 (4): 1016–9.
  23. Karger A.B., Steffen B.T., Nomura S.O., Guan W., Garg P.K., Szklo M., Budoff M.J., Tsai M.Y. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (3).
  24. Kowluru R.A., Mohammad G., Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. *Eye and Vis*. 2020; 7 (1): 11.
  25. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P., Vitale E., Stufano A., Montana A., Li Volti G., Rapisarda V. Exposure to Toxic Heavy Metals Can Influence Homocysteine Metabolism? *Antioxidants*. 2020; 9 (1): 30.
  26. Li Y., He B., Li H., Zhang Q., Tang C., Du J., Jin H. Plasma Homocysteine Level in Children With Postural Tachycardia Syndrome. *Front Pediatr*. 2018; 6: 375.
  27. Meena M.K., Sharma S., Bhasin H., Jain P., Kapoor S., Jain A., Aneja S. Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. *J Child Neurol*. 2018; 33 (12): 767–71.
  28. Perła-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. *Amino Acids*. 2012; 43: 1405–17.
  29. Pisal H., Dangat K., Randhir K., Khaire A., Mehendale S., Joshi S. Higher maternal plasma folate, vitamin B12 and homocysteine levels in women with pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2019; 33 (5): 393–9.
  30. Ribas de Farias Costa P., Kinra S., D'Almeida V., Oliveira Assis A.M. Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 21: 13–9.
  31. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood. *Public Health Nutr*. 2019; 22 (9): 1615–23.
  32. Sellos-Moura M., Glavin F., Lapidus D., Evans K.A., Palmer L., Irwin D.E. Estimated prevalence of moderate to severely elevated total homocysteine levels in the United States: A missed opportunity for diagnosis of homocystinuria? *Mol Genet Metab*. 2020; 130 (1): 36–40.
  33. Tuentner A., Bautista Nino P.K., Vitezova A., Pantavos A., Bramer W.M., Franco O.H., Felix J.F. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review. *Matern Child Nutr*. 2019; 15 (1): e12675.
  34. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H2S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 7629673.
  35. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 2213–9.
  36. Yin S., Wei J., Wei Y., Jin L., Wang L., Zhang X., Jia X., Ren A. Organochlorine pesticides exposure may disturb homocysteine metabolism in pregnant women. *Sci Total Environ*. 2020; 708: 135146.
  37. Yu Y., Jia C., Shi Q., Zhu Y., Liu Y. Hyperhomocysteinemia in men with a reproductive history of fetal neural tube defects: Three case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (2): e13998.
  38. Zhang H., Tian Y., Zhang S., Wang S., Yao D., Shao S., Li J., Li S., Li H., Zhu Z. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants. *J Affect Disord*. 2020; 263: 667–75.

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© Алексей Львович Балашов<sup>1</sup>, Александр Евгеньевич Блинов<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Шульгина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Контактная информация:** Алексей Львович Балашов — доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: BalashovAL7@yandex.ru

**РЕЗЮМЕ.** В статье представлен анализ данных современной литературы, посвященной изучению нейротрофического фактора мозга (BDNF). BDNF способствует пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционирования нейтрофилов, играет важную роль на этапах пренатального и постнатального нейрогенеза. Изучается роль нейротрофических факторов роста при различных нейродегенеративных, посттравматических, воспалительных заболеваниях мозга, сердечно-сосудистых, офтальмологических и других заболеваниях.

**Ключевые слова:** нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга BDNF

## BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR. BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE

© Alexey L. Balashov<sup>1</sup>, Alexander E. Blinov<sup>1</sup>, Natalia S. Shulgina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

**Contact information:** Alexey L. Balashov — Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: BalashovAL7@yandex.ru

**ABSTRACT.** The article presents an analysis of data from modern literature on the study of brain neurotrophic factor (BDNF). BDNF contributes to the proliferation, differentiation, maintenance of viability and functioning of neutrophils, plays an important role at the stages of prenatal and postnatal neurogenesis. The role of neurotrophic growth factors in various neurodegenerative, post-traumatic, inflammatory brain diseases, cardiovascular, ophthalmological and other diseases is studied.

**Key words:** neurotrophic factors, Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF

### ВВЕДЕНИЕ

Нейротрофические факторы — это регуляторные белки нервной ткани, которые могут связываться с обычными рецепторами тирозинкиназы. Классическими нейротрофическими факторами являются нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4/5), в совокупности они обозначаются, как нейротрофины [7]. В 1950-х годах

XX века был обнаружен первый член семейства нейротрофинов — фактор роста нервов (NGF) [29]. BDNF был открыт в 1980-х годах [8], а немного позже были обнаружены 2 других нейротрофина NT3 и NT4/5 [42]. Эти факторы имеют значительную структурную гомологию и происходят от генов общего предка [29]. Высвобождение нейротрофинов активируется нейрональной активностью [47]. Первые новаторские исследования, начатые в начале 1950-х годов Р. Леви-Монтальчини на

лабораторных животных и изолированных клетках, были сосредоточены на биологическом действии нейротрофинов [28]. Было обнаружено, что они выполняют функции выживания и дифференцировки нейронов, синаптогенеза и регулируют пластичность в зависимости от активности [10, 37]. В настоящее время имеются проведенные научные исследования, раскрывающие различные свойства нейротрофических факторов роста, например, такие как антигипоксические, антиишемические, антидиабетические, антидепрессивные свойства. Также изучается терапевтическая роль при инсульте, роль нейротрофических факторов роста при различных нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, офтальмологических и других заболеваниях [3, 4, 41, 48].

---

## ЦЕЛЬ

---

На основе анализа современной литературы, описать теоретическую и клиническую значимость нейротрофического фактора мозга BDNF.

---

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

---

С помощью электронных баз — PubMed, CellPress, Uptodate, Google Scholar и ключевых слов — нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга BDNF было найдено более X источников. Отобрано 50 источников для анализа.

---

## РЕЗУЛЬТАТЫ

---

Белок BDNF кодируется геном BDNF (локализация Chr 11: 27.65, OMIM: 113505) [24, 31] и состоит из 119 негликозилированных аминокислотных остатков. Зрелая молекула имеет молекулярную массу 13 кДальтон и на 52% идентична фактору роста нервной ткани (NGF) на уровне аминокислот [16]. Ген BDNF имеет четыре 5'-экзона (экзоны I–IV), которые связаны с различными промоторами, и один 3'-экзон (экзон V), который кодирует зрелый белок BDNF [9]. Восемь различных мРНК транскрибируются, причем транскрипты, содержащие экзоны I–III, экспрессируются преимущественно в мозге, а экзон IV обнаруживается в легких и сердце. BDNF экспрессируется также на фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах, тромбоцитах, шванновских клетках (в очагах повреждения) [45].

BDNF состоит из нековалентно-1-связанного гомодимера и содержит (1) сигнальный пептид, следующий за иницирующим кодоном; и (2) про-область, содержащая N-связанный сайт гликозилирования. Первоначально произведенные в виде пронеуротрофинов, прогормон-конвертазы, такие как фурин, расщепляют пронеуротрофины (M. ~ 30 кДа) до зрелого нейротрофина (M. ~14 кДа) [15]. Пронеуротрофины имеют измененные характеристики связывания и отличную биологическую активность по сравнению со зрелыми нейротрофинами. Нейротрофины также имеют характерную трехмерную структуру, содержащую две пары антипараллельных  $\beta$ -нитей и остатков цистеина в цистеиновом узле [26].

На сегодняшний день известно 2 основных типа рецепторов к BDNF: первый — низкоафинные рецепторы к NGF с молекулярной массой 75 кДальтон (LNGFR), второй — высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B с молекулярной массой 145 кДальтон (TrkB) [16, 20]. Эти рецепторы определяют специфичность действия BDNF. Активация пути BDNF-TrkB важна для развития краткосрочной памяти и роста нейронов. Активация рецептора p75, связанного с рецептором NFkB, может запускать апоптоз. Также было высказано предположение, что p75 может служить для определения специфичности связывания нейротрофинов [9]. BDNF также может модулировать активность различных рецепторов нейротрансмиттеров, включая никотиновый рецептор альфа-7. Было показано, что BDNF взаимодействует с сигнальной цепью рилина [19]. Экспрессия рилина клетками Кахалы-Ретциуса снижается во время развития под влиянием BDNF [19, 36]. Последнее также уменьшает экспрессию рилина в культуре нейронов.

Было описано множество стимулов, которые изменяют экспрессию гена BDNF как в физиологических, так и в патологических состояниях: световая, осмотическая, электрическая стимуляция, стимуляция физическими упражнениями, гормонами (лептин, инсулин), глюкозой, причем различные 5'-экзоны BDNF по-разному регулируются разными стимулами [9].

BDNF способствует пролиферации, дифференцировке, поддержанию жизнеспособности и функционирования нейронов, играет важную роль на этапах пренатального и постнатального нейрогенеза. В эмбриогенезе они участвуют в формировании фенотипа клеток,

вливают на цитоархитектонику коры головного мозга, в онтогенезе контролируют рост и дифференцировку нейронов, в постнатальном периоде способствуют образованию новых синаптических связей [5, 13, 23, 30, 39, 43]. Имеются данные, что эти пептиды в определенных количествах синтезируются постоянно, активно же выделяются при функциональной необходимости. Нейротрофические факторы воздействуют на механизмы нейропластичности, регулируя формирование новых синапсов, стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, арборизацию (ветвление дендритов) и спрутинг (рост аксонов) в направлении клеток мишеней, обеспечивают пластичность синапсов, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов. Кроме того, они служат важными регуляторами нейрогенеза, образования новых клеток из (прогениторных) стволовых нейрональных предшественников. Их свойства связаны со способностями препятствовать окислительному стрессу, предотвращать образование свободных радикалов и оказывать влияние на процессы апоптоза, а также принимать участие в контроле процессов физиологического развития и сохранения структурной и функциональной целостности нейронов [5, 13, 25, 39, 50].

BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница обуславливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови [1, 34].

Снижение уровня BDNF или генетический полиморфизм его гена связаны с нейродегенеративными заболеваниями [32, 44, 46], посттравматическими и воспалительными заболеваниями мозга [12, 21], различными психическими и психосоматическими расстройствами [6, 11, 33, 49], восприятием боли [17].

В последние годы активно изучается роль BDNF в генезе депрессии. Нейротрофическая гипотеза депрессии предполагает, что связанные со стрессом изменения уровней BDNF происходят в ключевых лимбических структурах, способствуя патогенетическим процессам при депрессии. Это представление основано на доказательствах того, что нейротрофины являются факторами роста, которые играют ключевую роль в формировании и пластичности нейронных сетей, и у людей с депрессией наблюдаются регионально-специфические изменения в уровне и функции BDNF. Повышенная регуляция BDNF проис-

ходит в миндалевидном теле и прилежащем ядре лиц с депрессией, тогда как пониженная регуляция BDNF происходит в гиппокампе и медиальной префронтальной коре (mPFC). Нарушения BDNF также способствуют дисфункции астроцитов и микроглии в контурах депрессии. Было показано, что у лиц с депрессией наблюдается снижение экспрессии глиального фибриллярного кислого белка и мРНК во фронтолимбической кортикальной области; BDNF модулирует глиальную функцию, введение антидепрессантов и глубокая стимуляция мозга смягчают глиальный дефицит. Наконец, повышение уровня BDNF происходит после длительного приема антидепрессантов, что согласуется с курсом терапевтического действия антидепрессантов. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что оптимизация уровней BDNF способствует синаптической пластичности и ремоделированию, индукции долговременной потенциации (LTP), модуляции экспрессии генов пластичности, устойчивости к нейрональным повреждениям и облегчению депрессивных симптомов. Эти данные привели к согласованным усилиям по лучшему пониманию действий BDNF и того, как эти действия могут быть использованы для поддержания, восстановления и реорганизации поврежденных эмоциональных и когнитивных цепей, что является центральной целью лечения и реабилитации [48].

Предполагается, что BDNF играет определенную роль в лептин-резистентном ожирении и СД2 [14, 27]. Низкая экспрессия BDNF в вентромедиальном гипоталамусе была связана с уровнем глюкозы в крови, повышенной секрецией лептина и массой висцерального жира в модели крыс с СД2. В их исследовании введение BDNF достоверно снижало уровень лептина в плазме крови в течение длительного времени одновременно с уменьшением питания у крыс линии с СД2 с гиперлептинемией. Исследования показали, что повторное введение BDNF значительно снижало концентрацию лептина в сыворотке крови у мышей с ожирением, вызванным диетой, по сравнению с группой, получавшей транспортер [35]. Исследования на людях также показали обратную корреляцию между BDNF и адипонектином и положительную корреляцию между BDNF и лептином. Вышеупомянутые данные указывают на то, что BDNF и лептин могут играть важную роль в центральной регуляции энергетического метаболизма, а нарушение регуляции NT-сигнала может

приводить к ожирению [14]. Способность физических упражнений повышать уровень BDNF [2, 18, 22, 35] является еще одним механизмом, влияющим на пищевое поведение и формирование ожирения [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раскрытие механизма действия нейротрофического фактора закономерно ставит вопрос о его клиническом применении, особенно при реабилитации после инсульта [38]. Однако из-за неблагоприятных физических и биохимических свойств BDNF в качестве лечебного средства, перспектива его клинического применения значительно затруднена. Таким образом, использование новых технологий для производства BDNF, инновационных стратегий контроля его целевой доставки и производства миметиков BDNF в комплексных доклинических исследованиях может проложить путь для будущего клинического применения сигнального пути BDNF-TrkB в лечении различных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Фоменко М.О., Машек О.Н. Справочник по лабораторным методам исследования. Под ред. Л.А. Даниловой. Сер. Спутник врача. М.; 2003.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кошавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токаревич К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хорошина Л.П., Щербакова М.Ю. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015.
3. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., Шалда Т.П., Адамян Р.А., Варыгина Е.Л., Петрова М.М. Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе неврологических расстройств у пациентов с сахарным диабетом. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21018> (дата обращения: 05.05.2020).
4. Панова М.С., Панченко А.С. Маркеры повреждения центральной нервной системы у детей. Современное состояние проблемы. Педиатр. 2020; 11 (3): 93–9. DOI: 10.17816/PED11393-99.
5. Akhgar Ghassabian, Rajeshwari Sundaram, Nikhita Chahal, Alexander C McLain, Erin Bell, David A Lawrence, Edwina H Yeung. Dev Psychopathol. Determinants of Neonatal Brain Derived Neurotrophic Factor and Association with Child Development. Author manuscript; available in PMC 2018 Oct 25. Published in final edited form as: Dev Psychopathol. 2017; 29 (4): 1499–1511. Published online 2017 May 2. DOI: 10.1017/S0954579417000414.
6. Andrea László, Lilla Lénárt, Lilla Illésy, Andrea Fekete, János Nemcsik. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. J Neural Transm (Vienna) 2019; 126 (3): 265–78. Published online 2019 Feb 14. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-DOI: 10.1089/neu.2015.3949.
7. Barde Y.A. The nerve growth factor family. Prog. Growth Factor Res. 1990; 2 (4): 237–48. [http://dx.doi.org/10.1016/0955-2235\(90\)90021-B](http://dx.doi.org/10.1016/0955-2235(90)90021-B).
8. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. EMBO J. 1. 1982; 549–53. 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004; 22 (3): 123–31. DOI:10.1080/08977190410001723308.
10. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. Handb. Exp. Pharmacol, 2014. 220, 3–15. 10.1007/978-3-642-45106-5-1.
11. Brisa S. Fernandes, Marc L. Molendijk, Cristiano A. Köhler, Jair C. Soares, Cláudio Manuel G.S. Leite, Rodrigo Machado-Vieira, Thamara L. Ribeiro, Jéssica C. Silva, Paulo M.G. Sales, João Quevedo, Viola Oertel-Knöchel, Eduard Vieta, Ana González-Pinto, Michael Berk, André F. Carvalho. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 2015; 13: 289. Published online 2015 Nov 30. DOI: 10.1186/s12916-015-0529-7.
12. Bruno Lima Giacobbo, Janine Doorduyn, Hans C. Klein, Rudi A.J.O. Dierckx, Elke Bromberg, Erik F.J. de Vries. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Mol Neurobiol. 2019; 56 (5): 3295–3312. Published online 2018 Aug 17. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
13. Carla Lucini, Livia D’Angelo, Pietro Cacialli, Antonio Palladino, Paolo de Girolamo. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. Int J Mol Sci. 2018; 19 (10): 3155. Published online 2018 Oct 13. DOI: 10.3390/ijms19103155.
14. Ceren Eyiletlen, Agnieszka Kaplon-Cieslicka, Dagmara Mirowska-Guzel, Lukasz Malek, Marek Postula. Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017; 2017: 2823671. Published online 2017 Sep 14. DOI: 10.1155/2017/2823671.
15. Chao M.V., Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. Neuron. 2002; 33: 9–12.
16. Chao M.V., Hempstead B.L. p75 and Trk: a two-receptor system. Trends Neurosci. 1995; 18: 321–6.

17. Christine Marie, Martin Pedard, Aurore Quirié, Anne Tessier, Philippe Garnier, Perle Totoson, Céline Demougeot. Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38 (6): 935–49. Published online 2018 Mar 20. DOI: 10.1177/0271678X18766772.
18. Cristy Phillips. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast.* 2017; 2017: 7260130. Published online 2017 Aug 8. DOI: 10.1155/2017/7260130.
19. Fatemi S. Hossein. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease. *Molecular Psychiatry.* Berlin: Springer. 2008: 251–7. DOI:10.1038/sj.mp.4001613. ISBN 978-0-387-76760-4. PMID 15583703.; see the chapter "A Tale of Two Genes: Reelin and BDNF"; 237–45.
20. Fernandes C.C., Pinto-Duarte A., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Postsynaptic action of brain-derived neurotrophic factor attenuates alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in hippocampal interneurons. *The Journal of Neuroscience.* 2008; 28 (21): 5611–18. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5378-07.2008. PMC 6670615. PMID 18495895.
21. Frederick K. Korley, Ramon Diaz-Arrastia, Alan H.B. Wu, John K. Yue, Geoffrey T. Manley, Haris I. Sair, Jennifer Van Eyk, Allen D. Everett, David O. Okonkwo, Alex B. Valadka, Wayne A. Gordon, Andrew I.R. Maas, Pratik Mukherjee, Esther L. Yuh, Hester F. Lingsma, Ava M. Puccio, David M. Schnyer. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2016; 33 (2): 215–25.
22. Jessica F. Baird, Mary E. Gaughan, Heath M. Saffer, Mark A. Sarzynski, Troy M. Herter, Stacy L. Fritz, Dirk B. den Ouden, Jill C. Stewart. The Effect of Energy-Matched Exercise Intensity on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor Learning. *Neurobiol Learn Mem.* Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1. Published in final edited form as: *Neurobiol Learn Mem.* 2018; 156: 33–44. Published online 2018 Oct 22. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.10.008.
23. Jessica L. Fletcher, Simon S. Murray, Junhua Xiao. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (12): 4131. Published online 2018 Dec 19. DOI: 10.3390/ijms19124131.
24. Jones K.R., Reichardt L.F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990; 87 (20): 8060–64. Bibcode: 1990PNAS...87.8060J. DOI:10.1073/pnas.87.20.8060. PMC 54892. PMID 2236018.
25. Laura S. van Velzen, Lianne Schmaal, Rick Jansen, Yuri Milaneschi, Esther M. Opmeer, Berniet M. Elzinga, Nic J.A. van der Wee, Dick J. Veltman, Brenda W.J.H. Penninx. Effect of childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor on brain morphology. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016; 11 (11): 1841–52. Published online 2016 Jul 12. DOI: 10.1093/scan/nsw086.
26. Lee F.S. et al. The uniqueness of being a neurotrophin receptor. *Curr Opin Neurobiol.* 2001a; 11: 281–6.
27. Leonardo Sandrini, Alessandro Di Minno, Patrizia Amadio, Alessandro Ieraci, Elena Tremoli, Silvia S. Barbieri. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2281. Published online 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082281.
28. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J.* 1987; 6 (5): 1145–54. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb02347.x>.
29. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19: 289–317. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>.
30. Magdalena Miranda, Juan Facundo Morici, María Belén Zaroni, Pedro Bekinschtein. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 363. Published online 2019 Aug 7. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
31. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R., Ip N.Y., Belluscio L., de la Monte S.M., Squinto S., Furth M.E., Yancopoulos G.D.. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991; 10 (3): 558–68. DOI:10.1016/0888-7543(91)90436-I.
32. Marta Baliaetti, Cinzia Giuli, Fiorenzo Conti. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? *Mol Neurobiol.* 2018; 55 (8): 6661–72. Published online 2018 Jan 13. DOI: 10.1007/s12035-017-0866-y.
33. Matthew R. Sapio, Michael J. Iadarola, Danielle M. LaPaglia, Tanya Lehky, Audrey E. Thurm, Kristen M. Danley, Shannon R. Fuhr, Mark D. Lee, Amanda E Huey, Stephen J. Sharp, Jack W. Tsao, Jack A. Yanovski, Andrew J. Mannes, Joan C. Han. Haploinsufficiency of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with reduced pain sensitivity. *Pain.* Author manuscript; available in PMC 2019 May 1. Published in final edited form as: *Pain.* 2019; 160 (5): 1070–81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001485.
34. Montserrat Serra-Millàs. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? *World J Psychiatry.* 2016; 6 (1):

- 84–101. Published online 2016 Mar 22. DOI: 10.5498/wjp.v6.i1.84.
35. Nakagawa T., Tsuchida A., Itakura Y., Nonomura T., Ono M., Hirota F., et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*. 2000; 49: 436–44. DOI: 10.2337/diabetes.49.3.436.
  36. Naoki Adachi, Tadahiro Numakawa, Misty Richards, Shingo Nakajima, Hiroshi Kunugi. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem*. 2014; 5 (4): 409–28. Published online 2014 Nov 26. DOI: 10.4331/wjbc.v5.i4.409.
  37. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci*. 2013; 14: 7–23. 10.1038/nrn3379.
  38. Peter Deng, Johnathon D. Anderson, Abigail S. Yu, Geralyn Annett, Kyle D. Fink, Jan A. Nolte. Engineered BDNF producing cells as a potential treatment for neurologic disease. *Expert Opin Biol Ther*. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 10. Published in final edited form as: *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16 (8): 1025–1033. Published online 2016 May 21. DOI: 10.1080/14712598.2016.1183641.
  39. Przemysław Kowiański, Grażyna Lietzau, Ewelina Czuba, Monika Waśkow, Aleksandra Steliga, Janusz Moryś. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018; 38 (3): 579–93. Published online 2017 Jun 16. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
  40. Rodrigo Fonseca-Portilla, Janina Krell-Roesch, Gabriel Q. Shaibi, Richard J. Caselli, Lawrence J. Mandarino, Nan Zhang, Joseph G. Hentz, Dawn K. Coletta, Elena Anna de Filippis, Sara Dawit, Yonas E. Geda. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Associations with Metabolism and Physical Activity in a Latino Sample. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019; 17 (2): 75–80. Published online 2019 Feb 27. DOI: 10.1089/met.2018.0028.
  41. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16 (10): 1455–65. DOI: 10.2174/1570159X16666180412092859.
  42. Shooter E.M. Early days of the nerve growth factor proteins. *Annu. Rev. Neurosci*. 2001; 24:601–629. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.601>.
  43. Tadahiro Numakawa, Haruki Odaka, Naoki Adachi. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (11): 3650. Published online 2018 Nov 19. DOI: 10.3390/ijms19113650.
  44. Ted Kheng Siang Ng, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, Roger Chun-Man Ho. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (2): 257. Published online 2019 Jan 10. DOI: 10.3390/ijms20020257.
  45. Timmusk T., et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*. 1993; 10: 475–489.
  46. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology*. 2001; 11 (3): 272–80. DOI:10.1016/S0959-4388(00)00208-7. PMID 11399424.
  47. Ting Shen, Yuyi You, Chitra Joseph, Mehdi Mirzaei, Alexander Klistorner, Stuart L. Graham, Vivek Gupta. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging Dis*. 2018; 9 (3): 523–36. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.14336/AD.2017.0717.
  48. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci*. 1991; 14, 165–170. 10.1016/0166-2236(91)90097-e.
  49. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*. 2020; 14: 82. Published 2020 Apr 15. DOI:10.3389/fncel.2020.00082.
  50. Yi Long Toh, Terence Ng, Megan Tan, Azrina Tan, Alexandre Chan. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav*. 2018; 8 (7): e01009. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.1002/brb3.1009.
  51. Zhen Zheng, Li Zhang, Yi Qu, Guoguang Xiao, Shiping Li, Shan Bao, Q. Richard Lu, Dezhi Mu, Mesenchymal Stem Cells Protect Against Hypoxia-Ischemia Brain Damage by Enhancing Autophagy Through Brain Derived Neurotrophic Factor. *Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway. Stem Cells*. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 25. Published in final edited form as: *Stem Cells*. 2018; 36 (7): 1109–21. Published online 2018 Mar 5. DOI: 10.1002/stem.2808.

---

## REFERENCES

---

1. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova E.N., Litvinenko L.A., Ramenskaya N.P., Fomenko M.O., Mashek O.N. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory research methods]. Edited by L.A. Danilova. Ser. Doctor's companion. Moscow; 2003. (In Russian).
2. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Novikova V.P., Bala-kireva E.E., Grechanyj S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M.Yu., Kochergina T.A., Koshchavcev A.G., Nikolaeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troickaya L.A., Tyurin A.G., Horoshina L.P., Shcherbakova M.Yu. Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detej. [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg, 2015. (In Russian).

3. Gatskikh I.V., Veselova O.F., Brikman I.N., Shal'da T.P., Adamyan R.A., Varygina Ye.L., Petrova M.M. Rol' mozgovogo neyrotroficheskogo faktora (BDNF) v patogeneze nevrologicheskikh rasstroystv u patsiyentov s sakharnym diabetom. [The role of brain neurotrophic factor (BDNF) in the pathogenesis of neurological disorders in patients with diabetes mellitus]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21018> (data obrashcheniya: 05.05.2020). (In Russian).
4. Panova M.S., Panchenko A.S. Markery povrezhdeniya central'noj nervnoj sistemy u detej. *Sovremennoe sostoyanie problemy*. [Markers of Central nervous system damage in children. Current state of the problem]. *Pediatrician*. 2020; 11 (3): 93–9. DOI: 10.17816/PED11393-99 (In Russian).
5. Akhgar Ghassabian, Rajeshwari Sundaram, Nikhita Chahal, Alexander C McLain, Erin Bell, David A Lawrence, Edwina H Yeung. Dev Psychopathol. Determinants of Neonatal Brain Derived Neurotrophic Factor and Association with Child Development. Author manuscript; available in PMC 2018 Oct 25. Published in final edited form as: *Dev Psychopathol*. 2017; 29 (4): 1499–1511. Published online 2017 May 2. DOI: 10.1017/S0954579417000414.
6. Andrea László, Lilla Lénárt, Lilla Illésy, Andrea Fekete, János Nemcsik. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126 (3): 265–78. Published online 2019 Feb 14. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-DOI: 10.1089/neu.2015.3949.
7. Barde Y.A. The nerve growth factor family. *Prog. Growth Factor Res*. 1990; 2 (4): 237–48. [http://dx.doi.org/10.1016/0955-2235\(90\)90021-B](http://dx.doi.org/10.1016/0955-2235(90)90021-B).
8. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1: 549–53. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004; 22 (3): 123–31. DOI: 10.1080/08977190410001723308.
10. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb. Exp. Pharmacol*, 2014. 220, 3–15. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5-1.
11. Brisa S. Fernandes, Marc L. Molendijk, Cristiano A. Köhler, Jair C. Soares, Cláudio Manuel G.S. Leite, Rodrigo Machado-Vieira, Thamara L. Ribeiro, Jéssica C. Silva, Paulo M.G. Sales, João Quevedo, Viola Oertel-Knöchel, Eduard Vieta, Ana González-Pinto, Michael Berk, André F. Carvalho. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med*. 2015; 13: 289. Published online 2015 Nov 30. DOI: 10.1186/s12916-015-0529-7.
12. Bruno Lima Giacobbo, Janine Doorduyn, Hans C. Klein, Rudi A.J.O. Dierckx, Elke Bromberg, Erik F.J. de Vries. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019; 56 (5): 3295–3312. Published online 2018 Aug 17. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
13. Carla Lucini, Livia D'Angelo, Pietro Cacialli, Antonio Palladino, Paolo de Girolamo. BDNF, Brain, and Regeneration: Insights from Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (10): 3155. Published online 2018 Oct 13. DOI: 10.3390/ijms19103155.
14. Ceren Eyiletten, Agnieszka Kaplon-Cieslicka, Dagmara Mirowska-Guzel, Lukasz Malek, Marek Postula. Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 2823671. Published online 2017 Sep 14. DOI: 10.1155/2017/2823671.
15. Chao M.V., Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron*. 2002; 33: 9–12.
16. Chao M.V., Hempstead B.L. p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci*. 1995; 18: 321–6.
17. Christine Marie, Martin Pedard, Aurore Quirié, Anne Tessier, Philippe Garnier, Perle Totoson, Céline Demougeot. Brain-derived neurotrophic factor secreted by the cerebral endothelium: A new actor of brain function? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018; 38 (6): 935–49. Published online 2018 Mar 20. DOI: 10.1177/0271678X18766772.
18. Cristy Phillips. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast*. 2017; 2017: 7260130. Published online 2017 Aug 8. DOI: 10.1155/2017/7260130.
19. Fatemi S. Hossein. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease. *Molecular Psychiatry*. Berlin: Springer. 2008: 251–7. DOI: 10.1038/sj.mp.4001613. ISBN 978-0-387-76760-4. PMID 15583703.; see the chapter "A Tale of Two Genes: Reelin and BDNF"; 237–45.
20. Fernandes C.C., Pinto-Duarte A., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Postsynaptic action of brain-derived neurotrophic factor attenuates alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in hippocampal interneurons. *The Journal of Neuroscience*. 2008; 28 (21): 5611–18. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5378-07.2008. PMC 6670615. PMID 18495895.
21. Frederick K. Korley, Ramon Diaz-Arrastia, Alan H.B. Wu, John K. Yue, Geoffrey T. Manley, Haris I. Sair, Jennifer Van Eyk, Allen D. Everett, David O. Okonkwo, Alex B. Valadka, Wayne A. Gordon, Andrew I.R. Maas, Pratik Mukherjee, Esther L. Yuh, Hester F. Lingsma, Ava M. Puccio, David M. Schnyer. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2016; 33 (2): 215–25.

22. Jessica F. Baird, Mary E. Gaughan, Heath M. Saffer, Mark A. Sarzynski, Troy M. Herter, Stacy L. Fritz, Dirk B. den Ouden, Jill C. Stewart. The Effect of Energy-Matched Exercise Intensity on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor Learning. *Neurobiol Learn Mem.* Author manuscript; available in PMC 2019 Dec 1. Published in final edited form as: *Neurobiol Learn Mem.* 2018; 156: 33–44. Published online 2018 Oct 22. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.10.008.
23. Jessica L. Fletcher, Simon S. Murray, Junhua Xiao. Brain-derived neurotrophic factor in central nervous system myelination: a new mechanism to promote myelin plasticity and repair. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (12): 4131. Published online 2018 Dec 19. DOI: 10.3390/ijms19124131.
24. Jones K.R., Reichardt L.F. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990; 87 (20): 8060–64. Bibcode: 1990PNAS...87.8060J. DOI:10.1073/pnas.87.20.8060. PMC 54892. PMID 2236018.
25. Laura S. van Velzen, Lianne Schmaal, Rick Jansen, Yuri Milaneschi, Esther M. Opmeer, Bernet M. Elzinga, Nic J.A. van der Wee, Dick J. Veltman, Brenda W.J.H. Penninx. Effect of childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor on brain morphology. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016; 11 (11): 1841–52. Published online 2016 Jul 12. DOI: 10.1093/scan/nsw086.
26. Lee F.S. et al. The uniqueness of being a neurotrophin receptor. *Curr Opin Neurobiol.* 2001a; 11: 281–6.
27. Leonardo Sandrini, Alessandro Di Minno, Patrizia Amadio, Alessandro Ieraci, Elena Tremoli, Silvia S. Barbieri. Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2281. Published online 2018 Aug 3. DOI: 10.3390/ijms19082281.
28. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J.* 1987; 6 (5): 1145–54. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb02347.x>.
29. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19: 289–317. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>.
30. Magdalena Miranda, Juan Facundo Morici, María Belén Zanoni, Pedro Bekinshtein. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 363. Published online 2019 Aug 7. DOI: 10.3389/fncel.2019.00363.
31. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R., Ip N.Y., Belluscio L., de la Monte S.M., Squinto S., Furth M.E., Yancopoulos G.D.. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991; 10 (3): 558–68. DOI:10.1016/0888-7543(91)90436-I.
32. Marta Baliotti, Cinzia Giuli, Fiorenzo Conti. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer’s Disease: Are There Methodological Biases? *Mol Neurobiol.* 2018; 55 (8): 6661–72. Published online 2018 Jan 13. DOI: 10.1007/s12035-017-0866-y.
33. Matthew R. Sapio, Michael J. Iadarola, Danielle M. LaPaglia, Tanya Lehky, Audrey E. Thurm, Kristen M. Danley, Shannon R. Fuhr, Mark D. Lee, Amanda E. Huey, Stephen J. Sharp, Jack W. Tsao, Jack A. Yanovski, Andrew J. Mannes, Joan C. Han. Haploinsufficiency of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with reduced pain sensitivity. *Pain.* Author manuscript; available in PMC 2019 May 1. Published in final edited form as: *Pain.* 2019; 160 (5): 1070–81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001485.
34. Montserrat Serra-Millàs. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? *World J Psychiatry.* 2016; 6 (1): 84–101. Published online 2016 Mar 22. DOI: 10.5498/wjp.v6.i1.84.
35. Nakagawa T., Tsuchida A., Itakura Y., Nonomura T., Ono M., Hirota F., et al.. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes.* 2000; 49: 436–44. DOI: 10.2337/diabetes.49.3.436.
36. Naoki Adachi, Tadahiro Numakawa, Misty Richards, Shingo Nakajima, Hiroshi Kunugi. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. *World J Biol Chem.* 2014; 5 (4): 409–28. Published online 2014 Nov 26. DOI: 10.4331/wjbc.v5.i4.409.
37. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379.
38. Peter Deng, Johnathon D. Anderson, Abigail S. Yu, Geralyn Annett, Kyle D. Fink, Jan A. Nolta. Engineered BDNF producing cells as a potential treatment for neurologic disease. *Expert Opin Biol Ther.* Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 10. Published in final edited form as: *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16 (8): 1025–1033. Published online 2016 May 21. DOI: 10.1080/14712598.2016.1183641.
39. Przemysław Kowiański, Grażyna Lietzau, Ewelina Czuba, Monika Waśkow, Aleksandra Steliga, Janusz Moryś. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (3): 579–93. Published online 2017 Jun 16. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
40. Rodrigo Fonseca-Portilla, Janina Krell-Roesch, Gabriel Q. Shaibi, Richard J. Caselli, Lawrence J. Mandarino, Nan Zhang, Joseph G. Hentz, Dawn K. Coletta, Elena Anna de Filippis, Sara Dawit, Yonas E. Geda.

- Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Associations with Metabolism and Physical Activity in a Latino Sample. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019; 17 (2): 75–80. Published online 2019 Feb 27. DOI: 10.1089/met.2018.0028.
41. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16 (10): 1455–65. DOI:10.2174/1570159X16666180412092859.
  42. Shooter E.M. Early days of the nerve growth factor proteins. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24:601–629. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.601>.
  43. Tadahiro Numakawa, Haruki Odaka, Naoki Adachi. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (11): 3650. Published online 2018 Nov 19. DOI: 10.3390/ijms19113650.
  44. Ted Kheng Siang Ng, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, Roger Chun-Man Ho. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer’s Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 257. Published online 2019 Jan 10. DOI: 10.3390/ijms20020257.
  45. Timmusk T., et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron.* 1993; 10: 475–489.
  46. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology.* 2001; 11 (3): 272–80. DOI:10.1016/S0959-4388 (00)00208-7. PMID 11399424.
  47. Ting Shen, Yuyi You, Chitra Joseph, Mehdi Mirzaei, Alexander Klistorner, Stuart L. Graham, Vivek Gupta. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging Dis.* 2018; 9 (3): 523–36. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.14336/AD.2017.0717.
  48. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 1991; 14, 165–170. DOI:10.1016/0166-2236 (91)90097-e.
  49. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 82. Published 2020 Apr 15. DOI:10.3389/fncel.2020.00082.
  50. Yi Long Toh, Terence Ng, Megan Tan, Azrina Tan, Alexandre Chan. Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain Behav.* 2018; 8 (7): e01009. Published online 2018 Jun 1. DOI: 10.1002/brb3.1009.
  51. Zhen Zheng, Li Zhang, Yi Qu, Guoguang Xiao, Shiping Li, Shan Bao, Q. Richard Lu, Dezhi Mu, Mesenchymal Stem Cells Protect Against Hypoxia-Ischemia Brain Damage by Enhancing Autophagy Through Brain Derived Neurotrophic Factor. *Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway. Stem Cells.* Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 25. Published in final edited form as: *Stem Cells.* 2018; 36 (7): 1109–21. Published online 2018 Mar 5. DOI: 10.1002/stem.2808.

УДК 616.33-002.4+616.31-001+616-053.2+616.34-008.87-002-031.84+616.314-002

## СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

© *Зарина Абубекировна Арахова, Михаил Сергеевич Трухманов*

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

**Контактная информация:** Зарина Абубекировна Арахова — клинический ординатор  
кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.  
E-mail: arahovazarina2511@mail.ru; orcid.org/0000-0002-8196-1086

**РЕЗЮМЕ.** Введение: за последние годы отмечен рост заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта у детей. Также возросла частота стертого клинического течения заболеваний пищеварительной системы. В связи с этим, исследование полости рта может служить значимым диагностическим инструментом в постановке диагноза и дифференциальной диагностике заболеваний ЖКТ. Цель: изучить основные изменения полости рта при наиболее эпидемиологически значимых заболеваниях органов пищеварения у детей. Материалы и методы: проведен поиск научной литературы по ключевым словам, с помощью международных научных баз. Для обзора отобрано 72 источника. Проведен анализ научной литературы. Результаты: на основании анализа научных данных описаны основные изменения в полости рта у детей с хроническим гастритом и гастродуоденитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, дисбиозом кишечника, синдромом мальабсорбции, воспалительными заболеваниями кишечника. Наиболее частые изменения в полости рта при заболеваниях ЖКТ у детей: воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта и кариозные поражения зубов.

**Ключевые слова:** гастрит, заболевания ЖКТ, полость рта, педиатрия, воспалительные заболевания кишечника, кариес.

## ORAL STATUS IN GASTROINTESTINAL DISEASES IN CHILDREN

© *Zarina A. Arakhova, Mikhail S. Trukhmanov*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Zarina A. Arakhova — clinical Resident of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: arahovazarina2511@mail.ru; orcid.org/0000-0002-8196-1086

**SUMMARY.** Introduction: there is an increase in gastrointestinal disease incidence in children over the past few years. Also the clinical presentation of these diseases tend to become atypical. Oral cavity is a part of digestive system. That's why oral cavity examination seems to be favorable for diagnosis of gastrointestinal diseases in children. Aim: the aim of this study was to describe oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Methods: the scientific data search was conducted using the international scientific bases and key words. 74 articles were analyzed. Results: the most common lesions of the oral cavity due to such conditions as chronic gastritis, chronic gastrodoudenitis, gastroesophageal reflux disease, intestinal dysbiosis, malabsorption syndrome, coeliac disease and inflammatory bowel disease were described. The most common ones were inflammatory lesions of an oral mucosa and dental caries.

**Key words:** gastrointestinal disorders, oral health, children, oral cavity, inflammatory bowel disease, caries.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости органов пищеварения у детей [4]. Прежде всего, возросла заболеваемость гастритами, гастродуоденитами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 22, 23, 33, 34]. Рост заболеваемости связывают с экологическими изменениями [4], а также с современным «нездоровым» образом жизни современных детей: несбалансированное питание, перекусы, недостаточное содержание клетчатки в пище, обильный вечерний прием пищи, недостаточное потребление жидкости, стресс, прием лекарственных препаратов [12, 31]. Единые факторы риска приводят к частому сочетанию заболеваний как органических, так и функциональных органов пищеварения у одного и того же больного [5, 26, 33]. Учитывая, что ротовая полость также является органом пищеварения, ее заболевания, закономерно, могут входить в структуру коморбидности гастроэнтерологической и стоматологической патологии.

## ЦЕЛЬ

Изучить основные изменения полости рта при наиболее эпидемиологически значимых заболеваниях органов пищеварения у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск научной литературы с помощью научных баз PubMed, Scopus, WebOfScience, GoogleScholar, ResearchGate, Киберленинка. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам (gastrointestinaldisorders, oralhealth, children, oralcavity, inflammatoryboweldisease, caries) за последние 10 лет. Найдено 388 источников, для обзора были отобраны 74 источника.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Ведущее место в структуре болезней ЖКТ у детей занимает хронический гастродуоденит — ХГД (около 60–74%) [23], при котором повышена частота развития катарального гингивита, системной гипоплазии эмали и кариеса зубов [30, 39]. По данным исследования Романенко А.Г.: при ХГД со стороны слизистой оболочки полости рта наблюдается ее бледность, отечность, петехии на слизистой,

усиление сосудистого рисунка слизистой оболочки. Частота катарального гингивита в исследовании составила 93,8%. Наблюдались выраженная гиперемия слизистой оболочки десен, отечность, кровоточивость десен при чистке зубов и откусывании твердой пищи [30].

Эти изменения могут быть связаны с нарушением микробиоценоза ротовой полости при хроническом гастродуодените [3, 11, 28, 40]. Так, в исследовании Щербаковой А.Ю. было выявлено снижение колонизации полости рта представителями нормальной микрофлоры такими как: *Neisseria lactamica*, *Clostridiumspheoides*, *Clostridiumramosum* и увеличение титра условно-патогенных микроорганизмов *Enterococcusfaecium* и *Streptococcusparvulus*, *S. salivarius* и *S. Salivarius*. Также, были выявлены микроорганизмы с измененными свойствами: мутантные штаммы энтеробактерий и грибов рода *Candida* [40]. При хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori* в зубном налете также выделяется этот микроб, а у пациентов выявляется большая частота зубного кариеса [64]. Дисбиотические изменения ротовой полости связаны с нарушениями общего и местного иммунитета [47, 71] и сопровождаются нарушением общего мукозального ответа ЖКТ.

Механизм более частого сочетания кариеса и хронического гастродуоденита связан также с нарушением метаболизма костной ткани [15, 27, 32, 56] при сочетании этих двух заболеваний, обусловленных экологическими нарушениями [2, 29], дефектным питанием [8, 9, 24, 25], генетическими причинами (полиморфизмом генов, участвующих в костном метаболизме [10, 18], наличием сопутствующих заболеваний [16, 17]. Снижение минеральной плотности костей, и как следствие, повышенная частота встречаемости кариеса зубов у детей с хроническим гастродуоденитом, носит системный характер и сочетается с повышенной частотой ортопедической патологии (сколиоз, заболевания суставов) [39]. На основе полиэтиологичности кариеса даже разработана его прогностическая модель [20].

Другим заболеванием, при котором часто поражается полость рта, является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GORD). Монреальский консенсус классифицирует GORD как единое целое, проявляющееся как пищеводными, так и внепищеводными симптомами, к которым относят зубные эрозии [68]. Эрозия твердых тканей зубов — это про-

грессирующая убыль эмали и дентина вследствие их растворения кислотами и механического удаления размягченных тканей [7]. Распространенность эрозий у детей от 2-х лет и взрослых пациентов разного возраста при GORD составляет от 2 до 77% [58, 60, 61]. Процесс эрозии начинается с деминерализации зубной поверхности эмали и при прогрессирующем течении переходит на дентин. Критическое значение pH, после которого начинается деминерализация составляет 5.5. Кислота в ротовой полости до значения pH 5.5 нейтрализуется кальцием и фосфат ионами, содержащимися в слюне. Развитие эрозий эмали зависит от: состава и pH рефлюкс содержимого, состоятельности буферных механизмов, нейтрализующих кислоту, количества слюны и ее состава, а также времени, которое проходит от момента рефлюкса до чистки зубов [64, 73]. Поражение зубов наиболее часто происходит на небных поверхностях задних зубов [52]. При повреждениях эмали кислотами экзогенного происхождения эрозии более выражены на вестибулярной (передней) поверхности передних зубов (резцов), и менее выраженные повреждения эмали с оральной (задней) поверхности зубов [64]. Гастродуоденальное содержимое также раздражает эпителий пищевода, мягкое небо и слизистую оболочку полости рта, что проявляется в виде синдрома жжения во рту, возникновения афт, хрипоты голоса, эритемы мягкого неба и язычка, глоссита, эпителиальной атрофии и ксеростомии [48, 50, 54, 63, 69, 72]. Эпителиальная атрофия и ксеростомия дополнительно усугубляют вызванное GORD повреждение эпителия в полости рта и пищевода [64]. Также была выявлена зависимость интенсивности и частоты возникновения эрозий эмали в зависимости от тяжести течения ГЭРБ [33, 64].

Регургитация желудочного содержимого при ГЭРБ также может приводить к изменениям мягких тканей ротовой полости. Обычно пациенты предъявляют жалобы на ощущение жжения в ротовой полости, привкус кислого во рту, сухость во рту, субъективное ощущение неприятного запаха изо рта. При осмотре выявляют покраснение мягкого неба и язычка [45, 53, 67]. Закисление ротовой полости сопровождается нарушением орального микробиоценоза [35, 37, 38]. Была показана эффективность ингибиторов протонной помпы в снижении прогрессии эрозии твердых тканей зуба и деминерализации эмали. Лечение омепразолом в дозе 20 мг в течение

3 недель показало достоверное снижение прогрессии деминерализации и эрозии эмали у детей с ГЭРБ [70].

Изменения в ротовой полости наблюдаются также при целиакии: гипоплазия эмали, задержка роста зубов, склонность к кровоточивости десен, рецидивирующие афтозные язвы, хейлит, атрофический глоссит. Самые частые из всех проявлений в ротовой полости при целиакии — гипоплазия эмали и афтозные язвы [6, 59, 74].

Этиологическим фактором развития гипоплазии эмали при синдроме мальабсорбции считают гипокальцемию. Нарушение всасывания кальция в кишечнике приводит к снижению кальция в плазме крови. Вследствие гипокальцемии нарушается минерализация твердых тканей зуба, приводящая к нарушению образования эмали [59]. Пациенты с целиакией более подвержены кариесу зубов, что связывают с гипоплазией эмали и снижением саливации в период обострения заболевания [24, 59]. Также, при обострениях целиакии, из-за снижения саливации, могут наблюдаться более редкие проявления, такие как: атрофический глоссит, сухость во рту, ощущение жжения языка [46, 59].

При воспалительных заболеваниях кишечника могут быть как специфические, так и неспецифические поражения полости рта [49]. Специфические поражения в полости рта более характерны для болезни Крона, так как при этом заболевании воспалительный процесс носит сегментарный характер и может затрагивать любой отдел пищеварительного тракта. При неспецифическом язвенном колите поражения полости рта носят неспецифический характер [55].

По данным Johannsen A. et al. дети с ВЗК достоверно чаще проходят лечение у стоматолога, чем дети, не имеющие в анамнезе заболеваний ЖКТ [41]. Чаще всего у детей с ВЗК выявляют кариес и болезни периодонта [43]. Гингивит диагностируют у 54% пациентов с ВЗК [57]. Повышенную частоту гингивита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника связывают с повышением цитокинового ответа при системном воспалительном процессе и изменением состава микрофлоры полости рта. [43, 62]

Исследование, включавшее 110 детей, показало, что дети с воспалительными заболеваниями кишечника, имеют статистически более высокий риск разрушения твердых тканей зубов, выпадения зубов, а также имеют большее число пломбированных зубов [65].

Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [14]. При БК может поражаться любой отдел ЖКТ несмотря на то, что преимущественно воспаление развивается в дистальной части подвздошной и восходящей части ободочной кишки [51].

Болезнь может начинаться с поражений в ротовой полости, однако изолированное поражение полости рта встречается редко. Как правило, изменения в ротовой полости сопутствуют поражению нижележащих отделов ЖКТ. У взрослых поражение ротовой полости при болезни Крона встречается редко, тогда как у детей и подростков изменения в ротовой полости обнаруживают в 29–50% случаев [42, 44, 57]. Эти наблюдения дают большие преимущества для ранней диагностики болезни Крона у детей, благодаря обнаружению специфического характера поражения слизистой оболочки полости рта и легкости в проведении биопсии пораженных тканей [44].

Генез поражений может быть обусловлен синдромом мальабсорбции или местной аутоиммунной реакцией (поражение слизистой оболочки полости рта антителами). При болезни Крона могут поражаться слизистая оболочка щек, губ, языка, мягкого или твердого неба, слюнные железы, десны, зубы. Чаще всего поражаются губы, слизистая оболочка щек, и десны [13, 42, 44].

Проявления могут быть как патогномоничными для воспалительных заболеваний кишечника, так и абсолютно неспецифическими. Патогномоничные стоматологические проявления БК: гранулематозный хейлит и вегетирующий пиостоматит [44]. К орофациальным проявлениям относят: рецидивирующий или персистирующий отек губ (макрохейлия) (18–95% наблюдений), изменения слизистой оболочки полости рта по типу «булыжной мостовой» (6–80% наблюдений), участки воспалительной гиперплазии слизистой полости рта и десен, гингивит (8–53% наблюдений), афтозный стоматит (4–45% наблюдений), теги или «метки» на слизистой полости рта (9–53% наблюдений), ангулярный хейлит (12–67% наблюдений) [13, 44, 66]. Наиболее частая жалоба при болезни Крона — припухлость и болезненность губ [13, 44]. Поражения в полости рта часто болезненные, боль

возникает при приеме кислой, соленой, острой пищи, при контакте пищи с измененной слизистой. *Теги или «метки» на слизистой полости рта* — персистирующие темные линейные или серпигинозные (змееобразно ползущие) поражения слизистой оболочки с гиперплазированными краями.

*Гранулематозный хейлит* патогномоничное проявление болезни Крона, но может наблюдаться и при многих других заболеваниях, таких как: аллергия, саркоидоз, рецидивирующий простой герпес, генетические заболевания).

*Вегетирующий пиостоматит* — редкое заболевание, ассоциированное с воспалительными заболеваниями кишечника. Вегетирующий пиостоматит — это воспалительное поражение слизистой оболочки полости рта, характеризующееся появлением на гиперемизированном фоне мелких вегетаций с гнойным отделяемым, напоминающих милиарный абсцесс, а также изъязвлением слизистой оболочки. Вегетирующий пиостоматит часто возникает на деснах, на слизистой оболочке губ и щек [60].

Проявления в ротовой полости при ЯК неспецифичны. К ним относят: афты, глосит, хейлит, стоматит, язвы на слизистой оболочке ротовой полости, неспецифический гингивит [60]. При язвенном колите чаще, чем при болезни Крона, наблюдается вегетирующий пиостоматит [42].

Закключение. Заболевания полости рта часто сопровождают гастроэнтерологические заболевания у детей. Генез их различен, а проявления зависят от механизма развития. Знания коморбидной патологии необходимы для совместной работы гастроэнтеролога и стоматолога и ранней диагностики сочетанных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Я.И., Болурова Р.А., Бродянская Л.В., Дьячкова А.В., Карпова Н.А., Кулаева Д.С., Решетников Н.А., Лагно О.В., Ашмарина С.С. Оценка физического развития и структуры хронической патологии у школьников 7,9,11 классов центрального района г. Санкт-Петербурга. В сборнике: Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2019. Сборник материалов XII Российской научно-практической конференции с международным участием. 2019: 82–4.
2. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного

- центра Российской академии наук. 2012; 14(5–2): 523–6.
3. Барышникова Н.В., Гурова М.М., Иванова И.И., Кузьмина Д.А., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Осипов Г.А., Петровский А.Н., Самсонова М.В., Суворов А.Н., Суворова М.А., Успенский Ю.П., Цех О.М., Червинец В.М., Шабалов А.М. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб.; 2014.
  4. Белогурова М.Б., Гончар Н.В., Григорович И.Н., Думова Н.Б., Корниенко Е.А., Косенко И.М., Луппова Н.Е., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Приворотский В.Ф., Пронина Е.В., Храмцова Е.Г. Детская гастроэнтерология. Практическое руководство. Под редакцией И.Ю. Мельниковой. Сер. Библиотека врача-специалиста. М.; 2018.
  5. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Приворотский В.Ф., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2020: 178–238.
  6. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волынец Г.В., Воронин В.А., Воронцова Л.В., Гасилина Т.В., Голованев М.А., Гончар Н.В., Гуревич А.И., Дронов А.Ф., Ермоленко К.Д., Залихин Д.В., Иванов Д.О., Ионов А.Л., Калинина Е.Ю., Комарова О.Н., Корниенко Е.А. и др. Болезни кишечника у детей. М.; 2018: 2.
  7. Бородовицина С.И. Кариез и некариозные поражения твердых тканей зуба. Учебное пособие для студентов стоматологического факультета. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ОТСиОП; 2019.
  8. Булатова Е.М., Завьялова А.Н., Шестакова М.Д., Пирцхелава Т.Л. Особенности изменений метаболизма у детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне диетологической коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(1): 88.
  9. Бычкова В.Б., Матальгина О.А. Изучение роли факторов питания у детей с различной кариесрезистентностью зубов и сопутствующей патологией костно-мышечной системы. Институт стоматологии. 2006; 3(32): 66–71.
  10. Гузеева О.В., Новикова В.П., Кузьмина Д.А. Влияние генетических факторов на состояние остеогенеза у детей с хроническим гастродуоденитом. Гастроэнтерология СПб.: 2011; 4: М7-М7а.
  11. Гурова М.М., Купренко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26
  12. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В. Современные аспекты профилактики заболеваний органов пищеварения у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 1: 003–014.
  13. Коломиец С.В., Удальцова К.А., Шинкевич В.И. Дебют болезни Крона в полости рта. Клинический случай. Стоматология. 2017; 96(5): 28–30. DOI: org/10.17116/stomat201796528-30
  14. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федуллова Е.Н., Волынец Г.В., Габруская Т.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Сорвачева Т.Н., Цимбалова Е.Г., Щербакова О.В. Болезнь Крона у детей: диагностика и лечение. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Под общей редакцией А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Волынец. М.-СПб.; 2019: 77–131.
  15. Кузьмина Д.А., Воронцов П.В. Биохимические методы оценки костного метаболизма. Маркеры и их клиническое значение. Медицина: теория и практика. 2018; 3(S): 99–106.
  16. Кузьмина Д.А., Воронцова Л.В. Состояние ротовой полости при ожирении у детей. В книге: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.; 2018: 257–69.
  17. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Гузеева О.В., Пихур О.Л., Тыртова Д.А., Евсеева Т.К. Костный метаболизм у детей с декомпенсированной формой кариеса на фоне сахарного диабета. Профилактическая и клиническая медицина. 2010; 2(35): 137–8.
  18. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Тыртова Л.В., Тыртова Д.А., Мороз Б.Т., Ларионова В.И. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры костного метаболизма у детей с разной степенью интенсивности кариеса. Стоматология детского возраста и профилактика. 2010; 9; 1(32): 34–8.
  19. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Мороз Б.Т. Иммунологические маркеры риска развития кариеса у детей. Институт стоматологии. 2010; 4(49): 76–7.
  20. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Шабашова Н.В., Мороз Б.Т., Костик М.М. Модель прогноза течения кариеса у детей. Стоматология детского возраста и профилактика. 2011; 10; 3(38): 26–33.
  21. Кузьмина Д.А., Шабашова Н.В., Новикова В.П., Оришак Е.А., Бойцов А.Г., Мороз Б.Т. Микробиоценоз и врожденный иммунитет слизистой оболочки ротовой полости при декомпенсированной форме кариеса до и после лечения иммуномодулятором «Гепон». Стоматология детского возраста и профилактика. 2009; 8; 4(31): 16–20.

22. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 01(55) часть 1: 133.
23. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Денисова С.Н. Распространенность и факторы риска заболеваний гастродуоденальной области и билиарной системы у детей раннего и дошкольного возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 8: 77–80.
24. Маталыгина О.А. Здоровые зубы ребенка — забота родителей. *Дошкольная педагогика*. 2015; 1(106): 4–9.
25. Маталыгина О.А., Булатова Е.М., Бычкова В.Б. Влияние питания детей, посещающих детские дошкольные учреждения Санкт-Петербурга, на состояние зубов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(1): 121–6.
26. Новикова В.П. Особенности хронических заболеваний органов пищеварения у подростков. В книге: *Гастроэнтерология*. Авалуева Е.Б., Александров А.И., Багненко С.Ф., Бацков С.С., Голофеевский В.Ю., Гольцов В.Р., Гуслев А.Б., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Захаренко С.М., Захарченко М.М., Иванов С.В., Калиновский В.П., Лапаев И.Б., Лучкин А.Н., Матвеева И.И., Медведева О.И., Михайлов А.П., Назаров В.Е., Новикова В.П. и др. *Руководство для врачей*. Сер. «Руководство для врачей». СПб.; 2013: 448–71.
27. Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Гузеева О.Д. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. *Врач-аспирант*. 2011; 47(4.1): 248–54.
28. Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Щербакова А.Ю., Иванова М.В. Микрофлора полости рта и стоматологическая патология у подростков с хроническим гастродуоденитом. *Вопросы детской диетологии*. 2014; 12(6): 31–4.
29. Резниченко А.В., Щербакова А.Ю., Мороз Б.Т., Кузьмина Д.А. Влияние загрязнения окружающей среды на стоматологическую заболеваемость детей Санкт-Петербурга. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2015; 2(85): 89–92.
30. Романенко Е.Г. Характер и частота изменений в полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом. *Здоровье ребенка*. 2012; 1(36): 70–3.
31. Рычкова С.В., Новикова В.П., Васильев И.В., Терешина Е.Е., Мосевич О.С., Митрофанова И.С. Состояние здоровья, образ жизни и питание школьников Санкт-Петербурга. *Клиническое питание*. 2005; 1: 4–5.
32. Тимофеева С.П., Булатова Е.М., Шабалов А.М., Барашева О.В. Оценка минеральной костной прочности у детей Санкт-Петербурга с помощью ультразвуковой остеоденситометрии. В сборнике: *Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний X Российский Форум с международным участием*. Материалы Конференции. 2016: 176–177.
33. Успенский Ю., Горбачева И., Фоминых Ю., Барышников Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и кариес зубов: на стыке сочетанной патологии. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(1): 98–9.
34. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(6): 19–25.
35. Цветкова Л.Н., Мельникова И.Ю., Новикова В.П. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей. В книге: *Педиатрия* Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Басаргина Е.Н., Башнина Е.Б., Бельмер С.В., Дворяковская Т.М., Блохин Б.М., Богомилский М.Р., Вартапетова Е.Е., Вахова Е.С., Верещагина Т.Г., Горяйнова А.Н., Делягин В.М., Длин В.В., Дюнош Е.К., Дубровская М.И., Захарова Е.Ю., Зверев Д.В., Игнатова М.С. и др. *Национальное руководство*. Краткое издание. Сер. «Национальные руководства». М.; 2014: 352–64.
36. Шабалов А.М., Новикова В.П., Кузьмина Д.А. Новые подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков. В сб.: «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». Российский форум. Союз Педиатров России, Санкт-Петербургское отделение Межрегионального общественного объединения «Союз педиатров России», Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. 2011: 156–62.
37. Шабалов А.М., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Суворова М.А., Бойцов А.Г., Оришак Е.А. Микробиоценоз полости рта и особенности стоматологических проявлений рефлюкс-эзофагита у детей. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2008; 3(28): 127–30.
38. Шабалов А.М., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А., Шабашова Н.В. Дисбиотические изменения в полости рта и рост грибов рода *candida* как фактор риска нарушения ритма сердца у детей с рефлюкс-эзофагитом. *Проблемы медицинской микологии*. 2010; 12(2): 18–22.
39. Щербакова А.Ю., Иванова М.В., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Гузеева О.В., Шабалов А.М. Состояние слизистой оболочки ротовой полости, твердых тканей зуба и минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2014; 78: 101–104.
40. Щербакова А.Ю., Иванова М.В., Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Оришак Е.А., Шабалов А.М. Ми-

- кробный спектр ротовой полости у подростков с хроническим гастродуоденитом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 28-1; 24(195): 42–7.
41. Aziz D.A., Moin M., Majeed A., Sadiq K., & Biloo A.G. Paediatric inflammatory bowel disease: Clinical presentation and disease location. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2017; 33(4): 793–797. <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12926>
  42. Chandan J.S., & Thomas T. Inflammatory bowel disease and oral health. *BDJ Team*. 2017; 4(5). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2017.83>
  43. Chandan J.S., & Thomas T. Inflammatory bowel disease and oral health. *BDJ Team*. 2017; 4(5). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2017.83>
  44. Crippa R., Zuccotti G.V., Mantegazza C. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 2: Crohn's disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2016; 17(2): 164–6.
  45. Daley T.D., Armstrong J.E. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 241–4. 10.1155/2007/952673 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  46. Dane A. Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *European Journal of paediatric dentistry*. 2016; 17(1): 53–6.
  47. Dane Asim, and Taskin Gurbuz. Clinical Comparative Study of the Effects of Helicobacter Pylori Colonization on Oral Health in Children. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016; 32(4): 969–73. DOI:10.12669/pjms.324.10034
  48. Deppe H., Mücke T., Wagenpfeil S., et al. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health*. 2015; 15: 84 10.1186/s12903-015-0069-8
  49. Dignass A., Eliakim R., Maaser C., et al. Second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of UC: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
  50. Friesen L.R., Bohaty B., Onikul R., et al. Is histologic esophagitis associated with dental erosion: a cross-sectional observational study? *BMC Oral Health*. 2017; 17: 116 10.1186/s12903-017-0408-z
  51. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A. P., & Hashash J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018; 64(2): 20–57. DOI:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
  52. Habesoglu T.E., Habesoglu M., Sürmeli M., et al. Histological changes of rat soft palate with exposure to experimental laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37: 730–6. 10.1016/j.anl.2010.03.009
  53. Jajam M., Bozzolo P., & Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017; 9(10): e1242–e1248. <https://doi.org/10.4317/jced.54008>
  54. Järvinen V., Meurman J.H., Hyvärinen H., et al. Dental erosion and upper gastrointestinal disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 65: 298–303. 10.1016/0030-4220(88)90113-2
  55. Johannsen A., Fored M. C., Håkansson J., Ekblom A., & Gustafsson A. Consumption of Dental Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease, a Register Study. *PLOS ONE*, 2015; 10(8): e0134001. DOI:10.1371/journal.pone.0134001
  56. Kostik M.M., Kuzmina D.A., Larionova V.I., Novikova V.P., Scheplyagina L.A. Caries in adolescents in relation to their skeletal status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; 28(3–4): 399–405.
  57. Koutsochristou V., Zellos A., Dimakou K., Panayotou I., Siahaniidou S., Roma-Giannikou E., & Tsami A. Dental caries and periodontal disease in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015; 21(8): 1839–1846. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>
  58. Lazarchik D.A., Filler S.J. Effects of gastroesophageal reflux on the oral cavity. *Am J Med* 1997; 103: 107S–13. 10.1016/S0002-9343(97)00334-3.
  59. Lupu V.V., Burlea M., Ignat A., Ursu M., & Padurarur G. Oral Manifestations in the Malabsorption Syndrome. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2017; 9(4): 47–50.
  60. Mantegazza C., Angiero F., & Zuccotti G. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: Ulcerative colitis and gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2016; 17(3): 248–250.
  61. Meurman J.H., Toskala J., Nuutinen P., et al. Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78: 583–9. 10.1016/0030-4220(94)90168-6
  62. Ozmeric N., Bissada N., & da Silva, A.P.B. The Association between Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Conditions: Is There a Common Bacterial Etiology? *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2018; 20(2): 40–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31522142>
  63. Pace F., Pallotta S., Tonini M. et al. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 1179–86. 10.1111/j.1365-2036.2008.03694.x
  64. Ranjitkar S., Smales R.J., & Kaidonis J.A. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2012; 27(1): 21–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06945.x>
  65. Singhal S., Dian D., Keshavarzian A., Fogg L., Fields J.Z., Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 170–5.

66. Skrzat A., Olczak-Kowalczyk D., &Turska-Szybka A. Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *ActaPaediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2017; 106(2): 199–203. <https://doi.org/10.1111/apa.13686>
67. Tolia V., Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 258–72.
68. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–20. [10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x)
69. Watanabe M., Nakatani E., Yoshikawa H., et al. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 92. [10.1186/s12876-017-0650-5](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0650-5)
70. Wilder-Smith C. H., Wilder-Smith P., Kawakami-Wong H., Voronets J., Osann K., &Lussi A. Quantification of Dental Erosions in Patients With GERD Using Optical Coherence Tomography Before and After Double-Blind, Randomized Treatment With Esomeprazole or Placebo. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104(11): 2788–95. DOI:10.1038/ajg.2009.441
71. Yee John K.C. Helicobacter pylori colonization of the oral cavity: A milestone discovery. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22(2): 641–8. DOI:10.3748/wjg.v22.i2.641
72. Yoshikawa H., Furuta K., Ueno M., et al. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 412–20. [10.1007/s00535-011-0515-6](https://doi.org/10.1007/s00535-011-0515-6)
73. Yu S.A. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine S. A. Schneider, A. Yu. Salekh. 2019; 9(3): 424–9.
74. Zoumpoulakis M., Fotoulaki M., Topitsoglou V., Lazidou P., Zouloumis L., &Kotsanos N. Prevalence of Dental Enamel Defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents: A Comparative Study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019; 43(4): 274–80. DOI:10.17796/1053-4625-43.4.9
- schoolchildren of grades 7,9,11 in the central district of St. Petersburg]. V sbornike: Vorontsovskiy chteniya. Sankt-Peterburg – 2019. Sbornik materialov XII Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. 2019: 82–4. (In Russian).
2. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' ot del'nykh ekologicheskikh faktorov v formirovaniy zabolevayemosti naseleniya. [The role of individual environmental factors in the formation of population morbidity]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2012; 14(5–2): 523–6. (In Russian).
3. Baryshnikova N.V., Gurova M.M., Ivanova I.I., Kuz'mina D.A., Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P., Osipov G.A., Petrovskiy A.N., Samsonova M.V., Suvorov A.N., Suvorova M.A., Uspenskij Yu.P., Cekh O.M., Chervinec V.M., Shabalov A.M. Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khronicheskom gastrite. [Microbiom of the gastrointestinal tract in chronic gastritis]. Pod redaktsiyey A.N. Suvorova, V.P. Novikovoy, I.Yu. Mel'nikovoy. SPb.; 2014. (In Russian).
4. Belogurova M.B., Gonchar N.V., Grigovich I.N., Dumova N.B., Korniyenko Ye.A., Kosenko I.M., Lupova N.Ye., Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P., Privorotskiy V.F., Pronina Ye.V., Khramtsova Ye.G. Detskaya gastroenterologiya. Prakticheskoye rukovodstvo. [Pediatric gastroenterology]. Pod redaktsiyey I.Yu. Mel'nikovoy. Ser. Biblioteka vracha-spetsialista. Moscow; 2018. (In Russian).
5. Bel'mer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Korniyenko Ye.A., Novikova V.P., Privorotskiy V.F., Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Funktsional'nyye rasstroystva organov pishchevareniya u detey. [Functional disorders of the digestive system in children]. V sbornike: Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Materialy XXVII Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2020: 178–238. (In Russian).
6. Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V., Voronin V.A., Vorontsova L.V., Gasilina T.V., Golovanov M.A., Gonchar N.V., Gurevich A.I., Dronov A.F., Yermolenko K.D., Zalikhin D.V., Ivanov D.O., Ionov A.L., Kalinina Ye.Yu., Komarova O.N., Korniyenko Ye.A. i dr. Bolezni kishechnika u detey. [Bowel diseases in children]. Moscow; 2018: 2. (In Russian).
7. Borodovitsina S.I. Kariyes i nekarioznyye porazheniya tverdykh tkaney zuba. [Caries and non-carious lesions of dental hard tissues]. Uchebnoye posobiye dlya studentov stomatologicheskogo fakul'teta. FGBOU VO RyazGMU Minzdrava Rossii. Ryazan': OTSiOP; 2019. (In Russian).
8. Bulatova Ye.M., Zav'yalova A.N., Shestakova M.D., Pirtskhelava T.L. Osobennosti izmeneniy metabolizma u detey s erozivno-yazvennymi porazheniyami

---

## REFERENCES

- Balahonova Ya.I., Bolurova R.A., Brodyanskaya L.V., D'yachkova A.V., Karpova N.A., Kulaeva D.S., Reshetnikov N.A., Lagno O.V., Ashmarina S.S. Otsenka fizicheskogo razvitiya i struktury khronicheskoy patologii u shkol'nikov 7,9,11 klassov tsentral'nogo rayona g. Sankt-Peterburga. [Assessment of physical development and structure of chronic pathology in

- zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki na fone diyetologicheskoy korrektsii. [Features of metabolic changes in children with erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum against the background of dietary correction]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5(1): 88. (In Russian).
9. Bychkova V.B., Matalygina O.A. Izucheniye roli faktorov pitaniya u detey s razlichnoy kariyesrezistentnost'yu zubov i soputstvuyushchey patologiyey kostno-myshechnoy sistemy. [Study of the role of nutritional factors in children with various dental caries resistance and concomitant pathology of the musculoskeletal system]. *Institut stomatologii*. 2006; 3(32): 66–71. (In Russian).
  10. Guzeyeva O.V., Novikova V.P., Kuz'mina D.A. Vliyaniye geneticheskikh faktorov na sostoyaniye osteogeneza u detey s khronicheskim gastroduodenitom. [The influence of genetic factors on the state of osteogenesis in children with chronic gastroduodenitis]. *Gastroenterologiya St. Petersburg*: 2011; 4: M7-M7a. (In Russian).
  11. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the state of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26. (In Russian).
  12. Zaprudnov A.M., Grigor'yev K.I., Kharitonova L.A., Bogomaz L.V. Sovremennyye aspekty profilaktiki zabollevaniy organov pishchevareniya u detey. [Modern aspects of the prevention of diseases of the digestive system in children]. *Ekspirimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 1: 003–014. (In Russian).
  13. Kolomiyets S.V., Udal'tsova K.A., Shinkevich V.I. Debyut bolezni Krona v polosti rta. [Crohn's disease debut in the oral cavity]. *Klinicheskiy sluchay. Stomatologiya*. 2017; 96(5): 28–30. DOI.org/10.17116/stomat201796528-30. (In Russian).
  14. Korniyenko Ye.A., Khavkin A.I., Fedulova Ye.N., Volynets G.V., Gabrusskaya T.V., Skvortsova T.A., Nikitin A.V., Sorvacheva T.N., Tsimbalova Ye.G., Shcherbakova O.V. Bolezn' Krona u detey: diagnostika i lecheniye. [Crohn's disease in children: diagnosis and treatment]. V sbornike: *Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov «Detskaya gastroenterologiya 2019»*. *Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov. Pod obshchey redaktsiyey A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy, G.V. Volynets. Moscow–St. Petersburg*; 2019: 77–131. (In Russian).
  15. Kuz'mina D.A., Vorontsov P.V. Biokhimicheskiye metody otsenki kostnogo metabolizma. [Biochemical methods for assessing bone metabolism]. *Markery i ikh klinicheskoye znacheniye. Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(S): 99–106. (In Russian).
  16. Kuz'mina D.A., Vorontsova L.V. Sostoyaniye rotovoy polosti pri ozhireniy u detey. [The state of the oral cavity in obesity in children]. V knige: *Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey*. *St. Petersburg*; 2018: 257–69. (In Russian).
  17. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Guzeyeva O.V., Pikhur O.L., Tyrtova D.A., Yevseyeva T.K. Kostnyy metabolizm u detey s dekompensirovannoy formoy kariyesa na fone sakharnogo diabeta. [Bone metabolism in children with decompensated caries on the background of diabetes mellitus]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2010; 2(35): 137–8. (In Russian).
  18. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Tyrtova L.V., Tyrtova D.A., Moroz B.T., Larionova V.I. Biokhimicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye markery kostnogo metabolizma u detey s raznoy stepen'yu intensivnosti kariyesa. [Biochemical and molecular genetic markers of bone metabolism in children with varying degrees of caries intensity]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2010; 9; 1(32): 34–8. (In Russian).
  19. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Moroz B.T. Immunologicheskiye markery riska razvitiya kariyesa u detey. [Immunological markers of the risk of caries development in children]. *Institut stomatologii*. 2010; 4(49): 76–7. (In Russian).
  20. Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Moroz B.T., Kostik M.M. Model' prognoza techeniya kariyesa u detey. [Model for predicting the course of caries in children]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2011; 10; 3(38): 26–33. (In Russian).
  21. Kuz'mina D.A., Shabashova N.V., Novikova V.P., Orishak Ye.A., Boytsov A.G., Moroz B.T. Mikrobiotsenoz i vrozhdennyy immunitet slizistoy obolochki rotovoy polosti pri dekompensirovannoy forme kariyesa do i posle lecheniya immunomodulyatorom «Gepon». [Microbiocenosis and innate immunity of the oral mucosa in decompensated caries before and after treatment with the «Gepon» immunomodulator]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2009; 8; 4(31): 16–20. (In Russian).
  22. Lazareva L.A., Gordeyeva Ye.V. Analiz zabollevayemosti detey i podrostkov boleznyami organov pishchevareniya. [Analysis of the incidence of diseases of the digestive system in children and adolescents]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; 01(55) chast' 1: 133. (In Russian).
  23. Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Denisova S.N. Rasprostranennost' i faktory riska zabollevaniy gastroduodenal'noy oblasti i biliarnoy sistemy u detey ranneye i doshkol'nogo vozrasta. [Prevalence and risk

- factors for diseases of the gastroduodenal region and biliary system in children of early and preschool age]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013; 8: 77–80. (In Russian).
24. Matalygina O.A. Zdorovyie zuby rebenka – zabota roditeley. [Healthy teeth of a child are the concern of parents]. *Doshkol'naya pedagogika*. 2015; 1(106): 4–9. (In Russian).
  25. Matalygina O.A., Bulatova Ye.M., Bychkova V.B. Vliyaniye pitaniya detey, poseshchayushchikh detskiye doshkol'nyye uchrezhdeniya Sankt-Peterburga, na sostoyaniye zubov. [Influence of nutrition of children attending preschool institutions in St. Petersburg on the condition of teeth]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(1): 121–6. (In Russian).
  26. Novikova V.P. Osobennosti khronicheskikh zabo-levaniy organov pishchevareniya u podrostkov. [Features of chronic diseases of the digestive system in adolescents]. V knige: *Gastroenterologiya*. Avaluyeva Ye.B., Aleksandrov A.I., Bagnenko S.F., Batskov S.S., Golofeyevskiy V.Yu., Gol'tsov V.R., Guslev A.B., Yeremina Ye.Yu., Zhigalova T.N., Zakharenko S.M., Zakharchenko M.M., Ivanov S.V., Kalinovskiy V.P., Lapayev I.B., Luchkin A.N., Matveyeva I.I., Medvedeva O.I., Mikhaylov A.P., Nazarov V.Ye., Novikova V.P. i dr. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Ser. «Rukovodstvo dlya vrachey». St. Petersburg; 2013: 448–71. (In Russian).
  27. Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Guzeyeva O.D. Khronicheskii gastrit i patologiya kostnoy tkani u detey. [Chronic gastritis and bone pathology in children. Post-graduate doctor]. *Vrach-aspirant*. 2011; 47(4.1): 248–54. (In Russian).
  28. Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Shcherbakova A.Yu., Ivanova M.V. Mikroflora polosti rta i stomatologicheskaya patologiya u podrostkov s khronicheskim gastroduodenitom. [Oral microflora and dental pathology in adolescents with chronic gastroduodenitis]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014; 12(6): 31–4. (In Russian).
  29. Reznichenko A.V., Shcherbakova A.Yu., Moroz B.T., Kuz'mina D.A. Vliyaniye zagryazneniya okruzhayushchey sredy na stomatologicheskuyu zabo-levayemost' detey Sankt-Peterburga. [Influence of environmental pollution on dental morbidity in St. Petersburg children]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015; 2(85): 89–92. (In Russian).
  30. Romanenko Ye.G. Kharakter i chastota izmeneniy v polosti rta u detey s khronicheskim gastroduodenitom. [The nature and frequency of changes in the oral cavity in children with chronic gastroduodenitis]. *Zdorov'ye rebenka*. 2012; 1(36): 70–3. (In Russian).
  31. Rychkova S.V., Novikova V.P., Vasil'yev I.V., Tereshina Ye.Ye., Mosevich O.S., Mitrofanova I.S. Sostoyaniye zdorov'ya, obraz zhizni i pitaniye shkol'nikov Sankt-Peterburga. [The state of health, lifestyle and nutrition of schoolchildren in St. Petersburg]. *Klinicheskoye pitaniye*. 2005; 1: 4–5. (In Russian).
  32. Timofeyeva S.P., Bulatova Ye.M., Shabalov A.M., Barasheva O.V. Otsenka mineral'noy kostnoy prochnosti u detey Sankt-Peterburga s pomoshch'yu ul'trazvukovoy osteodensitometrii. [Evaluation of bone mineral strength in children of St. Petersburg using ultrasonic osteodensitometry]. V sbornike: *Zdorov'ye detey: profilaktika i terapiya sotsial'no-znachimyykh zabo-levaniy X Rossiyskiy Forum s mezhdunarodnym uchastiyem*. *Materialy Konferentsii*. 2016: 176–7. (In Russian).
  33. Uspenskiy Yu., Gorbacheva I., Fominykh Yu., Baryshnikova N. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' i kariyes zubov: na styke sochetannoy patologii. [Gastroesophageal reflux disease and dental caries: at the junction of combined pathology]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(1): 98–9. (In Russian).
  34. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Prime-neniye indeksa komorbidnosti dlya otsenki vliyaniya sochetannoy patologii na kharakter techeniya khronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of the comorbidity index to assess the effect of combined pathology on the nature of the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 19–25. (In Russian).
  35. Tsvetkova L.N., Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P. Khronicheskii gastrit i gastroduodenit u detey. [Chronic gastritis and gastroduodenitis in children]. V knige: *Pediatrics Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I., Bakradze M.D., Basargina Ye.N., Bashnina Ye.B., Bel'mer S.V., Dvoryakovskaya T.M., Blokhin B.M., Bogomil'skiy M.R., Vartapetova Ye.Ye., Vakhova Ye.S., Vereshchagina T.G., Goryaynova A.N., Delyagin V.M., Dlin V.V., Donyush Ye.K., Dubrovskaya M.I., Zakharova Ye.Yu., Zverev D.V., Ignatova M.S. i dr. Natsional'noye rukovodstvo*. *Kratkoye izdaniye*. Ser. «Natsional'nyye rukovodstva». Moscow; 2014: 352–64. (In Russian).
  36. Shabalov A.M., Novikova V.P., Kuz'mina D.A. Novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy refluksnoy boleznii u detey i podrostkov. [New approaches to the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents]. V sbornike: *Pediatrics Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya Rossiyskiy forum*. *Soyuz Peditrov Rossii, Sankt-Peterburgskoye otdeleniye Mezhhregional'nogo obshchestvennogo ob'yedineniya «Soyuz peditrov Rossii», Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya peditricheskaya meditsinskaya akademiya, Komitet po zdravookhraneniyu Pravitel'stva Sankt-Peterburga*. 2011: 156–62. (In Russian).
  37. Shabalov A.M., Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Suvorova M.A., Boytsov A.G., Orishak Ye.A. Mikrobiotsenoz polosti rta i osobennosti stomatologicheskikh proyavleniy refluks-ezofagita u detey. [Microbiocenosis of the oral cavity and features of the dental

- manifestations of reflux esophagitis in children]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2008; 3(28): 127–30. (In Russian).
38. Shabalov A.M., Novikova V.P., Kuz'mina D.A., Orishak Ye.A., Shabashova N.V. Disbioticheskiye izmeneniya v polosti rta i rost gribov roda candida kak faktor riska narusheniya ritma serdtsa u detey s refluks-efozagitom. [Dysbiotic changes in the oral cavity and the growth of candida fungi as a risk factor for cardiac arrhythmias in children with reflux esophagitis]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2010; 12(2): 18–22. (In Russian).
  39. Shcherbakova A.Yu., Ivanova M.V., Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Guzeyeva O.V., Shabalov A.M. Sostoyaniye slizistoy obolochki rotovoy polosti, tverdykh tkaney zuba i mineral'noy plotnosti kostnoy tkani u podrostkov s khronicheskim gastroduodenitom. [State of the oral mucosa, hard tooth tissues and mineral density bone tissue in adolescents with chronic gastroduodenitis]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2014; 78: 101–4. (In Russian).
  40. Shcherbakova A.Yu., Ivanova M.V., Kuz'mina D.A., Novikova V.P., Orishak Ye.A., Shabalov A.M.. Mikrobnyy spektr rotovoy polosti u podrostkov s khronicheskim gastroduodenitom [Microbial spectrum of the oral cavity in adolescents with chronic gastroduodenitis]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 28-1; 24(195): 42–7. (In Russian).
  41. Aziz D. A., Moin M., Majeed A., Sadiq K., & Biloo A. G. Paediatric inflammatory bowel disease: Clinical presentation and disease location. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2017; 33(4): 793–797. <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12926>
  42. Chandan J. S., & Thomas T. Inflammatory bowel disease and oral health. *BDJ Team*. 2017; 4(5). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2017.83>
  43. Chandan J. S., & Thomas T. Inflammatory bowel disease and oral health. *BDJ Team*. 2017; 4(5). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2017.83>
  44. Crippa R., Zuccotti G.V., Mantegazza C. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 2: Crohn's disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2016; 17(2): 164–6.
  45. Daley T.D., Armstrong J.E. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 241–4. 10.1155/2007/952673 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
  46. Dane A. Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *European Journal of paediatric dentistry*. 2016; 17(1): 53–6.
  47. Dane Asim, and Taskin Gurbuz. Clinical Comparative Study of the Effects of Helicobacter Pylori Colonization on Oral Health in Children. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016; 32(4): 969–73. DOI:10.12669/pjms.324.10034
  48. Deppe H., Mücke T., Wagenpfeil S., et al. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health*. 2015; 15: 84 10.1186/s12903-015-0069-8
  49. Dignass A., Eliakim R., Maaser C., et al. Second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of UC: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
  50. Friesen L.R., Bohaty B., Onikul R., et al. Is histologic esophagitis associated with dental erosion: a cross-sectional observational study? *BMC Oral Health*. 2017; 17: 116 10.1186/s12903-017-0408-z
  51. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A. P., & Hashash J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018; 64(2): 20–57. DOI:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
  52. Habesoglu T.E., Habesoglu M., Sürmeli M., et al. Histological changes of rat soft palate with exposure to experimental laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37: 730–6. 10.1016/j.anl.2010.03.009
  53. Jajam M., Bozzolo P., & Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017; 9(10): e1242–e1248. <https://doi.org/10.4317/jced.54008>
  54. Järvinen V., Meurman J.H., Hyvärinen H., et al. Dental erosion and upper gastrointestinal disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988; 65: 298–303. 10.1016/0030-4220(88)90113-2
  55. Johannsen A., Fored M. C., Håkansson J., Ekblom A., & Gustafsson A. Consumption of Dental Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease, a Register Study. *PLOS ONE*, 2015; 10(8): e0134001. DOI:10.1371/journal.pone.0134001
  56. Kostik M.M., Kuzmina D.A., Larionova V.I., Novikova V.P., Scheplyagina L.A. Caries in adolescents in relation to their skeletal status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015; 28(3–4): 399–405.
  57. Koutsochristou V., Zellos A., Dimakou K., Panayotou I., Sihanidou S., Roma-Giannikou E., & Tsami A. Dental caries and periodontal disease in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015; 21(8): 1839–1846. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>
  58. Lazarchik D.A., Filler S.J. Effects of gastroesophageal reflux on the oral cavity. *Am J Med* 1997; 103: 107S–13. 10.1016/S0002-9343(97)00334-3.
  59. Lupu V. V., Burlea M., Ignat A., Ursu M., & Paduraru G. Oral Manifestations in the Malabsorption Syndrome. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2017; 9(4): 47–50.

60. Mantegazza C., Angiero F., & Zuccotti G. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: Ulcerative colitis and gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2016; 17(3): 248–250.
61. Meurman J.H., Toskala J., Nuutinen P., et al. Oral and dental manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 78: 583–9. [10.1016/0030-4220\(94\)90168-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90168-6)
62. Ozmeric N., Bissada N., & da Silva, A. P. B. The Association between Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Conditions: Is There a Common Bacterial Etiology? *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2018; 20(2): 40–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31522142>
63. Pace F., Pallotta S., Tonini M. et al. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 1179–86. [10.1111/j.1365-2036.2008.03694.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03694.x)
64. Ranjitkar S., Smales R. J., & Kaidonis J. A. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2012; 27(1): 21–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06945.x>
65. Singhal S., Dian D., Keshavarzian A., Fogg L., Fields J. Z., Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 170–5.
66. Skrzat A., Olczak-Kowalczyk D., & Turska-Szybka A. Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2017; 106(2): 199–203. <https://doi.org/10.1111/apa.13686>
67. Tolia V., Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 258–72.
68. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 1900–20. [10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x)
69. Watanabe M., Nakatani E., Yoshikawa H., et al. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 92. [10.1186/s12876-017-0650-5](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0650-5)
70. Wilder-Smith C. H., Wilder-Smith P., Kawakami-Wong H., Voronets J., Osann K., & Lussi A. Quantification of Dental Erosions in Patients With GERD Using Optical Coherence Tomography Before and After Double-Blind, Randomized Treatment With Esomeprazole or Placebo. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104(11): 2788–95. DOI:10.1038/ajg.2009.441
71. Yee John K. C. Helicobacter pylori colonization of the oral cavity: A milestone discovery. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22(2): 641–8. DOI:10.3748/wjg.v22.i2.641
72. Yoshikawa H., Furuta K., Ueno M., et al. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 412–20. [10.1007/s00535-011-0515-6](https://doi.org/10.1007/s00535-011-0515-6)
73. Yu S. A. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine S. A. Schneider, A. Yu. Salekh. 2019; 9(3): 424–9.
74. Zoumpoulakis M., Fotoulaki M., Topitsoglou V., Lazidou P., Zouloumis L., & Kotsanos N. Prevalence of Dental Enamel Defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents: A Comparative Study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019; 43(4): 274–80. DOI:10.17796/1053-4625-43.4.9.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

### 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 «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 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 [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.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 возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.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 лица-

- ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему 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 «University therapeutic journal» 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. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
2. Резюме (Summary) (**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 «University therapeutic journal» 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).

3. 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.

4. 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., Тёмкин Я. С., Лихачёв 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.

Кирющенко 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](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.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). 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 конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya 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](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.

### 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.; ре-

цензий 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 2 — 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 с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
E-mail: [tervestnik@mail.ru](mailto:tervestnik@mail.ru).