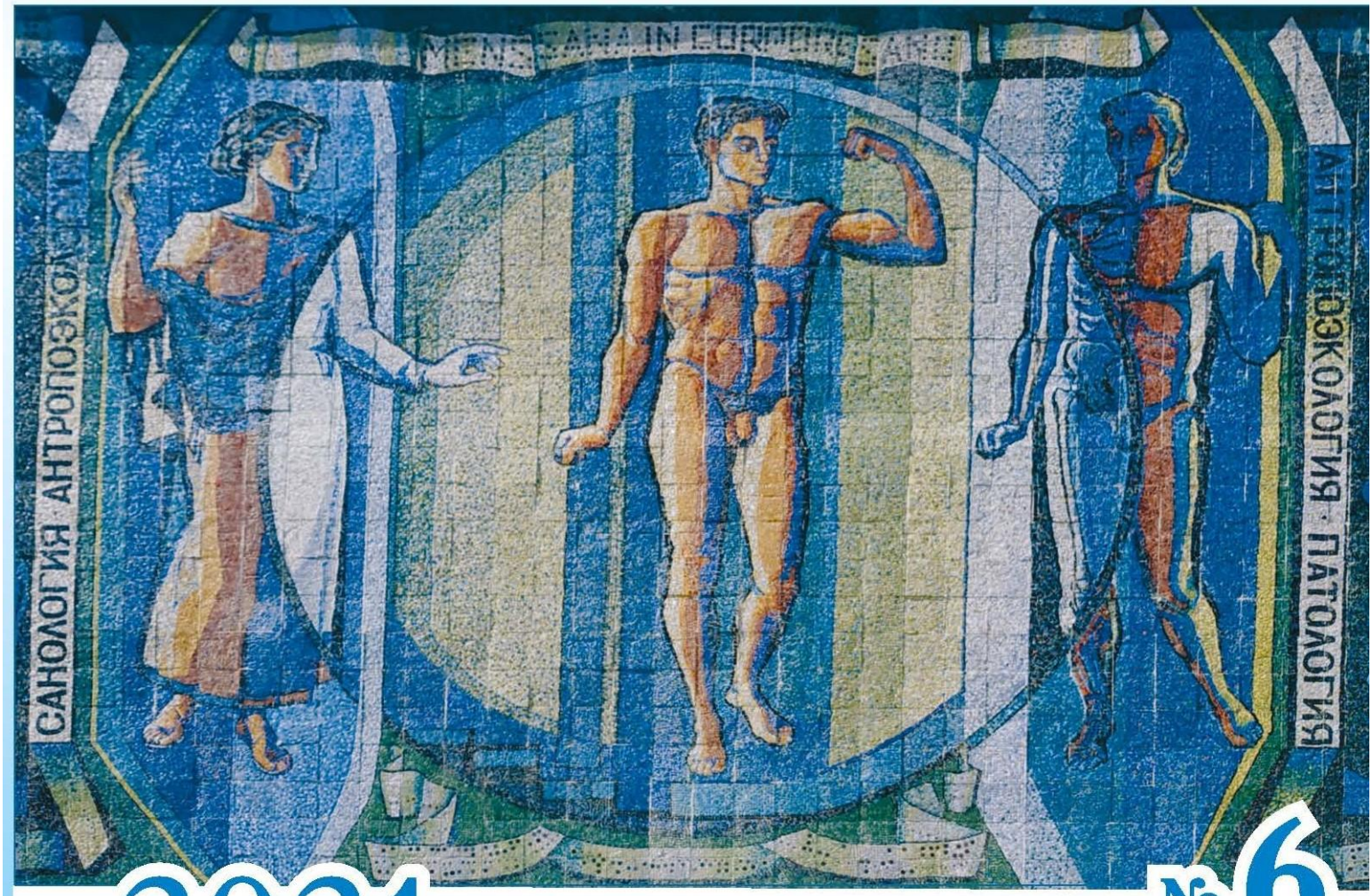
ISSN 2410-2512 (Print)
ISSN 2410-2520 (Online)

СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



2021 НОЯБРЬ • ДЕКАБРЬ № 6 ТОМ 41

Обзоры

Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Сатинов А.В.
Современные подходы к эндоскопическому лечению пациентов с острыми неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта 4

Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Елишева Е.А., Бейтуллаев А.М., Корянова К.Н.
Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников 18

Корсакова Н.Е.
Особенности состояния эндотелия при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях 30

Оригинальные исследования

Медико-биологические науки

Халикова Д.А., Аньков С.В., Мешкова Ю.В., Толстикова Т.Г.
Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы 45

Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Русских Г.С., Соловьева Е.И., Рябченко А.В.
Аполипопротеин А-I повышает активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением 51

Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А.
Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного 56

Зубова А.В., Колпаков А.Р., Русских Г.С., Потеряева О.Н.
Активность матриксных металлопротеиназ и концентрация их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии компенсации заболевания 61

Клиническая медицина

Карасева А.А., Евдокимова Н.Е., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Волкова М.В., Логвиненко И.И.
Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции 68

Ахматов С.А., Мусаев А.И., Алиев М.Ж.
Регионарная лимфостимуляция и озонированные растворы в профилактике осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка (пилотное исследование) 76

Баландин В.А., Железнов Л.М., Баландина И.А.
Морфометрические показатели предцентральной извилины большого мозга у юношей и девушек 84

Профилактическая медицина

Рымар О.Д., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Кунцевич А.К.
Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с сахарным диабетом 2 типа: проспективное когортное исследование 91

Организация здравоохранения

Чернышев В.М., Воевода М.И., Стрельченко О.В., Шалыгина Л.С., Мингазов И.Ф.
О состоянии здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в период пандемии (некоторые итоги 2020 года) 101

Reviews

Darvin V.V., Ilkanich A.Ya., Ryzhikov M.G., Oganian A.V., Satinov A.V.
Modern management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding 4

Useinova A.N., Egorova E.A., Yelisheva E.A., Beitullaev A.M., Koryanova K.N.
The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment 18

Korsakova N.E.
Endothelium state in Ph-negative myeloproliferative neoplasms 30

Research articles

Biomedical sciences

Khalikova D.A., Ankov S.V., Meshkova J.V., Tolstikova T.G.
Anabolic activity of leuzea and cranberry meal plant extracts composition 45

Polyakov L.M., Knyasev R.A., Kotova M.V., Russkikh G.S., Soloveva E.I., Ryabchenko A.V.
Apolipoprotein A-I increases the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation 51

Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A.
Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative 56

Zubova A.V., Kolpakov A.R., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N.
The activity of matrix metalloproteinases and the concentration of their tissue inhibitors in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the stage of compensation of the disease 61

Clinical medicine

Karaseva A.A., Evdokimova N.E., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Volkova M.V., Logvinenko I.I.
Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic liver dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19 68

Akhmatov S.A., Musaev A.I., Aliev M.Zh.
Regional lymphatic stimulation and ozonized solutions in the prevention of complications after appendectomy with an atypical location of the appendix (pilot study) 76

Balandin V.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A.
Morphometric indicators of the precentral gyrus of the large brain in boys and girls 84

Preventive medicine

Rymar O.D., Shchetinina A.O., Mustafina S.V., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Kuntsevich A.K.
Base mucronutrients and food groups consumption, associations with the risk of fatal cardiovascular disease development in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study 91

Public health

Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Strelchenko O.V., Shalygina L.S., Mingazov I.F.
On the state of public health and healthcare Siberian Federal District during the pandemic (some results of 2020) 101

УДК 616.33-005.1 DOI: 10.18699/SSMJ20210601

Обзор литературы / Review article

Современные подходы к эндоскопическому лечению пациентов с острыми неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В.В. Дарвин[1], А.Я. Ильканич[1], М.Г. Рыжиков[2], А.В. Оганян[2], А.В. Сатинов[2]

[1] Сургутский государственный университет
628400, г. Сургут, ул. Ленина, 1
[2] Нижневартовская окружная клиническая больница
628606, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 18

Резюме

Острые кровотечения неварикозного характера из верхних отделов желудочно-кишечного тракта остаются актуальной клинической проблемой. Эпизоды кровотечения ассоциируются с высокой смертностью и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. Несмотря на продолжающееся улучшение методов эндоскопического гемостаза, рецидивы кровотечений и связанная с ними смертность остаются на достаточно высоком уровне. Помимо устоявшихся методов эндоскопического гемостаза (инъекционного, термического, механического), используемых как одиночно, так и в составе комбинированной терапии, в обзоре рассматриваются вопросы о применении новых видов эндоскопических устройств. Описаны результаты применения клипс over-the-scope, щипцов для горячей биопсии, методов топического гемостаза, эндоскопической ангиографии, радиочастотной абляции, криотерапии и эндоскопического сшивающего устройства. Рассмотрены технические аспекты их применения, вопросы эффективности и безопасности, преимущества и ограничения методов для достижения окончательного эндоскопического гемостаза. Проанализированы методы предварительной оценки и стратегии лечения при рецидивных кровотечениях и неудачном эндоскопическом гемостазе. **Материал и методы**. Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLoS ONE. **Результаты**. Комбинированный эндоскопический гемостаз является стандартным методом лечения пациентов с острыми неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, его эффективность составляет 95–98 %. Новые методы эндоскопического гемостаза способны обеспечить окончательный эндоскопический гемостаз как при первичном эндоскопическом лечении, так и при рецидиве кровотечения.

Ключевые слова: эндоскопический гемостаз, неварикозное кровотечение из верхних отделов ЖКТ, клипсы over-the-scope, шипцы для горячей биопсии, методы топического гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Рыжиков М.Г., e-mail: orcchief@yandex.ru
Для цитирования: Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Сатинов А.В. Современные подходы к эндоскопическому лечению пациентов с острыми неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):4–17. doi: 10.18699/SSMJ20210601

Modern management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding

V.V. Darvin[1], A.Ya. Ilkanich[1], M.G. Ryzhikov[2], A.V. Oganian[2], A.V. Satinov[2]

[1] Surgut State University
628400, Surgut, Lenin str., 1
[2] Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital
628606, Nizhnevartovsk, Lenin str., 18

Abstract

Acute, non-varicose bleeding from the upper gastrointestinal tract remains a common clinical problem. Bleeding episodes are associated with high mortality and a significant economic burden on the health care system. Despite the continuing improvement in endoscopic treatment, recurrent bleeding and associated mortality are still a pressing issue. In addition to the well-established modalities of endoscopic hemostasis: injection, thermal, mechanical, used both as mono therapy and as part of a combination therapy, the review discusses the use of novel types of endoscopic devices. The results of the use of over-the-scope clips, coagrasper, hemostatic sprays, endoscopic angiography, radiofrequency ablation, cryotherapy and endoscopic suturing device are described. The technical aspects of their application, the issues of efficacy and safety, the advantages and limitations of methods for achieving final endoscopic hemostasis are considered. The methods of initial assessment and treatment strategies for recurrent bleeding and unsuccessful endoscopic hemostasis were also analyzed. **Material and methods**. Literature search was carried out using the following electronic information resources: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLoS ONE. **Results**. Combined endoscopic hemostasis is a standard therapy in the treatment of gastrointestinal tract cerebral infections with an efficiency of 95-98 %, new modalities of endoscopic hemostasis are able, in some cases, to achieve final endoscopic hemostasis both in primary endoscopic treatment and in recurrent bleeding.

Key words: endoscopic hemostasis, non-variceal upper gastrointestinal bleeding, over-the-scope clips, coagrasper forceps, hemostatic sprays.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Ryzhikov M.G., e-mail: orcchief@yandex.ru
Citation: Darvin V.V., Ilkanich A.Ya., Ryzhikov M.G., Oganian A.V., Satinov A.V. Modern management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):4–17. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210601

Введение

Острые кровотечения неварикозного характера из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ОКНВО ЖКТ) – неотложное состояние с существенной заболеваемостью, смертностью и выраженной финансовой нагрузкой на систему здравоохранения [1]. Они могут составлять до 18,5 % от общего числа острых хирургических патологий у пациентов, поступивших в экстренном порядке в хирургический стационар [2]. Несмотря на снижение количества случаев развития ОКНВО ЖКТ в мире, не наблюдается соответствующего уменьшения 30-дневной смертности, которая в разных регионах составляет от 3 до 33,5 % [3–6]. Причиной сохраняющейся высокой смертности считаются общее старение населения, сопутствующая патология, особенно тромбоэмболические заболевания [7, 8].

Предикторы неблагоприятного исхода включают старческий возраст (> 80 лет), почечную недостаточность, цирроз печени, запущенное злокачественное новообразование, низкий уровень гемоглобина (< 70 г/л) при поступлении в стационар и неудачный эндоскопический гемостаз [9]. ОКНВО ЖКТ остается одной из важнейших и сложных проблем в ургентной хирургии [10]. Несмотря на большое количество исследований и публикаций, тактика диагностики и лечения пациентов остается предметом дискуссий [11].

Цель данной публикации – ознакомить читателей с новыми методами эндоскопического гемостаза и способах их применения в зависимости от этиологии кровотечения.

Материал и методы

Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLoS ONE. Глубина поиска не превышала 20 лет и определялась фундаментальностью работ. Поиск проводился путем объединения ключевых слов: «желудочно-кишечный тракт», «поражения», «кровотечение», «терапевтическая эндоскопия» или «эндоскопический гемостаз», «инъекционный метод», «абляция», «механический метод», «термическая коагуляция», «эффективность». Критерии включения: исследование, направленное на оценку эффективности эндоскопического лечения, такое как клипсы, инъекционная терапия, термокоагуляция; в статье имеются данные для не менее одного клинического исхода или периоперационные данные; размер выборки более десяти пациентов для обеих групп; доступность полного текста публикации; сообщалось как минимум об одном из таких исходов, как достижение первичного гемостаза, рецидивное кровотечение, окончательный гемостаз, хирургическое вмешательство, смертность.

Результаты

Предварительная оценка

Для повышения шансов на благоприятный исход заболевания пациенты с симптомами ОКНВО ЖКТ нуждаются в тщательной предварительной оценке тяжести состояния. Дефицит объема циркулирующей крови следует корректировать кристаллоидными растворами на этапе приемного отделения. Анемия повышает риск ишемии, особенно у лиц с атеросклеротическим поражением сердца. Текущие наблюдения указывают на необходимость придерживаться стратегии переливания крови, необходимой для поддержания уровня гемоглобина не менее 70 г/л [12, 13]. Наличие у таких пациентов коагулопатии ассоциируется со значительным повышением летальности [14, 15]. Однако доказано, что антикоагулянтная терапия, при которой международное нормализованное отношение составляет 1,3–2,7, не увеличивает риски рецидива кровотечения [16].

В настоящее время не рекомендуется агрессивная коррекция коагуляции перед проведением экстренного эндоскопического исследования [17]. Необходимость отмены антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с активным ОКНВО ЖКТ требует тщательного рассмотрения рисков возникновения тромбоэмболических осложнений [17–19]. Данное решение должно быть принято в результате консилиума с привлечением реаниматолога, кардиолога и невролога с предоставлением рекомендаций, включая использование специфических антидотов для антитромботических препаратов, безопасный период отказа от них, использование альтернативных препаратов более короткого действия (подкожное введение низкомолекулярного гепарина) в качестве переходной терапии. При выраженных сомнениях предпочтительнее не отменять антитромботические препараты, учитывая, что сердечно-сосудистые или неврологические тромбоэмболические осложнения опасны кровотечениями [17, 18]. Существует большое количество интегральных шкал для оценки риска рецидива кровотечения и прогноза исхода заболевания. Среди них наибольшую прогностическую ценность имеет шкала Rockall [20–22].

Внутривенное введение высоких доз ингибиторов протонной помпы показано пациентам с ОКНВО ЖКТ, так как их использование значительно снижает частоту эпизодов рецидивных геморрагий [23, 24]. Разовая доза эритромицина или метоклопрамида, введенная за 30–90 минут до эндоскопического исследования, способствует улучшению визуализации, особенно дна желудка, где сгустки крови способны затруднить определение источника кровотечения. Применение данных прокинетиков снижает потребность в повторной эндоскопии с предпочтением к применению эритромицина [25, 26]. Метоклопрамид, как и эритромицин, следует с особой осторожностью принимать пациентам с удлиненным интервалом QT [26, 27].

Профилактическое введение антибиотиков не показано пациентам с ОКНВО ЖКТ. Также при отсутствии связи между кровотечением и портальной гипертензией нецелесообразно введение октреотида. Накоплены противоречивые данные о ценности назогастрального зондирования и промывания желудка в их влиянии на конечный результат лечения. Однако часть международных клинических рекомендаций призывают к их активному применению как к способу, повышающему точность диагностики последующего эндоскопического исследования [28–30].

Эндоскопическая диагностика

В нашей стране отсутствуют рекомендации по лечению пациентов с ОКНВО ЖКТ в зависимости от этиологии, поэтому объем оказания медицинской помощи пациентам, поступающим на лечение в стационар, должен соответствовать Национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов по лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями [31]. Согласно этим рекомендациям экстренное эндоскопическое исследование должно быть выполнено в промежуток до двух часов от момента поступления пациента в приемное отделение. Клинические исследования демонстрируют, что пациенты, получившие диагностическую и, при необходимости, лечебную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в экстренном порядке, имеют лучшую 30-дневную выживаемость, чем обследованные через 6–24 часа после первичного осмотра [32].

Развитие и широкое распространение эндоскопии способствует значительному снижению потребности в хирургических вмешательствах и связанными с ними осложнениями [33]. Задача врача-эндоскописта в процессе ЭГДС – определить источник кровотечения, его активность, риски рецидива кровотечения и провести эндоскопический гемостаз. На данный момент актуальным и не до конца решенным остается вопрос о необходимости седации при проведении эндоскопического исследования. Пациенты с продолжающимся массивным кровотечением и сохранившимся содержимым в желудке в сочетании с активным гематемезисом должны подвергнуться эндотрахеальной интубации для снижения риска аспирации [12].

Показаниями к эндоскопическому гемостазу являются продолжающееся кровотечение язвенного характера (Forrest Ia – продолжающееся струйное кровотечение и Forrest Ib – продолжающееся капиллярное кровотечение) и состоявшееся язвенное кровотечение со стигмами высокого риска рецидива (Forrest IIa – видимый тромбированный сосуд в язве и Forrest IIb – язва с фиксированным сгустком). Показания к выполнению эндоскопического гемостаза у пациентов с ОКНВО ЖКТ, не связанных с язвенной этиологией, размыты в связи с отсутствием достаточной доказательной базы и четких клинических рекомендаций. В этих условиях выполнение эндоскопического гемостаза зависит от выраженности кровотечения и предпочтений эндоскописта [34].

Установлено, что кровотечение при синдроме Маллори – Вейсса сопровождается такой же смертностью, как и кровотечения язвенного характера, и успешно поддается эндоскопическому лечению [12, 34]. Язвы Дьелафуа ответственны за 1–2 % эпизодов ОКНВО ЖКТ, в 51 % случаев не диагностируются при первичном ЭГДС и имеют 75–100%-й уровень успешности эндоскопического гемостаза [35, 36]. Эрозивные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки хорошо поддаются консервативному лечению, имеют доброкачественное течение и не склонны к рецидивированию [12]. У пациентов с кровотечениями из новообразований верхних отделов ЖКТ возможно достижение высокого уровня первичного гемостаза, до 100 %, с 30 % вероятностью рецидива геморрагии [37–39].

Эндоскопический гемостаз

Эндоскопический гемостаз является основным методом достижения окончательной остановки кровотечения с эффективностью 95–98 % [40, 41]. Существуют четыре типа эндоскопического гемостаза: инъекционный (введение адреналина в разведении 1:10000, склерозантов или цианакрилата), термическая коагуляция (монополярная, биполярная или мультиполярная), механический (эндоскопические клипсы, лигирование, клипсы типа over-the-scope) и местная терапия (гемоспрей (Hemospray®), Cook Medical Inc., США; эндоклот (Endoclot), EndoClot Plus Inc., США; кровоостанавливатель Анкаферд (Ankaferd Blood Stopper), Ankaferd Health Products Ltd, Турция) [42].

Инъекционный метод гемостаза заключается во введении в подслизистую основу вокруг источника кровотечения лекарственных препаратов (раствор адреналина, этанол, этоксисклерол, изотонический раствор хлорида натрия и т.д). Гемостатический эффект достигается за счет сочетания гидростатического давления, тканевого отека, вазоконстрикции и воспалительных изменений вокруг кровоточащего дефекта [43]. Метаанализ результатов 38 исследований демонстрирует, что ни один из препаратов, применяемых для инъекционного гемостаза, не имеет существенных преимуществ по гемостатической эффективности [44]. Описаны единичные случаи осложнения инъекционного метода гемостаза в виде некроза и перфорации стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Все осложнения были связаны с введением склерозантов [45–48].

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований сравнивали монотерапию инъекцией адреналина со способом, при котором введение адреналина дополнено вторым методом эндоскопического гемостаза. Показано, что комбинированный метод значительно снижает риски рецидивного кровотечения, потребность в оперативном лечении и смертность [49]. Таким образом, в клинической практике чаще всего применяется инъекция адреналина, предшествующая второму методу эндоскопического гемостаза. Использование инъекции адреналина позволяет снизить интенсивность кровотечения или вовсе его остановить, тем самым улучшая визуализацию для дальнейшего воздействия на источник кровотечения [33].

В систематическом обзоре с сетевым метаанализом комбинированного эндоскопического гемостаза для лечения кровотечений язвенного генеза установлено, что сочетание инъекции адреналина с механическим методом значительно снижает количество рецидивов кровотечения и потребность в хирургическом лечении. Пациенты же, получавшие адреналиновые инъекции и термический метод воздействия, демонстрировали только значительное снижение количества рецидивирующих кровотечений [50].

Существующие термические методы гемостаза подразделяются на контактные и бесконтактные [51]. Методами контактного гемостаза являются электрокоагуляция и использование нагревательных зондов. При электрокоагуляции предпочтение отдают биполярным и мультиполярным вариантам. Устройства для электрокоагуляции доставляют энергию в фиксированном контуре, нагревая ткани до 100 ºС, затем прекращают свое действие, ограничивая глубину повреждения ткани и тем самым снижая риск перфорации. Методы биполярной и мультиполярной коагуляции проще в использовании, так как оказывают локальное воздействие, не требуя заземления пациента. Нагревательные зонды поддерживают постоянную температуру на уровне приблизительно 250 ºС в течение заданного вре-

мени, подавая необходимое количество энергии. Недостатком данного метода является неконтролируемая глубина повреждения ткани, способная привести к перфорации стенки органа в 3 % наблюдений [52, 53].

Аргоноплазменная коагуляция (АПК) – бесконтактный метод термического эндогемостаза. С момента первого описания и раннего опыта использования метод стал широко распространен в клинической практике [54, 55]. Воздействие на биологические ткани высокочастотным током осуществляется благодаря ионизации инертного газа аргона электрическим полем, которое возникает между кончиком электрода, находящимся на дистальном конце зонда, и прилежащими тканями. При этом струя аргоновой плазмы становится электропроводящей и направляется на участки биологической ткани с наименьшим электрическим сопротивлением, оказывая коагулирующее воздействие. Преимуществом данного метода является небольшая глубина коагуляционного струпа (до 3 мм), что позволяет применять АПК при кровотечениях из глубоких язв и с тонкой стенкой органа, так как вероятность перфорации значительно ниже, чем при контактных методах гемостаза, и не превышает 1 % [56].

Температура при АПК, как правило, не превышает 100–110 ºС, что объясняется охлаждающим действием аргона. Еще одним достоинством метода является возможность воздействовать на источник кровотечения на некотором расстоянии, что в некоторой степени предотвращает прилипание коагуляционного струпа к АПК-зонду. Ряд исследований предполагает, что термическое воздействие или эндоскопическое клипирование без предшествующей инъекции адреналина предпочтительнее комбинированной терапии. В метаанализе 28 рандомизированных исследований установлено, что сочетание эндоклипирования с предварительным применением инъекционного метода не улучшает гемостатическую эффективность по сравнению с клипированием в виде монотерапии [57].

Механический метод гемостаза представлен клипированием металлическими клипсами [58]. При правильном позиционировании и наложении клипсы способны вызвать окончательный гемостаз, аналогичный хирургической перевязке кровоточащего сосуда. Они не вызывают значительного повреждения тканей и не препятствуют заживлению язвенных дефектов [58]. Использование эндоскопических клипс имеет свои особенности. Во-первых, для их успешного применения необходимо наличие обученного ассистента. Во-вторых, важно точное размещение первой клипсы, поскольку неправильное размещение может помешать дальнейшему использованию дополнительных клипс. В-третьих, возможности наложения эндоскопических клипс могут быть ограничены диаметром кровоточащего сосуда (более 2 мм), труднодоступностью язвенных дефектов (проксимальные отделы по малой кривизне желудка, задняя стенка желудка и луковицы ДПК), фиброзными поражениями [58, 59].

Клипсы различаются по размеру, форме, характеристикам, способности к открытию и закрытию, возможности вращения [60], а также по клинический эффективности [61]. Учитывая, что клипсы изготовлены из металла, следует помнить про их совместимость с МРТ. Хотя все имеющиеся в продаже клипсы отмечены либо как несовместимые, либо как условно совместимые с МРТ, исследование, выполненное на свиньях, показало, что МРТ можно проводить со всеми имеющимися видами клипс за исключением TriClip, так как они отделились от ткани желудка во время эксперимента, а значит, их можно считать несовместимыми с МРТ [62].

Выбор метода эндоскопического гемостаза зависит от большого количества факторов: технической оснащенности медицинского учреждения, индивидуальных навыков и предпочтений эндоскописта, интенсивности кровотечения и расположении его источника. Например, наложение эндоскопических клипс может быть резко затруднено при кровотечении из малой кривизны желудка или задней стенки луковицы ДПК. Также клипсы бывает невозможно надежно зафиксировать на хронических язвенных дефектах с выраженным фиброзным основанием. В таких случаях термическая коагуляция может быть значительно эффективнее. В качестве монотерапии эндоклипирование и термическая коагуляция одинаково эффективны для достижения эндоскопического гемостаза [63].

Новые методы эндоскопического гемостаза

Устройства over-the-scope (OTSC) – относительно новый способ достижения эндоскопического гемостаза, первые обзоры клинических применений опубликованы в 2007 г. [64]. Данный метод чаще всего используется при лечении рефрактерных кровотечений с уровнем успеха 80 % [65]. Недавнее проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало превосходство OTSC над стандартными методами достижения гемостаза и предотвращения рецидива кровотечения [66], показана безопасность и эффективность использования OTSC при лечении язвенных дефектов диаметром до 5 см [67]. Недостатком метода служит необходимость извлечения эндоскопа после визуализации источника

кровотечения для установки системы OTSC и повторное введение аппарата для наложения клипсы на источник кровотечения [68].

Щипцы для горячей биопсии, сочетающие свойства термического и механического гемостаза и обеспечивающие направленную монополярную коагуляции точно в месте кровотечения [69], изначально были разработаны для предотвращения и лечения кровотечений, связанных с эндоскопической резекцией слизистой оболочки, эндоскопической диссекцией подслизистого слоя и полностенных резекций небольших образований ЖКТ [70]. Щипцы для горячей биопсии имеют ряд преимуществ по сравнению с монополярными зондами для термокоагуляции и гемостатическими клипсами. Большая поверхность щипцов и противоскользящая конструкция их браншей обеспечивают эффект механической тампонады. Кроме того, риск перфорации чрезвычайно низок, поскольку устройство работает при более низком напряжении по сравнению с другими методами термической коагуляции, коагулирует ткани без карбонизации и не распространяется на более глубокие слои слизистой оболочки [71].

Опубликовано два рандомизированных проспективных исследования: одно демонстрирует превосходство щипцов для горячей биопсии над эндоскопическими клипсами (уровень терапевтического успеха щипцов 98 %, клипс – 80 %), другое сравнивает щипцы с монополярной коагуляцией (уровень терапевтического успеха щипцов 96 %, монополярного зонда – 67 %) [72, 73]. Одним из достоинств применения щипцов для горячей биопсии является сокращение времени, необходимого для достижения гемостаза [69]. Данные об осложнениях, связанных с применением щипцов для горячей биопсии для достижения эндоскопического гемостаза, в литературе отсутствуют, однако, учитывая малый объем выборок в наблюдениях, требуется дальнейший сбор информации [72–74].

В 2004 г. разработано *эндоскопическое сшивающее устройство* для проведения минимально инвазивных эндоскопических вмешательств [75]. Зоной приложения данной методики является лечение крупных язв в зоне гастроеюнальных анастомозов (пострезекционные язвы), закрытие фистул, перфораций, эндоскопическая ревизия гастроеюнального анастомоза при бариатрическом шунтировании, предотвращение кровотечения после подслизистых диссекций [76–78]. Лимитирующим фактором широкого применения эндоскопического сшивающего устройства является то, что его использование требует наличия двухканального эндоскопа и экспертного уровня владения им. Процесс сшивания технически сложен, устройство сильно снижает маневренность эндоскопа и делает ряд областей недоступными для воздействия. Активное кровотечение в процессе выполнения эндоскопического сшивания снижает вероятность успеха за счет ухудшения визуализации [79].

В отличие от OTSC, методы *местного эндоскопического гемостаза* просты в использовании и демонстрируют многообещающие результаты. Так, например, гемоспрей – препарат, основным компонентом которого является гемостатический порошок на минеральной основе, обеспечивает гемостаз за счет создания механического барьера, поглощающего сыворотку, для концентрации факторов свертывания и активации каскада свертывания. Он безопасен и полностью выводится из желудочно-кишечного тракта через 70 часов [80]. В проспективном исследовании гемоспрея при кровотечении язвенного генеза первичный гемостаз достигнут в 95 % случаев с уровнем рецидива 10 % [81]. В другом исследовании утверждается, что использование гемоспрея является наиболее экономически целесообразным в лечении пациентов с ОКНВО ЖКТ неварикозного характера [82].

Еще одним активно изучаемым препаратом для местного гемостаза является эндоклот – рассасывающийся полисахаридный порошок. Его применение позволяет достичь частоту первичного гемостаза и рецидивов кровотечения, аналогичную результатам использования стандартных методов [83]. Одним из ограничений применения данной методики является то, что в процессе всей процедуры (введение катетера, распыление порошка) эндоскопист должен избегать аспирации. Контакт между минеральным порошком и водой в рабочем канале и последовательно в катетере запускает затвердение порошка, обусловливающее окклюзию катетера и канала [84, 85].

Наиболее обоснованным видится применение препаратов для местного гемостаза при диффузном кровотечении, например, опухолевого генеза. Также его можно использовать в качестве промежуточной терапии, чтобы выиграть время, пока недоступны способы окончательного гемостаза [86]. В отличие от гемоспрея, эндоклот прошел процедуру лицензирования и разрешен для применения на территории Российской Федерации.

В настоящий момент отсутствует достаточное количество рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность препаратов для местного гемостаза с термическими или механическими видами эндоскопического гемостаза, данная тема требует дальнейших исследований [12].

Эндоскопическая ангиотерапия с допплеровским мониторингом сосудистого ответа является многообещающим методом лечения пациентов с острыми кровотечениями из верхних отделов ЖКТ, не поддающимися стандартным эндоскопическим и интервенционным радиологическим методам [87]. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) способна обнаруживать сосудистые поражения в ЖКТ, которые не визуализируются при эндоскопии, и прицельно вводить в них терапевтические агенты [88]. Несмотря на то что большинство сообщений об ангиотерапии под контролем ЭУС относится к лечению варикозных расширений вен желудка и пищевода, описаны методики и для лечения пациентов с ОКНВО ЖКТ. Хотя осуществимость и безопасность данного метода лечения были продемонстрированы, использование ЭУС в качестве интервенционного метода лечения кровотечений ограничено несколькими клиническими центрами. Это связано с малым количеством специалистов с опытом в эндосонографии и ограниченной доступностью ЭУС в стационарах, оказывающих неотложную помощь.

Изначально разработанная для лечения пищевода Барретта *радиочастотная абляция* демонстрирует перспективные результаты в лечении эктазии вен антрального отдела желудка (синдром GAVE) [89], ответственного за 4 % всех кровотечений из верхних отделов ЖКТ [90]. Осложнений, связанных с использованием радиочастотной абляции, в литературе не описано.

Ряд исследователей используют *криотерапию* – гемостаз путем индукции некроза клеток посредством локального замораживания большой площади поверхности слизистой оболочки. Этот метод также применяется для лечения синдрома GAVE. Однако все имеющиеся на данный момент исследования носили пилотный характер с коротким периодом наблюдения [91, 92]. Потребность в количестве сеансов лечения и оптимальный тип криогена в настоящее время не определены, не описаны осложнения, связанные с использованием данного метода.

Неудачный эндоскопический гемостаз

Пациенты, у которых не удается достичь надежного эндоскопического гемостаза, могут быть разделены на две группы: лица, у которых невозможно достичь гемостаза при первичной ЭГДС, и больные с рецидивным кровотечением, развившимся после достижения первичного гемостаза. Пациенты первой группы, как правило, преклонного возраста, с большим количеством сопутствующих заболеваний и с язвенными дефектами, расположенными в труднодостижимых областях, таких как малая кривизна желудка и задняя стенка луковицы ДПК. В то время как хирургическое лечение продолжает оставаться приемлемым методом, ангиографическая эмболизация является альтернативой для медицинских учреждений, имеющих соответствующие технические возможности и опыт применения. На сегодняшний день проведено шесть ретроспективных исследований, сравнивающих ангиографическую эмболизацию с хирургией у пациентов с неудачным первичным эндогемостазом [93–98].

Ангиографическая эмболизация сопровождается меньшим числом осложнений, чем оперативное лечение (соответственно 20–54 и 37–68 %), однако количество рецидивных кровотечений (около 25 %), как и уровень смертности, сопоставимы (соответственно 3–30 и 14–30,4 %). Рецидив кровотечения после успешного первичного гемостаза развивается в 8–24 % и зависит от типа язвенного дефекта и классификации по Forrest [99–102]. Смертность среди пациентов после выполнения экстренной операции по поводу рецидива кровотечения составляет 30 % [103]. Фактором риска рецидива кровотечения является расположение язвенных дефектов на малой кривизне желудка или задней стенке луковицы ДПК, размер дефекта более 20 мм, диаметр кровоточащего сосуда более 2 мм [104].

Также язвенные дефекты могут эрозировать в крупные артерии, гастродуоденальную или левую желудочную артерию, вызывая массивное кровотечение, значительно повышая смертность. При рандомизированном исследовании, выполненном с целью сравнения хирургии и повторного эндоскопического гемостаза у пациентов с рецидивным кровотечением язвенного генеза, в 75 % случаев удалось достичь приемлемого гемостаза, в то время как у получавших оперативное лечение отмечено значительно большее количество осложнений [105]. Анализ подгрупп пациентов выявил, что предикторами неудачи повторного гемостаза служит размер язвенного дефекта более 20 мм в диаметре в сочетании с гипотензией [105]. Повторный эндоскопический гемостаз в группе пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями позволяет достоверно снизить летальность с 45 до 23 % [106].

В 2019 г. проведено рандомизированное исследование, целью которого было выяснить эффективность упреждающей ангиографической эмболизации после успешного первичного эндоскопического гемостаза у пациентов из группы высокого риска (язвенные дефекты более 20 мм в диаметре, струйное кровотечение Forrest Ia, гипотензивный шок или содержание гемоглобина менее 90 г/л). Полученные данные продемон-

стрировали, что упреждающая ангиографическая эмболизация не снижает число рецидивных кровотечений [107].

Second-look

Рутинное применение second-look (повторное выполнение эндоскопического исследования в течение 24 часов после успешного первичного эндогемостаза [108]) значительно снижает риски рецидива кровотечения и потребности в экстренной хирургии, но не уменьшает смертность [109]. Однако большинство исследований такого рода было выполнено до широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов протонной помпы. Можно предположить, что применение повторного эндоскопического исследования целесообразно у пациентов с высокими рисками рецидива кровотечения для контроля гемостаза после применения местных гемостатических препаратов, при источнике кровотечения, расположенном на малой кривизне желудка или задней стенки луковицы ДПК, и перед ранним возобновлением антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии [109].

Заключение

Несмотря на успехи в эндоскопических и фармакологических методах лечения ОКНВО ЖКТ, не наблюдается существенного снижения смертности вследствие общего старения населения в сочетании с множеством сопутствующих заболеваний. Успех эндоскопического гемостаза зависит от своевременной оценки риска, индивидуализированного подхода к лечению для минимизации риска развития рецидивного кровотечения. Несколько новых методов эндоскопического гемостаза демонстрируют многообещающие результаты. Необходимы дальнейшие исследования для определения их роли в алгоритме лечения ОКНВО ЖКТ в зависимости от этиологии.

Список литературы / References

1. Alzoubaidi D., Lovat L.B., Haidry R. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2018? *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(1):35–42. doi: 10.1136/flgastro-2017-100901

2. Дарвин В.В., Ильканич А.Я., Сатинов А.В., Рыжиков М.Г., Оганян А.В., Брюхов А.Н., Колмаков П.Н. Характеристика структуры больных с острыми кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Вестн. СурГУ. Мед.* 2021;48(2):22–29. doi: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29

Darvin V.V., Ilkanich A.Ya., Satinov A.V., Ryzhikov M.G., Oganian A.V., Bryukhov A.N., Kolmakov P.N. Features of patients' profile with acute bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletin of SurGU. Medicine.* 2021;48(2):22–29. [In Russian]. doi: 10.34822/2304-9448-2021-2-22-29

3. Moledina S.M., Komba E. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):161–165. doi: 10.1186/s12876-017-0712-8

4. Stanley A.J., Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364(3):533–536. doi: 10.1136/bmj.l536

5. Rosenstock S.J., Møller M.H., Larsson H., Johnsen S.P., Madsen A.H., Bendix J., Adamsen S., Jensen A.G., Zimmermann-Nielsen E., Nielsen A.S., Kallehave F., Oxholm D., Skarbye M., Jølving L.R., Jørgensen H.S., Schaffalitzky de Muckadell O.B., Thomsen R.W. Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13.498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;108(9):1449–1457. doi: 10.1038/ajg.2013.162

6. Miilunpohja S., Jyrkkä J., Kärkkäinen J.M., Kastarinen H., Heikkinen M., Paajanen H., Rantanen T., Hartikainen J. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls. *Scand. J. Gastroenterol*. 2017;52(11):1211–1218. doi: 10.1080/00365521.2017.1347811

7. Wuerth B.A., Rockey D.C. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: a nationwide analysis. *Dig. Dis. Sci*. 2018;63(5):1286–1293. doi: 10.1007/s10620-017-4882-6

8. Jairath V., Martel M., Logan R.F., Barkun A.N. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can. J. Gastroenterol*. 2012;26(8):537–543. doi: 10.1155/2012/862905

9. van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2008;22(2):209–224. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.011

10. Колесников Д.Л., Ногтева В.Е., Лобанова А.В., Кукош М.В. Оценка риска рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2019;12(1):17–22. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-17-22

Kolesnikov D.L., Nogteva V.E., Lobanova A.V., Kukosh M.V. Risk assessment of recurrence of ulcerative gastroduodenal bleeding. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(1):17–22. [In Russian]. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-1-17-22

11. Beales I. Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. *F1000Res.* 2017;27(6):1752–1763. doi: 10.12688/f1000research.11286.1

12. Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanas A., Sanders D.S., Kurien M., Rotondano G., Hucl T., Dinis-Ribeiro M., Marmo R., Racz I., Arezzo A., Hoffmann R.T., Lesur G., de Franchis R., Aabakken L., Veitch A., Radaelli F., Salgueiro P., Cardoso R., Maia L., Zullo A., Cipolletta L., Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):1–46. doi: 10.1055/s-0034-1393172

13. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepción M., Hernandez-Gea V., Aracil C., Graupera I., Poca M., Alvarez-Urturi C., Gordillo J., Guarner-Argente C., Santaló M., Muñiz E., Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med*. 2013;368(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801

14. Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., Dobesh P.P., Doherty J.U., Eikelboom J.W., Florido R., Gluckman T.J., Hucker W.J., Mehran R., Messé S.R., Perino A.C., Rodriguez F., Sarode R., Siegal D.M., Wiggins B.S. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;76(5):594–622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053

15. Hearnshaw S.A., Logan R.F., Lowe D., Travis S.P., Murphy M.F., Palmer K.R. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011;60(10):1327–1335. doi: 10.1136/gut.2010.228437

16. Wolf A.T., Wasan S.K., Saltzman J.R. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am. J. Gastroenterol*. 2007;102(2):290–296. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x

17. Chan F.K.L., Goh K.L., Reddy N., Fujimoto K., Ho K.Y., Hokimoto S., Jeong Y.H., Kitazono T., Lee H.S., Mahachai V., Tsoi K.K.F., Wu M.S., Yan B.P., Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut*. 2018;67(3):405–417. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315131

18. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., Eloubeidi M.A., Evans J.A., Faulx A.L., Fisher D.A., Fonkalsrud L., Hwang J.H., Khashab M.A., Lightdale J.R., Muthusamy V.R., Pasha S.F., Saltzman J.R., Shaukat A., Shergill A.K., Wang A., Cash B.D., DeWitt J.M. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc*. 2016;83(1):3–16. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.035

19. Nagata N., Yasunaga H., Matsui H., Fushimi K., Watanabe K., Akiyama J., Uemura N., Niikura R. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut*. 2018;67(10):1805–1812. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313999

20. Stanley A.J., Laine L., Dalton H.R., Ngu J.H., Schultz M., Abazi R., Zakko L., Thornton S., Wilkinson K., Khor C.J., Murray I.A., Laursen S.B.;International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017;356(1):409–416. doi: 10.1136/bmj.i6432

21. Lu M., Sun G., Huang H., Zhang X., Xu Y., Chen S., Song Y., Li X., Lv B., Ren J., Chen X., Zhang H., Mo C., Wang Y., Yang Y. Comparison of the Glasgow-Blatchford and Rockall Scores for prediction of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding outcomes in Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(21):e15716. doi: 10.1097/MD.0000000000015716

22. Custovic N., Husic-Selimovic A., Srsen N., Prohic D. Comparison of Glasgow-Blatchford Score and Rockall Score in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Med. Arch*. 2020;74(4):270–274. doi: 10.5455/medarh.2020.74. 270-274

23. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., Leontiadis G.I., Abraham N.S., Calvet X., Chan F.K.L., Douketis J., Enns R., Gralnek I.M., Jairath V., Jensen D., Lau J., Lip G.Y.H., Loffroy R., Maluf-Filho F., Meltzer A.C., Reddy N., Saltzman J.R., Marshall J.K., Bardou M. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann. Intern. Med*. 2019;171(11):805–822. doi: 10.7326/M19-1795

24. Chan W.H., Khin L.W., Chung Y.F., Goh Y.C., Ong H.S., Wong W.K. Randomized controlled trial of standard versus high-dose intravenous omeprazole after endoscopic therapy in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Br. J. Surg*. 2011;98(5):640–644. doi: 10.1002/bjs.7420

25. Rahman R., Nguyen D.L., Sohail U., Almashhrawi A.A., Ashraf I., Puli S.R., Bechtold M.L. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review. *Ann. Gastroenterol*. 2016;29(3):312–317. doi: 10.20524/aog.2016.0045

26. Barkun A.N., Bardou M., Martel M., Gralnek I.M., Sung J.J. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2010;72(6):1138–1145. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.011

27. Ellidokuz E., Kaya D. The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003;18(1):151–155. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01641.x

28. Luk G.D., Bynum T.E., Hendrix T.R. Gastric aspiration in localization of gastrointestinal hemorrhage. *JAMA*. 1979;241 (6):576–578.

29. Aljebreen A.M., Fallone C.A., Barkun A.N. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest. Endosc*. 2004;59(2):172–178. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02543-4

30. Huang E.S., Karsan S., Kanwal F., Singh I., Makhani M., Spiegel B.M. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest. Endosc*. 2011;74(5):971–980. doi: 10.1016/j.gie.2011.04.045

31. Российское общество хирургов. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Клинические рекомендации. М.; Воронеж, 2014. 9 с.

Russian Society of Surgeons. Acute bleeding in peptic ulcer dis-ease. Clinical practice guidelines. Moscow; Voronezh, 2014. 9 p. [In Russian].

32. Lau J.Y.W., Yu Y., Tang R.S.Y., Chan H.C.H., Yip H.C., Chan S.M., Luk S.W.Y., Wong S.H., Lau L.H.S., Lui R.N., Chan T.T., Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(14):1299–1308. doi: 10.1056/NEJMoa1912484

33. Laine L., Jensen D.M. Management of patients with ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;107(3):345–360. doi: 10.1038/ajg.2011.480

34. Lanas A., Dumonceau J.M., Hunt R.H., Fujishiro M., Scheiman J.M., Gralnek I.M., Campbell H.E., Rostom A., Villanueva C., Sung J.J.Y. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;284(4):18020. doi: 10.1038/nrdp.2018.20

35. Jeon H.K., Kim G.H. Endoscopic management of dieulafoy's lesion. *Clin. Endosc*. 2015;48(2):112–120. doi: 10.5946/ce.2015.48.2.112

36. Park C.H., Joo Y.E., Kim H.S., Choi S.K., Rew J.S., Kim S.J. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for bleeding gastric Dieulafoy's lesions. *Endoscopy*. 2004;36(8):677–681. doi: 10.1055/s-2004-825661

37. Chen Y.I., Barkun A.N., Soulellis C., Mayrand S., Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest. Endosc*. 2012;75(6):1278–1281. doi: 10.1016/j.gie.2012.02.009

38. Leblanc S., Vienne A., Dhooge M., Coriat R., Chaussade S., Prat F. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions (with videos). *Gastrointest. Endosc*. 2013;78(1):169–175. doi: 10.1016/j.gie.2013.03.006

39. Thosani N., Rao B., Ghouri Y., Batra S., Raju G., Shafi M., Guha S. Role of argon plasma coagulation in management of bleeding GI tumors: evaluating outcomes and survival. *Turk. J. Gastroenterol*. 2014;25(1):38–42. doi: 10.5152/tjg.2014.4867

40. Мармыш Г.Г., Дубровщик О.И., Довнар И.С., Колешко С.В., Дешук А.Н., Брейдо Г.Б. Тактика лечения пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. *Ж. Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2018;16(2):223–227. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-223-227

Marmysh G.G., Dubrovshchik O.I., Dovnar I.S., Koleshko S.V., Deshuk A.N., Breido G.B. Tactics of treatment of patients with acute bleeding in peptic ulcer disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(2):223–227. [In Russian]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-223-227

41. Wang T.X., Zhang J., Cui L.H., Tian J.J., Wei R. Efficacy of therapeutic endoscopy for gastrointestinal lesion (GI): A network meta-analysis. *Pak. J. Med. Sci*. 2019;35(2):561–568. doi: 10.12669/pjms.35.2.636

42. Samuel R., Bilal M., Tayyem O., Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis. Mon*. 2018;64(7):333–343. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.02.003

43. Church N.I., Palmer K.R. Injection therapy for endoscopic haemostasis. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2000;14(3):427–441. doi: 10.1053/bega.2000.0088

44. Bardou M., Toubouti Y.M., Benhaberou-Brun D., Rhame E., Barkun A.N. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding: A series of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2003;124(4):227–239. doi: 10.1016/S0016-5085(03)81201-5

45. Levy J., Khakoo S., Barton R., Vicary R. Fatal injection sclerotherapy of a bleeding peptic ulcer. *Lancet*. 1991;337(8739):504. doi: 10.1016/0140-6736(91)93452-f

46. Loperfido S., Patelli G., La Torre L. Extensive necrosis of gastric mucosa following injection therapy of bleeding peptic ulcer. *Endoscopy*. 1990;22(6):285–286. doi: 10.1055/s-2007-1010728

47. Chester J.F., Hurley P.R. Gastric necrosis: a complication of endoscopic sclerosis for bleeding peptic ulcer. *Endoscopy*. 1990;22(6):287. doi: 10.1055/s-2007-1012873

48. Dorta G., Michetti P., Burckhardt P., Gillet M. Acute ischemia followed by hemorrhagic gastric necrosis after injection sclerotherapy for ulcer. *Endoscopy*. 1996;28(6):532. doi: 10.1055/s-2007-1005548

49. Marmo R., Rotondano G., Piscopo R., Bianco M.A., D'Angella R., Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am. J. Gastroenterol*. 2007;102(2):279–289;quiz 469. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01023.x

50. Shi K., Shen Z., Zhu G., Meng F., Gu M., Ji F. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):55. doi: 10.1186/s12876-017-0610-0

51. Kim K.B., Yoon S.M., Youn S.J. Endoscopy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin. Endosc*. 2014;47(4):315–319. doi: 10.5946/ce.2014.47.4.315

52. Laine L. Bipolar-multipolar electrocoagulation of bleeding ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 1991;11(2):291–302. doi: 10.1016/S1052-5157(18)30672-X

53. Wang H.M., Hsu P.I., Lo G.H., Chen T.A., Cheng L.C., Chen W.C., Lin C.K., Yu H.C., Chan H.H., Tsai W.L., Wang E.M., Lai K.H. Comparison of hemostatic efficacy for argon plasma coagulation and distilled water injection in treating high-risk bleeding ulcers. *J. Clin. Gastroenterol*. 2009;43(10):941–945. doi: 10.1097/MCG.0b013e31819c3885

54. Farin G., Grund K.E. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. *Endosc. Surg. Allied. Technol*. 1994;2(1):71–77.

55. Grund K.E., Storek D., Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc. Surg. Allied. Technol*. 1994;2(1):42–46.

56. Manner H., Enderle M.D., Pech O., May A., Plum N., Riemann J.F., Ell C., Eickhoff A. Second-generation argon plasma coagulation: two-center experience with 600 patients. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;23(6):872–878. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05437.x

57. Baracat F., Moura E., Bernardo W., Pu L.Z., Mendonça E., Moura D., Baracat R., Ide E. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Surg. Endosc*. 2016;30(6):2155–2168. doi: 10.1007/s00464-015-4542-x

58. Technology Assessment Committee, Chuttani R., Barkun A., Carpenter S., Chotiprasidhi P., Ginsberg G.G., Hussain N., Liu J., Silverman W., Taitelbaum G., Petersen B. Endoscopic clip application devices. *Gastrointest. Endosc*. 2006;63(6):746–750. doi: 10.1016/j.gie.2006.02.042

59. Yeh R.W., Kaltenbach T., Soetikno R. Endoclips techniques in gastrointestinal endoscopy. 2006;8(1):2–11. doi: 10.1016/j.tgie.2005.12.002

60. Jensen D.M., Machicado G.A., Hirabayashi K. Randomized controlled study of 3 different types of hemoclips for hemostasis of bleeding canine acute gastric ulcers. *Gastrointest. Endosc*. 2006;64(5):768–773. doi: 10.1016/j.gie.2006.06.031

61. Lin H.J., Lo W.C., Cheng Y.C., Perng C.L. Endoscopic hemoclip versus triclip placement in patients with high-risk peptic ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol*. 2007;102(3):539–543. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00962.x

62. Gill K.R., Pooley R.A., Wallace M.B. Magnetic resonance imaging compatibility of endoclips. *Gastrointest. Endosc*. 2009;70(3):532–536. doi: 10.1016/j.gie.2009.01.024

63. Sung J.J., Tsoi K.K., Lai L.H., Wu J.C., Lau J.Y. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut*. 2007;56(10):1364–1373. doi: 10.1136/gut.2007.123976

64. Kirschniak A., Kratt T, Stüker D., Braun A., Schurr M.O., Königsrainer A. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest. Endosc*. 2007;66(1):162–167. doi: 10.1016/j.gie.2007.01.034

65. Chan S.M., Chiu P.W., Teoh A.Y., Lau J.Y. Use of the over-the-scope clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy*. 2014;46(5):428–431. doi: 10.1055/s-0034-1364932

66. Schmidt A., Gölder S., Goetz M., Meining A., Lau J., von Delius S., Escher M., Hoffmann A., Wiest R., Messmann H., Kratt T., Walter B., Bettinger D., Caca K. Over-the-scope clips are more effective than standard endoscopic therapy for patients with recurrent bleeding of peptic ulcers. *Gastroenterology*. 2018;155(3):674–686. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.037

67. Wedi E., von Renteln D., Gonzalez S., Tkachenko O., Jung C., Orkut S., Roth V., Tumay S., Hochberger J. Use of the over-the-scope-clip (OTSC) in non-variceal upper gastrointestinal bleeding in patients with severe cardiovascular comorbidities: a retrospective study. *Endosc. Int. Open*. 2017;5(9):875–882. doi: 10.1055/s-0043-105496

68. Baron T.H., Song L.M., Ross A., Tokar J.L., Irani S., Kozarek R.A. Use of an over-the-scope clipping device: multicenter retrospective results of the first U.S. experience (with videos). *Gastrointest. Endosc*. 2012;76(1):202–208. doi: 10.1016/j.gie.2012.03.250

69. Arima S., Sakata Y., Ogata S., Tominaga N., Tsuruoka N., Mannen K., Shiraishi R., Shimoda R., Tsunada S., Sakata H., Iwakiri R., Fujimoto K. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J. Gastroenterol*. 2010;45(5):501–505. doi: 10.1007/s00535-009-0186-8

70. Shimoda R., Nagata S., Homma K., Morita Y., Uedo N. Retrospective multicenter study concerning electrocautery forceps with soft coagulation for non-malignant gastroduodenal ulcer bleeding in Japan. *Dig. Endosc*. 2010;22(1):15–18. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00962.x

71. Nagata S., Kimura S., Ogoshi H., Hidaka T. Endoscopic hemostasis of gastric ulcer bleeding by hemostatic forceps coagulation. *Dig. Endosc*. 2010;22(1):22–25. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00973.x

72. Toka B., Eminler A.T., Karacaer C., Uslan M.I., Koksal A.S., Parlak E. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video). *Gastrointest. Endosc*. 2019;89(4):792–802. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.011

73. Nunoue T., Takenaka R., Hori K., Okazaki N., Hamada K., Baba Y., Yamasaki Y., Kono Y., Seki H., Inokuchi T., Takemoto K., Taira A., Tsugeno H., Fujiki S., Kawahara Y., Okada H. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *J. Clin. Gastroenterol*. 2015;49(6):472–476. doi: 10.1097/MCG.0000000000000190\

74. Abdelaziz M. Hemostatic forceps in various gastrointestinal bleeding scenarios: A single center comparative study with endoclip. *Cogent. Medicine* 2019;6(1):16–23. doi: 10.1080/2331205X.2019.1623000

75. Kalloo A.N., Singh V.K., Jagannath S.B., Niiyama H., Hill S.L., Vaughn C.A., Magee C.A., Kantsevoy S.V. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest. Endosc*. 2004;60(1):114–117. doi: 10.1016/s0016-5107(04)01309-4

76. Mori H., Rahman A., Kobara H., Morishita A., Masaki T. The development of endoscopic suturing devices: challenges in the treatment of iatrogenic perforation and bleeding. *Intern. Med*. 2016;55(21):3075–3076. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7508

77. Barola S., Magnuson T., Schweitzer M., Chen Y.I., Ngamruengphong S., Khashab M.A., Kumbhari V. Endoscopic suturing for massively bleeding marginal ulcer 10 days post roux-en-y gastric bypass. *Obes. Surg*. 2017;27(5):1394–1396. doi: 10.1007/s11695-017-2621-x

78. Fujihara S., Mori H., Kobara H., Nishiyama N., Kobayashi M., Rafiq K., Masaki T. The efficacy and safety of prophylactic closure for a large mucosal defect after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Oncol. Rep*. 2013;30(1):85–90. doi: 10.3892/or.2013.2466

79. Mori H., Kobara H., Kazi R., Fujihara S., Nishiyama N., Masaki T. Balloon-armed mechanical counter traction and double-armed bar suturing systems for pure endoscopic full-thickness resection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):278–280.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.030

80. Haddara S., Jacques J., Lecleire S., Branche J., Leblanc S., Le Baleur Y., Privat J., Heyries L., Bichard P., Granval P., Chaput U., Koch S., Levy J., Godart B., Charachon A., Bourgaux J.F., Metivier-Cesbron E., Chabrun E., Quentin V., Perrot B., Vanbiervliet G., Coron E. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the «GRAPHE» registry). *Endoscopy*. 2016;48(12):1084–1095. doi: 10.1055/s-0042-116148

81. Sung J.J., Luo D., Wu J.C., Ching J.Y., Chan F.K., Lau J.Y., Mack S., Ducharme R., Okolo P., Canto M., Kalloo A., Giday S.A. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy*. 2011;43(4):291–295. doi: 10.1055/s-0030-1256311

82. Barkun A.N., Adam V., Lu Y., Chen Y.I., Martel M. Using Hemospray improves the cost-effectiveness ratio in the management of upper gastrointestinal nonvariceal bleeding. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018;52(1):36–44. doi: 10.1097/MCG.0000000000000709

83. Park J.C., Kim Y.J., Kim E.H., Lee J., Yang H.S., Kim E.H., Hahn K.Y., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Effectiveness of the polysaccharide hemostatic powder in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Using propensity score matching. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;33(8):1500–1506. doi: 10.1111/jgh.14118

84. Arena M., Masci E., Eusebi L.H., Iabichino G., Mangiavillano B., Viaggi P., Morandi E., Fanti L., Granata A., Traina M., Testoni P.A., Opocher E., Luigiano C. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig. Liver. Dis*. 2017;49(5):514–517. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.012

85. Yau A.H., Ou G., Galorport C., Amar J., Bressler B., Donnellan F., Ko H.H., Lam E., Enns R.A. Safety and efficacy of Hemospray® in upper gastrointestinal bleeding. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;28(2):72–76. doi: 10.1155/2014/759436

86. Smith L.A., Stanley A.J., Bergman J.J., Kiesslich R., Hoffman A., Tjwa E.T., Kuipers E.J., von Holstein C.S., Oberg S., Brullet E., Schmidt P.N., Iqbal T., Mangiavillano B., Masci E., Prat F., Morris A.J. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014;48(10):89–92. doi: 10.1097/MCG.0000000000000054

87. Anastasiou J., Berzin T.M. Endoscopic ultrasound-guided vascular interventions: from diagnosis to treatment. *Saudi. J. Med. Med. Sci*. 2018;6(2):61–67. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_131_17

88. Satyavada S., Davitkov P., Akbar Ali M., Cooper G., Wong R.C.K., Chak A. Endoscopic doppler probe in the diagnosis and management of upper gastrointestinal hemorrhage. *ACG Case Rep. J*. 2018;26(5):61–68. doi: 10.14309/crj.2018.68

89. Maida M., Camilleri S., Manganaro M., Garufi S., Scarpulla G. Radiofrequency ablation for treatment of refractory gastric antral vascular ectasia: a systematic review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2017;20(3):42–47. doi: 10.1155/2017/5609647

90. Hsu W.H., Wang Y.K., Hsieh M.S., Kuo F.C., Wu M.C., Shih H.Y., Wu I.C., Yu F.J., Hu H.M., Su Y.C., Wu D.C. Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach). *Therap. Adv.*

Gastroenterol. 2018;14(2):7–11. 1756283X17747471. doi: 10.1177/1756283X17747471

91. Patel A.A., Trindade A.J., Diehl D.L., Khara H.S., Lee T.P., Lee C., Sethi A. Nitrous oxide cryotherapy ablation for refractory gastric antral vascular ectasia. *United European Gastroenterol. J.* 2018;6(8):1155–1160. doi: 10.1177/2050640618783537

92. Cho S., Zanati S., Yong E., Cirocco M., Kandel G., Kortan P., May G., Marcon N. Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest. Endosc*. 2008;68(5):895–902. doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1109

93. Ripoll C., Bañares R., Beceiro I., Menchén P., Catalina M.V., Echenagusia A., Turegano F. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2004;15(5):447–450. doi: 10.1097/01.rvi.0000126813.89981.b6

94. Eriksson L.G., Ljungdahl M., Sundbom M., Nyman R. Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2008;19(10):1413–1418. doi: 10.1016/j.jvir.2008.06.019

95. Larssen L., Moger T., Bjørnbeth B.A., Lygren I., Kløw N.E. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding duodenal ulcers: a 5.5-year retrospective study of treatment and outcome. *Scand. J. Gastroenterol*. 2008;43(2):217–222. doi: 10.1080/00365520701676443

96. Venclauskas L., Bratlie S.O., Zachrisson K., Maleckas A., Pundzius J., Jönson C. Is transcatheter arterial embolization a safer alternative than surgery when endoscopic therapy fails in bleeding duodenal ulcer? *Scand. J. Gastroenterol*. 2010;45(3):299–304. doi: 10.3109/00365520903486109

97. Wong T.C., Wong K.T., Chiu P.W., Teoh A.Y., Yu S.C., Au K.W., Lau J.Y. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest. Endosc*. 2011;73(5):900–908. doi: 10.1016/j.gie.2010.11.024

98. Ang D., Teo E.K., Tan A., Ibrahim S., Tan P.S., Ang T.L., Fock K.M. A comparison of surgery versus transcatheter angiographic embolization in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding uncontrolled by endoscopy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2012;24(8):929–938. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835463bc

99. Lau J.Y., Barkun A., Fan D.M., Kuipers E.J., Yang Y.S., Chan F.K. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381(9882):2033–2043. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6

100. Sarin N., Monga N., Adams P.C. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can. J. Gastroenterol*. 2009;23(7):489–493. doi: 10.1155/2009/604639

101. Laursen S.B. Treatment and prognosis in peptic ulcer bleeding. *Dan. Med. J.* 2014;61(1):4797.

102. Maggio D., Barkun A.N., Martel M., Elouali S., Gralnek I.M.;Reason Investigators. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. *Can. J. Gastroenterol*. 2013;27(8):454–458. doi: 10.1155/2013/128760

103. Jairath V., Kahan B.C., Logan R.F., Hearnshaw S.A., Dore C.J., Travis S.P., Murphy M.F., Palmer K.R. National audit of the use of surgery and radiological embolization after failed endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br. J. Surg*. 2012;99(12):1672–1680. doi: 10.1002/bjs.8932

104. García-Iglesias P., Villoria A., Suarez D., Brullet E., Gallach M., Feu F., Gisbert J.P., Barkun A., Calvet X. Meta-analysis: predictors of rebleeding after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011;34(8):888–900. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04830.x

105. Lau J.Y., Sung J.J., Lam Y.H., Chan A.C., Ng E.K., Lee D.W., Chan F.K., Suen R.C., Chung S.C. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N. Engl. J. Med*. 1999;340(10):751–756. doi: 10.1056/NEJM199903113401002

106. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Петухов В.А. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. *Хирургия:* 2016;(6):52–56. doi: 10.17116/hirurgia2016652-56

Lebedev N.V., Klimov A.E., Petukhov V.A. Repeated endoscopic hemostasis as an alternative to surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Khirurgiya = Surgery*. 2016;54(6):52–56. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia2016652-56

107. Lau J.Y.W., Pittayanon R., Wong K.T., Pinjaroen N., Chiu P.W.Y., Rerknimitr R., Holster I.L., Kuipers E.J., Wu K.C., Au K.W.L., Chan F.K.L., Sung J.J.Y. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2019;68(5):796–803. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316074

108. Imperiale T.F., Kong N. Second-look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision-and cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012;46(9):71–75. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182410351

109. El Ouali S., Barkun A.N., Wyse J., Romagnuolo J., Sung J.J., Gralnek I.M., Bardou M., Martel M. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2012;76(2):283–292. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.441

Сведения об авторах:

Владимир Васильевич Дарвин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1121-9636, e-mail: dvv@mf.surgu.ru
Андрей Яношевич Ильканич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Михаил Григорьевич Рыжиков, ORCID: 0000-0003-2192-8396, e-mail: orcchief@yandex.ru
Армен Валерьевич Оганян, ORCID: 0000-0003-0917-9994, e-mail: niak1994@mail.ru
Алексей Владимирович Сатинов, e-mail: adm@okbnv.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Darvin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1121-9636, e-mail: dvv@mf.surgu.ru
Andrey Ya. Ilkanich, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2293-136X, e-mail: ailkanich@yandex.ru
Mikhail G. Ryzhikov, ORCID: 0000-0003-2192-8396, e-mail: orcchief@yandex.ru
Armen V. Oganian, ORCID: 0000-0003-0917-9994, e-mail: niak1994@mail.ru
Alexey V. Satinov, e-mail: adm@okbnv.ru

Поступила в редакцию 05.08.2021
После доработки 01.10.2021
Принята к публикации 02.11.2021

Received 05.08.2021
Revision received 01.10.2021
Accepted 02.11.2021

УДК 615.03 DOI: 10.18699/SSMJ20210602

Обзор литературы / Review article

Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников

А.Н. Усеинова[1], Е.А. Егорова[1], Е.А. Елишева[1], А.М. Бейтуллаев[1], К.Н. Корянова[2]

[1] Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7
[2] Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России
357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Резюме

Статья посвящена актуальной гинекологической проблеме женщин репродуктивного возраста – синдрому поликистоза яичников (СПКЯ) и возможностям его фармакотерапии. Сложность в выборе фармакотерапии заболевания заключается в том, что необходимо учитывать все его клинические проявления, не ограничиваясь нарушениями менструального цикла и бесплодием. СПКЯ сопровождается, как правило, гирсутизмом, ожирением, снижением толерантности к глюкозе и другими проявлениями в различных системах органов, связанных с метаболическими нарушениями. Эти проявления существенно снижают качество жизни пациенток и также требуют фармакологической коррекции. В настоящее время первой линией препаратов в лечении СПКЯ остаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые используются женщинами уже на протяжении десятков лет, но обладают множественными нежелательными реакциями. Последнее служит поводом для поиска других методов фармакотерапии, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. Одним из таких препаратов является пероральный сахароснижающий препарат метформин, доказавший свою эффективность в лечении СПКЯ. На стадии исследования находятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, продолжается разработка тактики лечения СПКЯ с использованием сахароснижающих препаратов, обладающих антагонизмом к глюкагону. Расширение возможности выбора фармакотерапии, благодаря поиску новых более эффективных и безопасных лекарственных средств, и сочетание ее с другими методами лечения делают возможным контроль над СПКЯ с учетом индивидуальных особенностей пациенток.

Ключевые слова*:* синдром поликистоза яичников, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Егорова Е.А., e-mail: elena212007@rambler.ru
Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Елишева Е.А., Бейтуллаев А.М., Корянова К.Н. Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):18–29. doi: 10.18699/SSMJ20210602

The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment

A.N. Useinova[1], E.A. Egorova[1], E.A. Yelisheva[1], A.M. Beitullaev[1], K.N. Koryanova[2]

[1]Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenin blvd., 5/7
[2]Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of Minzdrav of Russia
357532, Pyatigorsk, Kalinin ave., 11

Abstract

The article is devoted to the actual gynecological problem of women of reproductive age-polycystic ovarian syndrome (PCOS) and the possibilities of its pharmacotherapy. Difficulties in choosing the treatment of the disease are the need to take into account all clinical manifestations, not limited to menstrual disorders and infertility. PCOS is usually accompanied by hirsutism, obesity, decreased glucose tolerance, and other manifestations in various organ systems associated with metabolic disorders. These manifestations significantly reduce the quality of life of patients and also require pharmacological correction. Currently, the first line of drugs in the treatment of PCOS remains combined oral contraceptives, which have been used by women for decades, but, unfortunately, have multiple adverse reactions. The latter is the reason for the search for other methods of pharmacotherapy that are highly effective and safe. Metformin is one these glucose-lowering drugs, which shows effectiveness in the treatment of PCOS. Drugs from such groups as glucagon-like peptide-1 receptor agonists are at the research stage, and the development of treatment tactics using glucose-lowering drugs that have antagonism to glucagon is continuing. Expanding the choice of pharmacotherapy, thanks to the search for new, more effective and safe drugs and combining it with other treatment methods, makes it possible to control PCOS taking into account the individual characteristics of patients.

Key words: polycystic ovarian syndrome, combined oral contraceptives, metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Egorova E.A., e-mail: elena212007@rambler.ru
Citation: Useinova A.N., Egorova E.A., Yelisheva E.A., Beitullaev A.M., Koryanova K.N. The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):18–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210602

Введение

Одной из наиболее значимых проблем гинекологической практики является выбор наиболее эффективной тактики лечения пациенток с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) – сложного гетерогенного заболевания, затрагивающего множество систем органов и различные молекулярные пути метаболизма. Заболевание тесно связано с ожирением, особенно с его абдоминальным типом. СПКЯ обнаруживается у 6–19,9 % женщин репродуктивного возраста в общей популяции, однако патогенез заболевания до сих пор изучен недостаточно [1–3].

Диагностика СПКЯ основана на выявлении трех Роттердамских критериев:

1) гиперандрогения (клиническая/биохимическая);

2) менструальная и/или овуляторная дисфункция;

3) наличие более 12 кист на одном яичнике и/или объем яичника более 10 мл [1, 2].

Согласно Роттердамским критериям, выделяют четыре фенотипа СПКЯ, три из которых сопровождаются гиперандрогенизмом из тека-клеток яичников (табл .1) [3–5].

При проведении дифференциальной диагностики СПКЯ необходимо исключить клинически схожие нарушения, такие как заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемию и неклассическую врожденную гиперплазию надпочечников. Для подтверждения диагноза СПКЯ необходимо наличие хотя бы двух из трех критериев: ановуляция, гиперандрогения и поликистоз яичников [6, 7].

***Таблица 1.** Фенотипы синдрома поликистоза яичников согласно Роттердамским критериям*

***Table 1.** Phenotypes of polycystic ovarian syndrome according to the Rotterdam criteria*

Фенотип по Роттердамским критериям [1, 2]	Характерные критерии	Количество женщин, страдающих СПКЯ, % [3–5]
Тип A	Гиперандрогения или гирсутизм + прерывистые циклы / отсутствие циклов + морфология поликистоза яичников	49
Тип B	Гиперандрогения /гирсутизм + прерывистые циклы / отсутствие циклов	13
Тип C	Гиперандрогения /гирсутизм + морфология поликистоза яичников	14
Тип D	Прерывистые циклы / отсутствие циклов + морфология поликистоза яичников	17

Первые клинические проявления СПКЯ могут наблюдаться в подростковом возрасте. Однако существуют доказательства того, что заболевание имеет начало еще во внутриутробном периоде, что может указывать на его генетическую природу [6]. В исследованиях M. Demissie et al. выявлены некоторые причинные факторы, так называемые эпигенетические воздействия, обусловленные внутриутробным воздействием уровня материнских андрогенов [8]. Развитие СПКЯ может быть связано с факторами внешней среды, социально-экономическими условиями и образом жизни пациенток [9]. При изучении патогенеза СПКЯ установлено, что риск его формирования у женщин с низким социально-экономическим статусом и нездоровым образом жизни (курение, плохое питание, отсутствие физических нагрузок) выше, чем у женщин с ожирением [9]. Исследования R. Azziz et al. позволили сделать предположения о возможной взаимосвязи между частотой развития СПКЯ и этнической принадлежностью женщин. Так, по данным метаанализа, среди афро-американок и европеоидов распространенность СПКЯ составила соответственно 8,0 и 4,8 % от всей женской популяции США [10], у представительниц испанской (Мехико) и мексикано-американской расы (Лос-Анджелес) – соответственно 6,5 и 12,8 % [11]. По данным исследования Diamanti – E. Kandarakis et al., СПКЯ встречается у 6,8 % женщин Греции [12].

В основе патогенеза СПКЯ лежат такие подтвержденные патофизиологические механизмы, как изменения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, нарушение синтеза андрогенов и развитие инсулинорезистентности (ИР) [13].

По одной из теорий главной причиной развития СПКЯ является гипоталамо-гипофизарная дисфункция, а именно нарушение секреции гипоталамусом гонадотропина с последующим повышением содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нормальной и/или низкой продукцией фолликулостимулирующего гормона [14]. Ключевую роль на этом фоне играет уровень андрогенов, который также может возрастать в результате аномалий кортикального стереоидогенеза, вызванного стимуляцией адренокортикотропного гормона [15]. Увеличение концентрации андрогенов (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерона сульфат), в свою очередь, приводит к преждевременной атрезии фолликулов яичников, формированию множественных кист и развитию ановуляции с постоянным высоким уровнем эстрогенов, возникающим в результате превращения андрогенов в эстрогены и связанным с возрастанием риска карциномы эндометрия [16, 17].

Ввиду изменения гормонального зеркала процесс оогенеза при СПКЯ отличается от образования яйцеклеток у здоровых женщин. У пациенток с СПКЯ индивидуальная активация примордиальной стадии фолликулогенеза не зависит от гонадотропинов [18, 19]. Показано, что разрушение основных сигнальных путей PI3K и FOXO3 на PTEN-дефицитных мышах приводит к сверхактивации примордиальных фолликулов (рост достигает стадии первичных и вторичных), вследствие чего происходит раннее истощение яичников и преждевременное угасание их функции [20, 21]. В норме стимуляция ЛГ приводит к развитию фолликулов от первичной до вторичной фолликулярной стадии. При СПКЯ активация фолликулогенеза не зависит от гонадотропинов, что приводит к фолликулярному истощению и преждевременному угасанию функции яичников [22].

Описанные отклонения гормональной регуляции функции яичников приводят к нарушению менструального цикла, который устанавливается с достаточно ощутимыми индивидуальными возрастными колебаниями в подростковом периоде. Особенностями диагностики СПКЯ у подростков является наличие клинической и/или биохимической гиперандрогении наравне с прерывистыми или отсутствующими менструальными циклами [23]. СПКЯ сопровождается нарушением менструального цикла независимо от возраста манифеста клинических проявлений и постановки диагноза, что в итоге приводит к проблемам в репродуктивной функции. В 30 % случаев бесплодие связано с ановуляцией, а 90 % случаев ановуляции вызваны СПКЯ [22].

Другим патогенетическим механизмом развития СПКЯ может служить ИР, что обусловливает осложнения заболевания. Так, инсулин является синергистом ЛГ, в результате чего в тека-клетках яичников увеличивается выработка андрогенов [24]. Многие авторы отмечают, что, наряду с изменениями оогенеза, в ответ на стимуляцию ЛГ слой клеток теки продуцирует андрогены, которые впоследствии превращаются в эстрадиол, вместе с тем изменяется и уровень инсулина [24–27]. Для женщины с СПКЯ очень важно выделить эти два фактора (ЛГ и инсулин), так как у 60–80 % пациенток проявляется ИР, способствующая развитию гиперинсулинемии [24]. При избыточной выработке инсулина в яичниках может усиливаться ответ фолликулярного слоя клеток на ЛГ, при этом уровень андрогенов там возрастает, а гиперпродукция ЛГ, со своей стороны, вызывает раннее созревание гранулезных клеток, что может привести к истощению и преждевременному угасанию функции яичников, провоци-

ровать неконтролируемое деление этих клеток и канцерогенез [27, 28].

С учетом основных патогенетических факторов развития СПКЯ можно выделить следующие возможные осложнения заболевания.

1. Метаболический синдром — симптомокомплекс, который сочетает в себе ожирение с двумя или более критериями: повышение уровня глюкозы крови ≥ 5,6 ммоль/л или наличие сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа); увеличение артериального давления (≥ 130/85 мм рт. ст.) или наличие гипертонии в анамнезе; повышение содержания триглицеридов крови ≥ 1,70 ммоль/л; концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови <1,3 ммоль/л или лечение препаратами для нормализации уровня липидов крови. Распространенность метаболического синдрома во всей популяции составляет 14–24 %, однако среди женщин с СПКЯ он встречается более чем в 43 % случаев [29].

2. Нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД 2 типа наблюдается у 40 % больных от общей популяции в возрасте старше 40 лет. Так, 50 % больных с нарушением толерантности к глюкозе заболевают СД 2 типа в течение первых шести лет после выявления толерантности к глюкозе. По данным метаанализа R.S. Legro et al., риск нарушения углеводного обмена и СД 2 типа при СПКЯ в 2,5–4,1 раза больше риска, рассчитанного в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), и даже при нормальной величине ИМТ женщины с СПКЯ имеет повышенный риск нарушений углеводного обмена [30].

3. Гестационный СД среди женщин с СПКЯ встречается чаще в 5–10 раз [31].

4. Артериальная гипертензия.

5. Синдром обструктивного апноэ сна — спадание дыхательных путей с остановкой или резким ослаблением дыхания во сне. Клиническими проявлениями является храп, дневная сонливость, усталость, расстройства настроения.

6. Заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда). В исследовании P.C. de Groot et al., выполненном на пяти возрастных группах, показано, что у женщин с СПКЯ риск ишемической болезни сердца или острого нарушения мозгового кровообращения составляет около 95 % [32]. В то же время в исследовании R.S. Legro et al., проведенном среди женщин с СПКЯ в Великобритании, не отмечено высокого роста сердечно-сосудистой заболеваемости [30].

7. Гиперплазия эндометрия. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск развития рака эндометрия (в 2–6 раз), который часто диагностируется перед менопаузой [32].

Таким образом, частота развития осложнений (нарушения углеводного обмена, ожирение) у больных с СПКЯ очень высока. Метаболические нарушения у пациенток с СПКЯ повышают риск осложнения беременности и с возрастом могут приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [29–32].

Основные принципы лечения СПКЯ

Согласно рекомендациям ВОЗ [33], которые совпадают с рекомендациями в РФ и в других европейских странах, терапия СПКЯ включает консервативное и хирургическое лечение.

При нарушении менструального цикла, акне и гирсутизме первой линией консервативного лечения рекомендуется проводить монотерапию КОК (препараты, содержащие эстроген (этинилэстрадиол, ЭЭ) и прогестерон). При наличии противопоказаний или непереносимости КОК у женщин с СПКЯ и нарушениями менструального цикла в качестве терапии второй линии рекомендовано применение метформина [33]. Для лечения гирсутизма рекомендуется применение КОК с низкой дозой эстрогенов, содержащих либо природный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным эффектом. В случае отсутствия эффекта монотерапии или при наличии умеренного и выраженного гирсутизма следует использовать КОК в комбинации с антиандрогенами (дроспиренон, ципротерона ацетат и дезогестерол) [33, 34]. Для снижения массы тела у пациенток с СПКЯ рекомендуется использовать диетотерапию, физические нагрузки, изменение рациона питания с целью модификации образа жизни [35]; на стадиях разработки находятся такие препараты, как лираглутид, тирзепатид и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) / глюкагона [36].

При неэффективности консервативного лечения СПКЯ и проблемах наступления беременности назначается хирургическое лечение, которое на сегодняшний день включает в себя следующие лапароскопические операции: электрокаутеризация, лазерный дриллинг, множественная биопсия яичников. Данное оперативное вмешательство является более безопасным и реже приводит к развитию спаечного процесса [35]. Для коррекции ожирения при неэффективности фармакологической терапии проводится бариатрическое хирургическое лечение, которое в значительной степени приводит к снижению массы тела пациенток СПКЯ и снижает риск развития осложнений, связанных с этой патологией [36].

Особенности терапии СПКЯ отдельными фармакологическими группами препаратов

На протяжении нескольких десятилетий КОК были препаратами первой линии терапии СПКЯ

для восстановления и нормализации менструального цикла, а также снижения уровня андрогенов и уменьшения риска развития гирсутизма и акне [35]; доказано, что КОК снижают риск развития рака эндометрия [36]. Однако многочисленные нежелательные эффекты КОК способствуют отказу пациенток от длительного их применения. Для предотвращения развития серьезных побочных эффектов КОК должны соответствовать следующим характеристикам: доза эстрогенов должна составлять не более 35 мкг, исключение составляют некоторые формы гирсутизма; отсутствие отрицательного влияния на жировой и углеводный обмен, массу тела и либидо пациентки; соответствие установленному комплаенсу с учетом формы выпуска препаратов; возможность восстановления и регулирования менструального цикла, снижение уровня андрогенов до физиологической нормы; отсутствие влияния на гидратацию кожи (целесообразно уделить этому внимание при лечении акне, при использовании топических препаратов, что обусловлено снижением их эффективности при сухой коже, так как вода является естественным растворителем); безопасность длительного применения КОК, особенно в отношении развития тромботических рисков.

Для снижения риска тромбоэмболии следует использовать самые низкие дозы эстрогена (20–30 мкг ЭЭ) или использовать природный эстрадиол [37, 38]. В состав большинства препаратов группы КОК входит комбинация эстрогена (ЭЭ) и прогестерона. Основная функция эстрогена заключается в повышении уровня глобулин-связывающего полового гормона (ГСПГ) и уменьшении секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона, что приводит к подавлению уровня свободного тироксина и выработки андрогенов яичниками [39]. В свою очередь, если говорить о прогестероне, то он имеет ряд отличий в механизме действия, препарат значительно снижает содержание ГСПГ, в связи с чем рекомендуется использовать прогестагены с низкой андрогенной активностью в составе КОК [40]. Наиболее часто в состав КОК входит один из перечисленных прогестагенов: этодроспиренон, ципротерона ацетат или дезогестрел [40, 41].

Данные недавних метаанализов M. Amiri et al., представленные в табл. 2, дают возможность рационального выбора КОК при лечении СПКЯ [40]. Выбор препаратов должен зависеть в первую очередь от наиболее выраженных клинических проявлений СПКЯ у женщины (гирсутизм, алопеция, сопутствующие ожирение и/или ИР), кроме того, следует руководствоваться объективными показателями лабораторных исследований (уровень половых гормонов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и другие).

Следует учитывать недостатки при приеме КОК ввиду склонности женщин с СПКЯ к повышенному риску развития метаболических нарушений, таких как ИР, гипергликемия, СД 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе [41]. Кроме того, использование КОК может вызывать кардиометаболические нарушения среди всей популяции женщин, включая здоровых женщин и женщин с диагнозом СПКЯ. Данный эффект может проявляться жизнеугрожающими тромбозами, изменениями уровня артериального давления и ИР. В связи с этим пациентки с СПКЯ будут иметь наивысший риск негативного кардиотроп-

Таблица 2. *Особенности применения отдельных препаратов при СПКЯ*

Table 2. *Features of the use of individual drugs in polycystic ovarian syndrome*

Препарат	Особенности
КОК, содержащие ципротерона ацетат	Более эффективны в подавлении гонадотропинов. Доказано, что при их применении происходит выраженное снижение уровня андрогенов. Рекомендуются при тяжелом гирсутизме, андрогенозависимой алопеции [40]
КОК, содержащие дроспиренон	Имеют фармакологический статус, близкий к естественному статусу гормона прогестерона за счет отсутствия эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Обладают более сильным эффектом в отношении андроген-связанного гирсутизма. Применяются в составе фиксированной комбинации с ЭЭ для пероральной контрацепции [41]
КОК, содержащие дезогестрел	Снижают уровень эстрадиола до значений, характерных для ранней фолликулярной фазы. Не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный обмен и показатели гемостаза [40]
Метформин	Рекомендуется принимать взрослым женщинам с СПКЯ с избыточной массой тела или ожирением, а также подросткам и худым женщинам с СПКЯ с сопутствующей ИР для контроля веса и лабораторных показателей метаболических нарушений
Орлистат и агонисты рецептора GLP-1	Рекомендовано к применению женщинам с СПКЯ с ожирением и с ИР для снижения массы тела, контроля уровня ЛПНП, холестерина

ного действия пероральных контрацептивов [42]. Несмотря на высокие риски, прогестины третьего поколения и антиандрогенные препараты являются препаратами выбора для лечения гирсутизма, алопеции и акне. Вследствие этого сочетание антиандрогенов с КОК с учетом их потенциальной гепатотоксичности и других побочных эффектов следует рассматривать в качестве консервативного лечения СПКЯ только при необходимости лечения андрогенной алопеции и/или гирсутизма либо после 6 месяцев неэффективного лечения другими КОК и/или диетотерапии [41, 42].

Одним из распространенных КОК, использующихся при гиперандрогенных состояниях, в том числе СПКЯ, является комбинация, содержащая 30 мкг ЭЭ и 2 мг хлормадинона ацетата (ХА), которая соответствует критериям безопасности КОК. ХА представляет собой прогестин, производное натурального прогестерона, – единственный препарат данной группы, обладающий антиандрогенным эффектом с отсутствием вероятности к кумуляции и прогнозируемым эффектом при длительном применении. Доказано, что именно кумуляция является одной из главных причин развития рисков непрогнозируемых эффектов, которые отличаются у разных по структуре прогестинов. Так, например, для ципротерона ацетата коэффициент кумуляции равен 2–2,5, а для дроспиренона характерна более низкая биодоступность при высокой способности к кумуляции [43]. Было установлено, что при приеме сочетания ЭЭ и ХА отмечается минимальный риск развития тромбоэмболических осложнений среди других КОК, даже в группе риска, к которой относятся пациентки с СПКЯ [44, 45]. У женщин с данным диагнозом, принимающих комбинацию ЭЭ и ХА, выявлено достоверное снижение концентрации свободного тестостерона до физиологического уровня, что имеет большое значение при оценке эффективности фармакотерапии [46, 47]. На фоне влияния различных прогестинов на гормональный фон и уровень безопасности применения представляют интерес возможные изменения углеводного обмена и массы жировой ткани (табл. 3) [46, 47].

Еще одним достоинством комбинации ЭЭ и ХА является то, что она не обладает антиминералокортикоидным эффектом и поэтому не уменьшает гидратацию кожи. Это особенно важно при применении топических препаратов для лечения акне. Препарат воздействует на роговой слой эпидермиса, повышая его гидратацию и тем самым сокращая трансэпидермальную потерю влаги [47].

Пероральные сахароснижающие средства

С учетом изменений углеводного обмена у пациенток с СПКЯ предложено применение метформина одновременно с КОК. При необходимости можно использовать комбинированную терапию антиандрогенами и метформином. Данное сочетание продолжает изучаться, но по результатам исследований D. Cibula et al. выявлены положительные эффекты – снижение уровня андрогенов и увеличение ГСПГ по сравнению с применением монотерапии только пероральными контрацептивами [48]. В недавних исследованиях S. Franks et al. установлено, что такое комбинированное лечение способствует снижению ИР и жесткости аорты у пациенток с СПКЯ [49].

Метформин, предложенный в комбинации с КОК, является препаратом класса бигуанидов, который на протяжении многих десятилетий применяется для лечения СД 2 типа. Сочетание метформина с диетотерапией и физическими нагрузками способствует поддержанию оптимального уровня глюкозы в крови пациентов, контролируя таким образом глюконеогенез в печени. Доказано, что при лечении СПКЯ метформин помогает регулировать гиперинсулинемию, снижать уровень андрогенов и контролировать менструальный цикл женщин с данной патологией [50]. Препарат способствует подавлению метаболических проявлений СПКЯ: предотвращает развитие СД 2 типа и ИР, что снижает риск развития ожирения и рака эндометрия [51]. Механизм действия метформина заключается в индукции 5’-АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK). Многие мишени AMPK, такие как сиртуины, белок p53 и факторы транскрипции семейства FOXO [52], яв-

***Таблица 3.** Влияние прогестинов на углеводный обмен и вес тела [49, 50]*

***Table 3.** The effect of progestins on carbohydrate metabolism and body weight [49, 50]*

Прогестин	ИР	Толерантность к глюкозе	Масса жировой ткани
ЭЭ + ХА	Не влияет	Не влияет	1 визит: 14,2 ± 1,0 кг 2 визит: 13,5 ± 1,0 кг 3 визит: 12,7 ± 1,0 кг
Ципротерона ацетат	Повышает	Не влияет	1 визит: 14,2 ± 1,0 кг 2 визит: 13,9 ± 1,0 кг 3 визит: 13,0 ± 1,0 кг
Дроспиренон	Не влияет	Не влияет	

ляются так называемыми факторами долголетия, которые не только повышают стрессоустойчивость и увеличивают продолжительность жизни, но и обладают способностью подавлять воспалительные реакции [53].

Повышенный интерес к метформину при подборе эффективной фармакотерапии СПКЯ послужил причиной исследования K. Unlühizarci et al., изучивших группу пациенток (n = 39), которые на протяжении 12 недель получали препарат в дозе 500 мг 3 раза в день [52]. Оценка результатов терапии осуществлялась на основе определения уровня инсулина, тестостерона, гонадотропинов, секс-стероидсвязывающего глобулина. Отдельное внимание было уделено клиническим признакам СПКЯ, таким как проявления акне (угревая сыпь), гирсутизм, продолжительность и регулярность менструального цикла [53, 54]. В результате 12-недельного применения метформина наблюдалось значительное снижение содержания инсулина натощак и концентрации общего тестостерона, повышение уровня секс-стероидсвязывающего глобулина, которое привело к уменьшению содержания свободного тестостерона по сравнению с контролем. Под влиянием препарата отмечены прогрессирующее снижение ИМТ, соотношения окружности талии и окружности бедер, уменьшение проявлений гирсутизма, акне и нормализация менструального цикла [55]. Однако до конца точный механизм положительного действия препарата на функцию яичников остается не ясным. Интересны другие находки в профиле эффективности препарата. Так, наблюдения за женщинами с СД 2 типа, принимающими метформин, показали низкую частоту возникновения онкологических заболеваний [56]. В отличие от химиотерапии, уничтожающей раковые клетки непосредственно токсическим способом, метформин влияет на процессы канцерогенеза через энергетический обмен в атипичных клетках, в то же время способствуя снижению уровня гормонов, стимулирующих рост гормоночувствительных раковых клеток, особенно у больных с сопутствующим СД [57].

В настоящее время продолжается поиск препаратов, оказывающих эффект на углеводный и жировой обмен, которые можно применить при СПКЯ. Интересно, что, по результатам метаанализа A.M. Clark et al., орлистат (препарат для лечения ожирения, уменьшающий всасывание жиров из кишечника, а также снижающий уровень ЛПНП и холестерина) оказывает более выраженное действие на метаболические процессы, чем метформин, способствуя более быстрому снижению массы тела [55]. Однако применение орлистата в рекомендованной инструкцией по медицинскому применению дозе (120 мг 3 раза в день во время еды) может сопровождаться развитием нежелательных реакций в виде жирного стула, диареи, боли в животе и метеоризма [55]. Прием препарата может вызвать также дефицит жирорастворимых витаминов [56]. Таким образом, несмотря на то что препарат помогает достичь желаемых эффектов в лечении ожирения, его эффективность в контроле метаболических аспектов при СПКЯ является спорным ввиду риска высокой частоты побочных эффектов [57, 58].

К сожалению, ожирение, сопряженное с СКПЯ, не всегда поддается успешной фармакотерапии, в таких случаях одним из методов лечения может являться бариатрическое хирургическое вмешательство [59].

Поскольку снижение массы тела является основным модифицируемым фактором риска развития СПКЯ, продолжают разрабатываться терапевтические подходы у женщин с избыточным весом или ожирением при СПКЯ. Одним из таких направлений является использование агониста рецептора GLP-1 – лираглутида, который способствует стойкой потере веса, а также уменьшению абдоминального жира у людей с ожирением, преддиабетом и СД 2 типа. Показано, что терапия лираглутидом способствует значительному снижению массы тела, ИМТ и окружности талии у женщин с избыточным весом и ожирением, страдающих СПКЯ. Назначение лираглутида приводит к сдвигам гормонального зеркала, а именно снижению уровня свободного тестостерона и ГСПГ. Значимые метаболические и гормональные улучшения также зарегистрированы на фоне применения комбинации лираглутида с метформином [60].

Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии патофизиологической связи между ожирением, кинетическими изменениями содержания GLP-1 и патогенезом СПКЯ. Основываясь на положительных результатах у пациентов, страдающих ожирением, с СД или без него, применение агонистов рецептора GLP-1 самостоятельно или в комбинации с метформином было исследовано у женщин с ожирением и СПКЯ; показаны значительная потеря веса и снижение уровня тестостерона со смешанными результатами относительно улучшения показателей ИР, таких как концентрация инсулина, глюкозы и индекс HOMA-IR (расчетное значение ИР), а также признаков нормализации менструального цикла [61]. Однако небольшое число участников, короткая продолжительность исследования и низкая суточная доза лираглутида являются одними из основных факторов, ограничивающих клиническое применение результатов этих иссле-

дований. Крайне важно ожидать дополнительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований монотерапии или комбинированной терапии лираглутидом с длительным постинтервенционным мониторингом [62].

Перспективным в лечении СПКЯ могут являться также твинкретины – двойные агонисты рецепторов GLP-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP). Один из твинкретинов тирзепатид (LY3298176) – пептид, модифицированный жирными кислотами – у больных СД 2 типа значительно эффективнее способствовал снижению уровня глюкозы в крови натощак и массы тела, чем дулаглутид, селективный агонистрецептора GLP-1 [63]. В недавнем исследовании фазы IIa сравнивали эффективность и безопасность применения нового продукта двойного действия (NNC0090-2746) у пациентов с СД 2 типа. Обследованным ежедневно подкожно с титрованием в течение двух недель назначали 1,8 мг NNC0090-2746 или лираглутида. Установлено, что NNC0090-2746 более выраженно улучшал гликемический контроль (уменьшал содержание гликированного гемоглобина HbA_{1c}) и снижал массу тела по сравнению с лираглутидом [62]. Можно предположить, что новые препараты являются эффективными методами лечения СД 2 типа и контроля веса при СПКЯ [64].

В качестве терапевтических вариантов лечения диабета и ожирения недавно разработаны коагонисты рецепторов GLP-1 и глюкагона с повышенной метаболической эффективностью, в исследованиях на животных, в том числе приматах, они показали способность регулировать гликемический контроль, потерю веса и снижать содержание жира в печени [65]. Новый двойной агонист рецепторов GLP-1 и глюкагона при моделировании ожирения у мышей приводил к нормализации толерантности к глюкозе, снижению массы тела и уменьшению метаболических нарушений. Предполагается, что препараты данной группы могут быть полезны для пациентов с диабетом и, возможно, женщин с СПКЯ [66].

Успех в разработке двойных агонистов рецепторов GLP-1 и GIP, GLP-1 и глюкагона позволил начать испытание единой комбинации агонистов. В экспериментах на животных тройной агонист рецепторов GLP-1, GIP и глюкагона более эффективно снижал массу тела, чем лираглутид. Более того, на его фоне было отмечено уменьшение уровня глюкозы и холестерина в плазме крови [67]. При применении другого тройного агониста HM15211 отмечено наиболее прогрессивное снижение веса, а также улучшение липидного обмена в печени по сравнению с лираглутидом [68]. Данные препараты в перспективе могут быть использованы в терапии при СПКЯ для устранения риска развития метаболических нарушений, если их эффективность будет доказана в клинических исследованиях [69].

Целесообразно обратить внимание на имеглемин – препарат нового класса сахароснижающих средств, разработанный для лечения СД 2 типа. Механизм действия имеглимина изучен недостаточно, но в экспериментальных исследованиях установлено, что основные его эффекты заключаются в блокировании окислительного фосфорилирования, которое является важным этапом глюконеогенеза в печени [70]. Показано, что имеглемин может повышать чувствительность к инсулину посредством нескольких молекулярных путей, включая передачу сигнала инсулина через активацию киназы Akt-1 [71]. Препарат может также положительно воздействовать на гомеостаз глюкозы за счет улучшения функции β-клеток, подавления глюконеогенеза, снижения ИР, стабилизации функции митохондрий и ингибирования активных форм кислорода. Особенности механизмов действия имеглемина дают новые возможности в лечении СД 2 типа, в том числе в комбинации с другими противодиабетическими методами лечения. Потенциал применения препарата у пациентов с СПКЯ требует дальнейшего изучения [71].

Следует отметить, что все перечисленные выше лекарственные средства противопоказаны при беременности и кормлении грудью из-за их тератогенного действия, что указано в инструкциях по их медицинскому применению. При ведении пациенток в подростковом возрасте следует учитывать, что агонисты рецептора GLP-1, а также более новые препараты данного фармакологического направления не имеют доказательства безопасности для применения у подростков с СПКЯ [72]. Препаратом выбора в этом случае будет являться представитель группы бигуанидов – метформин, разрешенный к применению во время беременности, так как не увеличивает риск врожденных аномалий развития плода [73].

Таким образом, следует подчеркнуть эффективность и безопасность метформина в лечении метаболических проявлений при СПКЯ. Важно понимать, что ни один препарат не может покрыть весь спектр метаболических нарушений у женщин с диагнозом СПКЯ, а оперативное вмешательство имеет свои риски и осложнения. Более эффективная терапия отмечается при комбинации изменения образа жизни и применения метформина, агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов SGLT-2, бариатрической хирургии, чем при выборе монотерапии. Ингибиторы SGLT-2 и агонистов рецептора GLP-1 являются много-

обещающими терапевтическими агентами со значительными перспективами в улучшении метаболических нарушений у женщин с СПКЯ и нуждаются в дальнейших исследованиях в этом направлении [72].

Заключение

Расширение возможности выбора фармакотерапии благодаря поиску новых более эффективных и безопасных лекарственных средств и сочетание ее с другими методами лечения делает контроль над СПКЯ более эффективным. Выбор метода лечения и сочетания различных воздействий на организм пациентки на различных этапах ее жизни должен быть индивидуальным и учитывать возможные перспективы и риски, что улучшит долгосрочные терапевтические результаты и качество жизни женщин, страдающих СПКЯ, так как приведет к коррекции нарушений в репродуктивной сфере и снизит вероятность осложнений.

Список литературы / References

1. Andrade V.H., Mata A.M., Borges R.S., Costa-Silva D.R., Martins L.M., Ferreira P.M., Cunha-Nunes L.C., Silva B.B. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras (1992)*. 2016;62(9):867–871. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.867

2. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H.F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(7):2434–2438. doi: 10.1210/jcem.85.7.6682

3. Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod. Open*. 2012;27(10): 3067–3073. doi: 10.1093/humrep/des232

4. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr. Rev.* 2016;37(5):467–520. doi: 10.1210/er.2015-1104

5. Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685–697 doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2

6. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(12):4565–4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350

7. Bednarska S., Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017;26(2):359–367. doi: 10.17219/acem/59380

8. Demissie M., Lazic M., Foecking E.M., Aird F., Dunaif A., Levine J.E. Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female rats. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 2008;95(2):262–268. doi: 10.1152/ajpendo.90208.2008

9. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev*. 2015;36(5):487–525. doi: /10.1210/er.2015-1018

10. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89(6):2745–2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046

11. Moran C., Tena G., Moran S., Ruiz P., Reyna R., Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;69(4):274–280. doi: 10.1159/000277640

12. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T., Filandra F.A., Tsianateli T.C., Spina G.G., Zapanti E.D., Bartzis M.I. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(11):4006–4011. doi: 10.1210/jcem.84.11.6148

13. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):981–1030. doi: 10.1210/er.2011-1034

14. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endoc. Rev.* 1997;18(6):774–800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318

15. da Silva B.B., Lopes-Costa P.V., Rosal M.A., Pires C.G., dos Santos L.G., Gontijo J.A., Alencar A.P., de Jesus Simões M. Morphological and morphometric analysis of the adrenal cortex of androgenized female rats. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2007;64(1):44–48. doi: 10.1159/000098956

16. Peters H., Byskov A.G., Himelstein-Braw R., Faber M. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. *J. Reprod. Fertil*. 1975;45(3):559–566. doi: 10.1530/jrf.0.0450559

17. Fortune J.E., Cushman R.A., Wahl C.M., Kito S. The primordial to primary follicle transition. *Mol. Cell Endocrinol.* 2000;163(1-2):53–60. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00240-3

18. John G.B., Gallardo T.D., Shirley L.J., Castrillon D.H. Foxo3 is a PI3K-dependent molecular switch controlling the initiation of oocyte growth. *Dev. Biol.* 2008;321(1):197–204. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.06.017

19. Reddy P., Liu L., Adhikari D., Jagarlamudi K., Rajareddy S., Shen Y., Du C., Tang W., Hämäläinen T., Peng S.L., Lan Z.J., Cooney A.J., Huhtanie-

mi I., Liu K. Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. *Science*. 2008;319(5863):611–613. doi: 10.1126/science.1152257

20. Dumesic D.A., Richards J.S. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2013;100(1):23–38. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.01

21. Khashchenko E., Uvarova E., Vysokikh M., Ivanets T., Krechetova L., Tarasova N., Sukhanova I., Mamedova F., Borovikov P., Balashov I., Sukhikh G. The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1831. doi: 10.3390/jcm9061831

22. Balen A.H., Rutherford A.J. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2007;335(7621):663–666. doi: 10.1136/bmj.39335.462303.80

23. Moutos D., Smith S., Zacur H. The effect of monophasic combinations of ethinyl estradiol and norethindrone on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin: a randomized trial. *Contraception*. 1995;52(2):105–109. doi: 10.1016/s0010-7824(95)00137-9

24. Willis D.S., Watson H., Mason H.D., Galea R., Brincat M., Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(11):3984–3991. doi: 10.1210/jcem.83.11.5232

25. Magoffin D.A. Ovarian theca cell. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005;37(7):1344–1349. doi: 10.1016/j.biocel.2005.01.016

26. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr. Rev.* 2009;30(6):624–712. doi: 10.1210/er.2009-0012

27. Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W., Daniels G., Kistner R.W., Ryan K.J. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;62(5):904–910. doi: /10.1210/jcem-62-5-904

28. Conway G.S., Jacobs H.S., Holly J.M., Wass J.A. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1990;33(5):593–603. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03897

29. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(4):427–436. doi: 10.1001/archinte.163.4.427

30. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(1):165–169. doi: 10.1210/jcem.84.1.5393

31. Mani H., Levy M.J., Davies M.J., Morris D.H., Gray L.J., Bankart J., Blackledge H., Khunti K., Howlett T.A. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013;373(22):2117–2128. doi: 10.1111/cen.12068

32. de Groot P.C., Dekkers O.M., Romijn J.A., Dieben S.W., Helmerhorst F.M. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(4):495–500. doi: 10.1093/humupd/dmr001

33. Синдром поликистоза яичников. Клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr258_sindrom_polikistoza_yaichnikov.pdf

Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines. 2016. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr258_sindrom_polikistoza_yaichnikov.pdf [In Russian].

34. Tay C.T., Joham A.E., Hiam D.S., Gadalla M.A., Pundir J., Thangaratinam S., Teede H.J., Moran L.J. Pharmacological and surgical treatment of non-reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2018;89(5):35–553. doi: 10.1111/cen.1375

35. Menshawy A., Ismail A., Abdel-Maboud M., El-Din A.A., Elgebaly A., Gadelkarim M., Bahbah E.I., Abdelghany M.F., Samy A., Abbas A.M. Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019;48(9):763–770. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.025

36. Schlesselman J.J. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum. Reprod.* 1997;12(9):1851–1863. doi: 10.1093/humrep/12.9.1851

37. Manson J.E., Rimm E.B., Colditz G.A., Willett W.C., Nathan D.M., Arky R.A., Rosner B., Hennekens C.H., Speizer F.E., Stampfer M.J. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Epidemiol.* 1992;2(5):665–673 doi: 10.1016/1047-2797(92)90011-e

38. Rabe T., Luxembourg B., Ludwig M., Dinger J., Bauersachs R., Rott H., Mueck A.O., Albring C. Contraception and thrombophilia – a statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of German Gynaecologists. *J. Reproduktions Med. Endokrinol.* 2011;8(1):126–167. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.52-56

39. Hickson S.S., Miles K.L., McDonnell B.J., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B., McEniery C.M.,

ENIGMA Study Investigators. Use of the oral contraceptive pill is associated with increased large artery stiffness in young women: the ENIGMA study. *J. Hypertens*. 2011;29(6):1155–1159. doi: 10.1097/HJH.0b013e328346a5af

40. Amiri M., Ramezani-Tehrani F., Nahidi F., Kabir A., Azizi F. Comparing the effects of combined oral contraceptives containing progestins with low androgenic and antiandrogenic activities on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *JMIR Res. Protoc.* 2018;7(4):e113. doi: 10.2196/resprot.9024

41. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet. Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):995–1007. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02725-4

42. Talbott E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Detre K., Weimer K., Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995;15(7):821–826. doi: 10.1161/01.atv.15.7.821

43. Watanabe R.M., Azen C.G., Roy S., Perlman J.A., Bergman R.N. Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79(5):1277–1283. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962320

44. Plewig G., Cunliffe W.J., Binder N., Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*. 2009;80(1):25–33. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.016

45. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H.J., GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7650): 924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347

46. Jung-Hoffmann C., Kuhl H. Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and free testosterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(53):199–203. doi: 10.1016/0002-9378(87)90238-9

47. Winkler U.H., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception*. 2009;79(1):15–23. doi: 10.1016/j.contraception.2008.08.011

48. Cibula D., Fanta M., Vrbikova J., Stanicka S., Dvorakova K., Hill M., Skrha J., Zivny J., Skrenkova J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum. Reprod.* 2005;20(1):180–184. doi: 10.1093/humrep/deh588

49. Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011;74(2):148–151. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03934.x

50. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T., Sosa F., Glueck C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647–654. doi: 10.1016/0026-0495(94)90209-7

51. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10269–10273. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1500

52. Unlühizarci K., Keleştimur F., Bayram F., Sahin Y., Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1999;51(2):231–236. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00786

53. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(7):2057–2062. doi: 10.1210/jcem.80.7.7608255

54. Crosignani P.G., Colombo M., Vegetti W., Somigliana E., Gessati A., Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum. Reprod.* 2003;18(9):1928–1932. doi: 10.1093/humrep/deg367

55. Clark A.M., Ledger W., Galletly C., Tomlinson L., Blaney F., Wang X., Norman R.J. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* 1995;10(10):2705–2712. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135772

56. Wang A., Mo T., Li Q., Shen C., Liu M. The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Endocrine*. 2019;64(2):220–232. doi: 10.1007/s12020-019-01860-w

57. Kujawska-Luczak M., Szulinska M., Skrypnik D., Musialik K., Swora-Cwynar E., Kregielska-Narozna M., Markuszewski L., Grzymislawska M., Bogdanski P. The influence of orlistat, metformin and diet on serum levels of insulin-like growth factor-1 in obeses women with and without insulin resistance. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018;69(5):738–745. doi: 10.26402/jpp.2018.5.08

58. McDuffie J.R., Calis K.A., Booth S.L., Uwaifo G.I., Yanovski J.A. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):814–822. doi: 10.1592/phco.22.11.814.33627

59. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F., Sancho J., San Millán J.L. The poly-

cystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90(12):6364–6369. doi: 10.1210/jc.2005-1490

60. Cena H., Chiovato L., Nappi R.E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(8):2695–2709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285

61. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B., Cui X., Briere D.A., Cabrera O., Roell W.C., Kuchibhotla U., Moyers J.S., Benson C.T., Gimeno R.E., D'Alessio D.A., Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* 2018;(18):3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009

62. Frias J.P., Bastyr E.J., Vignati L., Tschöp M.H., Schmitt C., Owen K., Christensen R.H., DiMarchi R.D. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2017;26(2):343–352. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.011

63. Henderson S.J., Konkar A., Hornigold D.C., Trevaskis J.L., Jackson R., Fritsch Fredin M., Jansson-Löfmark R., Naylor J., Rossi A., Bednarek M.A., Bhagroo N., Salari H., Will S., Oldham S., Hansen G., Feigh M., Klein T., Grimsby J., Maguire S., Jermutus L., Rondinone C.M., Coghlan M.P. Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(12):1176–1190. doi: 10.1111/dom.12735

64. Zhou J., Cai X., Huang X., Dai Y., Sun L., Zhang B., Yang B., Lin H., Huang W., Qian H. A novel glucagon-like peptide-1/glucagon receptor dual agonist exhibits weight-lowering and diabetes-protective effects. *Eur. J. Med. Chem.* 2017;138:1158–1169. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.046

65. Müller T.D., Finan B., Clemmensen C., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. The new biology and pharmacology of glucagon. *Physiol. Rev.* 2017;97(2):721–766. doi: 10.1152/physrev.00025.2016

66. Garthe I., Raastad T., Refsnes P.E., Koivisto A., Sundgot-Borgen J. Effect of two different weight-loss rates on body composition and strength and power-related performance in elite athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2011;21(2):97–104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97

67. Vuylsteke V., Chastain L.M., Maggu G.A., Brown C. Imeglimin: a potential new multi-target drug for type 2 diabetes. *Drugs RD.* 2015;15(3):227–232. doi: 10.1007/s40268-015-0099-3

68. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Molecular mechanisms by which imeglimin improves glucose homeostasis. *J. Diabetes Res.* 2020;(2):1–5. doi: 10.1155/2020/8768954

69. Paoli A., Mancin L., Giacona M.C., Bianco A., Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):104. doi: 10.1186/s12967-020-02277-0

70. Jensterle M., Kravos N.A., Ferjan S., Goricar K., Dolzan V., Janez A. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr. Connect.* 2020;9(1):44–54. doi: 10.1530/EC-19-0449

71. Hallakou-Bozec S., Vial G., Kergoat M., Fouqueray P., Bolze S., Borel A.L., Fontaine E., Moller D.E. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23(3):664–673. doi: 10.1111/dom.14277

72. Papaetis G.S., Filippou P.K., Constantinidou K.G., Stylianou C.S. Liraglutide: New perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Clin. Drug Investig.* 2020;40(8):695–713. doi: 10.1007/s40261-020-00942-2

73. Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 2042018820938305. doi: 10.1177/2042018820938305

Сведения об авторах:

Асие Наримановна Усеинова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0725-5455, e-mail: mametova.as@mail.ru
Елена Александровна Егорова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0003-4012-2523, e-mail: egorovapharm@mail.ru
Екатерина Александровна Елишева, ORCID: 0000-0002-4731-0263, e-mail: xxkatexx901@gmail.com
Асан Марленович Бейтуллаев, ORCID: 0000-0002-8059-7075, e-mail: asan25.2001@gmail.com
Ксения Николаевна Корянова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0003-1571-9301, e-mail: kskor-16@mail.ru

Information about the authors:

Asie N. Useinova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0725-5455, e-mail: mametova.as@mail.ru
Elena A. Egorova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-4012-2523, e-mail: egorovapharm@mail.ru
Ekaterina A. Yelisheva, ORCID: 0000-0002-4731-0263, e-mail: xxkatexx901@gmail.com
Asan M. Beitullaev, ORCID: 0000-0002-8059-7075, e-mail: asan25.2001@gmail.com
Kseniya N. Koryanova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-1571-9301, e-mail: kskor-16@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2021
Принята к публикации 20.10.2021

Received 09.08.202
Accepted 20.10.2021

УДК 616.155.392.8:611-018.74 DOI: 10.18699/SSMJ20210603

Обзор литературы / Review article

Особенности состояния эндотелия при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях

Н.Е. Корсакова

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России
191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Резюме

Тромботические осложнения вносят существенный вклад в тяжесть течения заболевания и смертность при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях (МПН), включая истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный миелофиброз. Сосудистый эндотелий является неотъемлемым компонентом системы гемостаза, нарушение функциональности которого играет важную роль в развитии протромботических состояний. В обзоре приведен анализ имеющихся данных литературы по оценке особенностей эндотелия при Ph-негативных МПН и их выявлению при помощи различных методов. Поиск литературных источников проводили с использованием баз данных PubMed и eLibrary. Анализ результатов исследований с применением различных методов оценки свидетельствует, что для пациентов с Ph-негативными МПН характерны активация, повреждение и, следовательно, дисфункция эндотелия. Ассоциированные с миелопролиферацией нарушения эндотелия отражаются на реализации всех его функций. Эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим звеном развития тромботических осложнений при Ph-негативных МПН.

Ключевые слова: Ph-негативные миелопролиферативные новообразования, тромбоз, гемостаз, эндотелий, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Корсакова Н.Е., e-mail: natalya_kors@mail.ru
Для цитирования: Корсакова Н.Е. Особенности состояния эндотелия при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):30–44. doi: 10.18699/SSMJ20210603

Endothelium state in Ph-negative myeloproliferative neoplasms

N.E. Korsakova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA of Russia
191024, Saint Petersburg, 2nd Sovetskaya str., 16

Abstract

Thrombotic complications contribute significantly in morbidity and mortality of patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) including polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. Vascular endothelium is essential component of hemostatic system, and its functionality failure plays important role in prothrombotic states development. This review comprises analysis of available data on assessment of endothelium state characteristics in Ph-negative MPN and their detection with different methods. The search of literature sources was carried out using PubMed and eLibrary databases. The analysis of research results obtained with the use of different estimation techniques indicates that patients with Ph-negative MPN are characterized by endothelium activation, damage, and, consequently, dysfunction. Endothelium abnormalities associated with myeloproliferation have an effect on all endothelial functions fulfillment. Endothelial dysfunction represents important component of thrombosis pathogenesis in Ph-negative MPN.

Key words: Ph-negative myeloproliferative neoplasms, thrombosis, hemostasis, endothelium, endothelial dysfunction.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Korsakova N.E., e-mail: natalya_kors@mail.ru
Citation: Korsakova N.E. Endothelium state in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):30–44. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210603

Введение

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) – группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация гемопоэтических стволовых клеток миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканных структур костного мозга, приводящая к увеличению количества зрелых клеток одной или нескольких линий дифференцировки. Классические, Ph-негативные, МПН включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ). Для ИП наиболее характерно опухолевое поражение эритропоэза, ЭТ присущи аномальные проявления мегакариоцитопоэза, ПМФ проявляется развитием фиброза костного мозга [1]. Одним из ключевых моментов патогенеза Ph-негативных МПН считается конститутивная активация сигнального пути JAK-STAT, обусловленная наличием мутации *JAK2* V617F, мутаций в 12 экзоне гена *JAK2*, в генах *CALR*, *MPL*, либо другими более редкими мутациями. Тромбозы составляют основную часть осложнений при Ph-негативных МПН, особенно при ИП и ЭТ, внося существенный вклад в тяжесть заболевания и смертность. Клинические данные указывают на ассоциацию мутации *JAK2* V617F с повышенным тромботическим риском у пациентов с ЭТ и ИП [2]. Патогенез тромбоза у пациентов с МПН имеет многофакторный характер и всесторонне исследуется, особенно в отношении ассоциированных с миелопролиферацией гемостатических нарушений [3–5]. Важная роль в развитии протромботических состояний отводится дисфункции эндотелия.

Физиологические особенности эндотелия и предполагаемые механизмы развития эндотелиальной дисфункции при Ph-негативных МПН

Эндотелий – основной компонент гистогематических барьеров, выполняющий разнообразные функции. Вазомоторная функция обеспечивает регуляцию сосудистого тонуса и, соответственно, кровотока за счет продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров. Гемостатическая функция осуществляется благодаря продукции целого ряда факторов, принимающих непосредственное участие в осуществлении гемостаза. Адгезивная функция необходима для регуляции взаимодействия сосудистой стенки с клетками крови, в том числе с лейкоцитами. Ангиогенная функция выполняется посредством модуляции роста гладкомышечных клеток и ремоделирования сосудистого русла. Выделяют также иммунную функцию эндотелия, реализуемую за счет синтеза цитокинов и антигенпрезентирующей роли [6].

В физиологических условиях эндотелий способствует кровотоку, обеспечивая антитромботическую поверхность, которая подавляет адгезию тромбоцитов и активацию коагуляции [4, 5, 7], поддерживая жидкое состояние крови. В ответ на повреждение или воспаление происходит стимуляция и активация эндотелия с повышением экспрессии тромбогенных факторов и поверхностных адгезивных молекул, что увеличивает гемостатический потенциал в месте повреждения. В определенных условиях это можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на ограничение патологического процесса. Однако при нарушении механизмов, контролирующих гемостаз, результатом может быть развитие локального тромбоза или внутрисосудистое свертывание крови [8, 9]. Действие повреждающих факторов различной природы может приводить к структурным изменениям эндотелиальных клеток (ЭК), нарушению их межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий и выполняемых функций, т.е. к эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является ключевым звеном патогенеза широкого круга заболеваний, а в ряде случаев – и начальным этапом развития патологических процессов [6]. Дисфункции эндотелия принадлежит ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, при которых ЭД присутствует на доклинической фазе, предрасполагая в дальнейшем к развитию тромбозов [10].

Различные факторы могут оказывать влияние на функцию эндотелия у пациентов с МПН, нарушая физиологическое состояние эндотелия и превращая его в проадгезивную и прокоагулянтную поверхность. Патологические особенности циркулирующих клеток крови, происходящих в результате клональной пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, включают не только ко-

личественные, но и качественные изменения, которые определяют проявление прокоагулянтного фенотипа, в том числе экспрессию прокоагулянтных и протеолитических факторов, секрецию воспалительных цитокинов и экспрессию молекул адгезии [4, 5]. Повышенное число и активационный статус циркулирующих тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов вызывают активацию свертывания, определяя развитие гиперкоагуляционного состояния у пациентов с МПН даже в отсутствие тромботических проявлений [4, 7].

Воспалительные цитокины, взаимодействие с активированными тромбоцитами и лейкоцитами и реологические нарушения кровотока могут вызывать протромботические изменения в сосудистом эндотелии пациентов с МПН [5], способствуя активации ЭК, а также нарушая целостность их монослоя [4]. Активные формы кислорода и внутриклеточные протеазы, высвобождаемые активированными нейтрофилами, могут индуцировать открепление или лизис ЭК, нарушая функции, вовлеченные в тромборегуляцию [4, 5, 7]. В последнее время появились свидетельства наличия в ЭК драйверных мутаций, ассоциированных с миелоидной неоплазией, таких как *JAK2* V617F, и их вклада в развитие проадгезивного и протромботического фенотипа ЭК [11, 12]. Развитие хронической эндотелиальной дисфункции в свою очередь усиливает состояние приобретенной тромбофилии, ассоциированной с МПН [4]. Определение избыточной активации и дисфункции эндотелия как начального патогенетического звена в развитии тромбозов, в том числе оценка роли клеточных и растворимых биомаркеров активации и повреждения эндотелия, имеет существенное значение для выявления протромботических состояний и предупреждения тромботических осложнений у пациентов с МПН.

Особенности вазомоторной функции эндотелия при Ph-негативных МПН

Оценка вазомоторной функции эндотелия возможна при помощи методов функциональной диагностики, которые включают определение эндотелий-зависимой вазодилатации с использованием различных средств детекции и тем самым позволяют оценить изменения продукции оксида азота (NO) и других вазоактивных веществ [6]. В настоящее время поток-зависимая вазодилатация (flow-mediated dilatation, FMD) посредством ультразвуковых датчиков является наиболее широко используемым функциональным тестом для оценки ЭД [6]. При этом учитывается вазодилататорный ответ плечевой артерии на увеличение напряжения сдвига, вызываемое реактивной гиперемией при повышении внутрисосудистого тока крови. Показано, что неинвазивная оценка ЭД в плечевой артерии при помощи ультразвука не только отражает нагрузку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и соотносится с результатами инвазивного исследования коронарной эндотелиальной функции и с выраженностью и степенью тяжести коронарного атеросклероза. ЭД как в коронарных, так и в периферических артериях коррелирует с прогнозом риска развития артериальной патологии [13].

Первое исследование по оценке FMD у пациентов с МПН было осуществлено T. Neunteufl et al. Авторы продемонстрировали, что эндотелий-зависимая FMD значимо нарушена у пациентов с ИП даже без клинических признаков артериальной патологии. Напротив, эндотелий-независимая индуцируемая нитроглицерином вазодилатация, также оценивавшаяся с помощью ультразвука высокого разрешения в плечевой артерии, сохранялась у пациентов с ИП и была сопоставима со значениями контрольной группы, указывая на определяющий вклад эндотелия в снижение показателей FMD. Данные T. Neunteufl et al. свидетельствовали об ассоциации ИП с нарушением вазомоторной функции эндотелия на доклинической фазе артериальной патологии, что в дальнейшем могло предрасполагать к развитию тромботических осложнений [10].

Значительное снижение FMD у пациентов с ИП отмечалось также G. Lessiani et al. [14]. Существенное нарушение FMD в группе больных МПН, включая ИП, ЭТ и ПМФ, в сравнении с показателями здоровых лиц продемонстрировано в исследовании A. Yildiz et al. Значения FMD отдельных подгрупп МПН были сходны между собой и снижены относительно величин контрольной группы, но уровня статистической значимости достигали только у пациентов с ЭТ, тем самым подтверждая наличие ЭД. При этом наибольшее уменьшение FMD наблюдалось у пациентов с МПН, имевших тромботические осложнения в анамнезе, свидетельствуя о большей выраженности нарушения вазомоторной функции эндотелия. Авторы предполагают, что вазомоторная дисфункция эндотелия вносит вклад в развитие тромбозов и становится более выраженной при наличии тромботических проявлений при МПН [15].

Биохимическая оценка вазомоторной функции эндотелия может быть проведена путем определения концентрации в крови продуцируемых им вазоактивных веществ. Зависимая от эндотелия вазодилатация в основном связана с синтезом в нем NO, эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простациклина, другие вазодилататоры, такие как адреномедулин,

анандамид, натрийуретический пептид С, по-видимому, имеют меньшее значение в регуляции сосудистого тонуса. Кроме эндотелий-зависимой вазодилатации выделяют также механизмы эндотелий-зависимой вазоконстрикции, связанные с синтезом тромбоксана А2, 20-HETE (20-гидроксиэйкозотетраеновой кислоты), эндотелина-1, ангиотензина II [8].

NO, наиболее мощный вазодилатирующий агент, представляет собой свободнорадикальный продукт, образующийся при окислении L-аргинина до L-цитруллина NO-синтазами. NO эндотелиального происхождения является одним из основных медиаторов, влияющих на сосудистую гемодинамику и взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с ЭК. Действительно, NO опосредует дилатацию сосудов в ответ на действие вазоактивных субстанций и повышение напряжения сдвига; ингибирует адгезию, активацию, секрецию и агрегацию тромбоцитов; стимулирует дезагрегацию тромбоцитов. Более того, NO ингибирует экспрессию Р-селектина на тромбоцитах, а также препятствует адгезии лейкоцитов к эндотелию. Дефицит продукции эндогенного NO может вносить вклад в развитие тромботических явлений [4, 7]. Для оценки синтеза NO используют определение концентрации его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов [6].

Оценка активационного статуса сосудистых клеток у пациентов с МПН путем измерения плазменного уровня производных NO впервые была проведена группой G. Cella et al. Авторы выявили снижение содержания NO в плазме пациентов с ЭТ в сравнении с контролем [16]. Сходные данные получены A. Piccin et al., отмечавшими существенное уменьшение концентрации NO у пациентов с ЭТ без медикаментозного лечения относительно здоровых лиц, что предполагает значительное потребление и дефицит NO при ЭТ, свидетельствуя о дисфункции эндотелия и протромботических изменениях [17]. Наряду с этим пациенты с ЭТ, получавшие гидроксимочевину, обнаруживали значительное повышение уровня производных NO в плазме в сравнении как с остальными больными ЭТ, так и с контрольной группой [16]. По данным A. Piccin et al., содержание NO также заметно больше у лиц с ЭТ, принимавших гидроксимочевину в сочетании с аспирином, по сравнению с пациентами как без терапии, так и получавшими анагрелид и/или аспирин [17]. По-видимому, гидроксимочевина может усиливать продукцию NO ЭК, вероятно, за счет активации эндотелиальной NO-синтазы [18]. Подобный эффект гидроксимочевины на уровень NO в плазме может вносить вклад в ее известную способность предотвращать тромбоэмболические осложнения у пациентов с ЭТ [4, 7]. В то же время больные ИП демонстрировали высокую концентрацию NO в плазме в сравнении с контролем вне зависимости от лечения гидроксимочевиной, при этом отмечалась значимая прямая корреляция содержания метаболитов NO с гематокритом [16], что может представлять компенсаторный механизм в ситуации высокого тромботического риска [4, 7].

Адреномедуллин (ADM) представляет собой мощный вазодилатирующий пептид, действующий на ЭК как стимулятор высвобождения NO. По данным A. Piccin et al., повышение уровня ADM относительно показателей здоровых лиц наблюдалось у всех пациентов с ЭТ независимо от наличия терапии, что подтверждает предположение об активации ЭК при ЭТ, продуцирующих NO либо за счет синтеза эндотелиальной NO-синтазой, либо посредством стимуляции его высвобождения адреномедуллином в качестве компенсаторного механизма для ограничения протромботических изменений при ЭТ [17].

Определение концентрации эндотелина-1, мощного вазоконстриктора, вызывающего значительные изменения гемодинамики и ремоделирование сосудистого русла [6], выявляло значимое падение величины этого показателя у пациентов с ЭТ, принимавших анагрелид в сочетании с аспирином, относительно контрольных значений. По-видимому, кроме снижения числа тромбоцитов при ЭТ, анагрелид может также ослаблять вазоконстрикцию за счет уменьшения уровня эндотелина-1 [17].

По предположению A. Piccin et al., терапия цитостатическими препаратами косвенно влияет на эндотелиальную активность при МПН за счет изменения продукции эндотелиальных модуляторов, причем гидроксимочевина стимулирует вазодилатацию за счет повышения уровня NO и ADM, в то время как анагрелид подавляет вазоконстрикцию посредством уменьшения концентрации эндотелина-1, приводя к сходному терапевтическому эффекту [17].

Таким образом, выявляемое у пациентов с МПН существенное снижение уровня NO может обусловливать ослабление эндотелий-зависимой FMD и свидетельствовать о нарушении вазомоторной функции эндотелия. Учитывая, что продукция эндогенного NO выполняет роль физиологического механизма ограничения распространения тромбообразования, снижение уровня NO при МПН вносит дополнительный вклад в прокоагулянтный сценарий при данных патологиях. При этом циторедуктивная терапия, по-видимому, способствует восстановлению вазодилататорной активности эндотелия при МПН.

Особенности гемостатической функции эндотелия при Ph-негативных МПН

Среди веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс, можно выделить две группы – тромбогенные и атромбогенные факторы. К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбиногенез, угнетающим фибринолиз, относятся фактор Виллебранда (ФВ), фактор активации тромбоцитов, АДФ, тромбоксан А2, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень их продукции определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся NO, простациклин, экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбиногенез, активируют фибринолиз и тем самым определяют тромборезистентность. Снижение тромборезистентности сосудов, сопровождающееся сосудистой тромбофилией, – одно из проявлений дисфункции эндотелия [8]. Наиболее распространенными маркерами нарушения тромборезистентности эндотелия являются ФВ, тромбомодулин, а также тканевой фактор [6, 8].

ФВ – крупный мультимерный гликопротеин, который синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами. Определенная концентрация ФВ в плазме крови обеспечивается в основном за счет конститутивной секреции белка эндотелием. Под действием различных вазоактивных субстанций или повреждающих агентов происходит высвобождение крупных мультимеров ФВ в циркуляцию из гранул хранения ЭК. ФВ играет важную роль в формировании тромбоцитами тромба, принимая непосредственное участие в адгезии и агрегации кровяных пластинок. Кроме того, являясь белком-носителем фактора VIII свертывания крови, ФВ способствует его сохранности и функциональной активности [9]. Высокий уровень ФВ в крови отражает повреждение ЭК и развитие ЭД [6].

Ранние опубликованные данные описывают повышение уровня ФВ в ассоциации с тромбозами в анамнезе у пациентов с хроническими МПН [19], в то время как другие авторы отмечали лишь незначительное увеличение уровня ФВ у больных ЭТ относительно контрольных показателей, не достигавшее статистической значимости [20]. Существенный рост концентрации ФВ в циркуляции относительно показателей здоровых лиц наблюдали A. Falanga et al. в группе пациентов с ЭТ и ИП независимо от наличия и вида медикаментозной терапии [21], а также E. Arellano-Rodrigo et al. у лиц с ЭТ, находившихся на лечении антиагрегантами и/или цитолитическими препаратами [22]. При этом наиболее выраженное повышение плазменного уровня ФВ выявлялось у больных ЭТ с тромбозами в анамнезе относительно пациентов без тромбозов, а также у позитивных по *JAK2* V617F пациентов с ЭТ относительно носителей аллеля дикого типа. Содержание ФВ в плазме крови коррелировало с аллельной нагрузкой *JAK2* V617F [22]. Кроме того, у больных ЭТ, не принимавших гидроксимочевину, концентрация ФВ была больше, чем у пациентов с ЭТ, находившихся на лечении данным препаратом [21]. Авторы предполагают, что высокий уровень ФВ в циркуляции у пациентов с МПН может обусловливать акселерацию свертывания, приводящую к повышенному риску тромбообразования, особенно при наличии тромботического анамнеза и мутации *JAK2* V617F [19, 21, 22].

В экспериментах по исследованию фенотипа и функций позитивных по *JAK2* V617F ЭК, проведенных рядом авторов (S.L. Etheridge et al. [23], A. Guadall et al. [24], A. Guy et al. [25]) с использованием мышиных моделей *in vivo* и моделей ЭК человека *in vitro*, было выявлено увеличение экспрессии ФВ [23–25] и его секреции в растворимой форме вследствие усиления дегрануляции телец Вейбеля – Палади в ЭК, экспрессирующих *JAK2* V617F [25]. Число и интенсивность флюоресценции телец Вейбеля – Палади также были значительно выше при наличии в ЭК мутации *JAK2* V617F [24]. Эти результаты предполагают существенный вклад экспрессии *JAK2* V617F в ЭК в их провоспалительный и протромботический фенотип и функциональную проадгезивность.

В то же время имеются данные о снижении уровня и активности ФВ при МПН с развитием приобретенного синдрома Виллебранда у 12–20 % пациентов [26–28] (до 55 % при ЭТ [29]), сопровождающегося выраженной кровоточивостью. Его формирование при МПН связывают с потерей крупных мультимеров ФВ из-за усиления их протеолиза расщепляющей протеазой ADAMTS13 при повышенном напряжении сдвига, а также абсорбции ФВ на поверхности тромбоцитов или других клеток опухолевого клона [26, 28].

Одной из наиболее значимых тромбогенных субстанций, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе, является ***тканевой фактор (ТФ)*** [8]. Повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки сопровождается экспозицией в кровь ТФ, его контакт с кровью приводит к образованию комплекса ТФ с активированным фактором VII, что является критическим событи-

ем для активации всего коагуляционного каскада. Малое количество тромбина, которое первоначально образуется на клетках, несущих ТФ, существенно для формирования последующих фаз распространения и усиления процесса свертывания крови. Экспрессия ТФ ЭК повышается в ответ на повреждение или воспаление, вызывая локальное увеличение гемостатического потенциала [9].

По плазменному уровню тканевого фактора у пациентов с ЭТ и ПМФ, находившихся на лечении различными антиагрегантными и/или цитолитическими препаратами, не выявлялось статистически значимых различий с группой здоровых добровольцев [22, 30]. Однако значительное повышение содержания ТФ отмечалось у позитивных по *JAK2* V617F пациентов с ЭТ относительно носителей аллеля дикого типа, при этом плазменная концентрация ТФ значимо коррелировала с аллельной нагрузкой *JAK2* V617F [22]. Имеющиеся данные дают основания предположить, что повышение уровня тканевого фактора в плазме характерно для пациентов с МПН при наличии мутации *JAK2* V617F.

Важным компонентом, обеспечивающим антикоагулянтную активность сосудистой стенки, является ***тромбомодулин (ТМ)*** [6], представляющий собой рецептор тромбина, экспрессируемый в большом количестве ЭК, особенно в зоне микроциркуляции. Тромбин, поступающий в кровь из зоны повреждения, связывается с ТМ на интактных ЭК, где под действием комплекса тромбин/ТМ происходит активация протеина С – одного из важнейших естественных антикоагулянтов. Активированный протеин С в комплексе с протеином S расщепляет и инактивирует факторы свертывания крови Va и VIIIa – сильнейшие катализаторы образования тромбина. Активация системы протеинов С и S комплексом тромбина с ТМ предотвращает распространение образования коагуляционных энзимов на интактном слое эндотелия [9]. Об активации и повреждении ЭК свидетельствует высокий уровень растворимого ТМ в плазме крови [6], источником которого могут быть микрочастицы эндотелиального происхождения, а также циркулирующие клетки эндотелия.

Увеличение содержания растворимого ТМ в плазме пациентов с МПН отмечалось в ряде работ. Так, плазменный уровень растворимого ТМ в группе пациентов с ИП и ЭТ значительно превышал показатели здоровых лиц по ранним данным C. Musolino et al. [31]. Исследование A. Falanga et al. обнаружило такую же особенность у пациентов с ИП и ЭТ независимо от наличия и вида медикаментозной терапии [21]. Существенный рост уровня растворимого ТМ в плазме крови пациентов с ПМФ, находившихся на лечении антиагрегантными, циторедуктивными препаратами и/или терапии эритропоэтином, отмечался в работе A. Alvarez-Larran et al., указывая на активацию и повреждение эндотелия при ПМФ, сходные с ИП и ЭТ [30]. Подтверждая данные перечисленных исследований, значимое увеличение уровня ТМ в сравнении с контрольной группой описано в работе M.K. Jensen et al. у пациентов с МПН независимо от наличия терапии и циторедуктивного лечения, указывая на повреждение ЭК и нарушение эндотелиальной функции [32].

Однако отдельный анализ нозологических групп в исследовании A. Falanga et al. обнаружил существенное повышение содержания ТМ в сравнении с показателями здоровых лиц лишь у пациентов с ИП, в то время как у больных ЭТ оно возрастало незначимо [21], согласуясь с ранними данными S. Bellucci et al. [20]. E. Arellano-Rodrigo et al. также не обнаружили значимых различий по уровню растворимого ТМ между пациентами с ЭТ, находившимися на лечении антиагрегантными и/или цитолитическими препаратами, и здоровыми добровольцами. При этом отмечаемое у части больных увеличение концентрации ТМ было ассоциировано с наличием мутации *JAK2* V617F [22]. Данные другой работы C. Musolino et al. свидетельствовали о значимом повышении растворимого ТМ лишь у пациентов с хроническими МПН, имевшими тромбозы в анамнезе, относительно пациентов без тромботических эпизодов [33]. Терапия гидроксимочевиной, по-видимому, не влияла на уровень растворимого ТМ в группе пациентов с ЭТ и ИП [21].

Повышение концентрации растворимого ТМ у пациентов с МПН, отмеченное в ряде представленных работ, предполагает длительное повреждение ЭК, которое может вносить существенный вклад в патогенез тромбоэмболических событий. В то же время в некоторых исследованиях увеличение уровня растворимого ТМ выявлялось не во всех нозологических формах МПН либо только при наличии тромботического анамнеза или мутации *JAK2* V617F.

Таким образом, повышение содержания циркулирующих маркеров активации и повреждения эндотелия, таких как ФВ, тромбомодулин и тканевой фактор, выявляемое у пациентов с МПН, особенно при наличии мутации *JAK2* V617F и тромбозов в анамнезе, указывает на прокоагулянтный статус ЭК и снижение тромборезистентности сосудистого эндотелия, что напрямую способствует развитию тромботических осложнений. Снижение уровня ФВ у пациентов с МПН, принимающих гидроксимочевину, вероятно, может свидетельствовать о благоприятном

действии циторедуктивной терапии на восстановление тромборезистентности эндотелия при данных патологиях.

Особенности адгезивной функции эндотелия при Ph-негативных МПН

Выявление и оценка нарушений адгезивной функции сосудистой стенки возможны путем определения концентрации в крови растворимых форм адгезивных молекул эндотелия. На люминальной поверхности ЭК представлены P- и E-селектины, межклеточные и сосудистые клеточные молекулы адгезии (intracellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular adhesion molecule-1 – VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, окисленных липопротеинов низкой плотности, тромбина и других стимулов. При участии P- и E-селектинов осуществляются задержка и роллинг лейкоцитов, ICAM-1 и VCAM-1 обеспечивают полную остановку (адгезию) лейкоцитов. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов в результате изменения количества и распределения адгезивных молекул на поверхности ЭК имеют большое значение в патогенезе ЭД и воспаления при различных заболеваниях, в том числе сердечно-сосудистой системы, а также при онкологических процессах [6, 8]. Определение экспрессируемых эндотелием и высвобождаемых в циркуляцию селектинов и молекул клеточной адгезии применяется в качестве показателя активации эндотелия.

Значительное увеличение плазменного уровня растворимых E- и P-селектина у пациентов с ИП и ЭТ описано в ранних работах исследовательской группы C. Musolino et al. [31]. Сходный вывод относительно растворимого P-селектина представлен в работе G. Cella et al., в то время как уровень растворимого E-селектина лишь у пациентов с ИП превышал показатели здоровых лиц [16]. При этом более высокие значения концентрации растворимого E-селектина в плазме крови отмечались у больных хроническими МПН с тромбозами в анамнезе относительно пациентов без тромботических осложнений [31, 33]. В то же время рост концентрации растворимого P-селектина в зависимости от наличия тромбозов в анамнезе выявлялся лишь среди пациентов с ЭТ [31]. По данным A. Belotti et al., повышение уровня растворимого E-селектина у больных ЭТ относительно показателей здоровых добровольцев наблюдалось вне зависимости от мутационного статуса *JAK2* V617F пациентов [34]. Обследование крупной когорты пациентов с МПН, проведенное B. Robertson et al., позволило показать значительное увеличение концентрации растворимого P-селектина, наиболее выраженное у позитивных по *JAK2* V617F больных в сравнении с носителями аллелей дикого типа. При этом по уровню растворимого E-селектина значимых различий не наблюдалось [35].

В исследовании M. Karakantza et al. у пациентов с ЭТ и ИП с ассоциированным тромбоцитозом продемонстрировано значительное увеличение уровня растворимого VCAM-1 относительно здоровых добровольцев, указывающее на активацию эндотелия. По данному показателю не обнаруживалось различий у лиц с артериальными тромбозами крупных сосудов и больных без тромботических осложнений. Высокий уровень растворимого VCAM-1 отмечался как до, так и после проведения циторедуктивного лечения и коррелировал у больных с артериальными тромбозами и эритромелалгией с активацией тромбоцитов *in vivo* [36]. Исследование C. Bilgir et al. также выявило значимый рост уровня VCAM-1 в сыворотке пациентов с ЭТ относительно контрольной группы здоровых лиц, а также его корреляцию с числом тромбоцитов, предполагая, что данная особенность может выступать фактором сосудистых осложнений и ассоциироваться с тромбоцитозом. В то же время по уровню растворимого E-селектина и ICAM-1 в сыворотке значимых различий между двумя группами не обнаруживалось [37].

При оценке фенотипа и функций ЭК, экспрессирующих *JAK2* V617F, с помощью моделей *in vivo* и *in vitro* группами авторов A. Guadall et al. [24] и A. Guy et al. [25] выявлено значительное увеличение экспрессии P-селектина, сопровождавшееся его аккумуляцией на клеточной поверхности [24, 25]. Усиление дегрануляции телец Вейбеля – Палади, описанное A. Guy et al. в ЭК при наличии мутации *JAK2* V617F, наряду с ростом уровня ФВ и его секреции также способствовало повышению экспрессии P-селектина на поверхности клеток. Результаты экспериментов с использованием блокирующих антител к P-селектину показали, что протромботический фенотип ЭК, экспрессирующих *JAK2* V617F, главным образом обусловлен усилением адгезивных свойств в связи с повышенной экспрессией мембранного P-селектина. Увеличение уровня мембранно-связанного и растворимого P-селектина эндотелиального происхождения отмечалось авторами на фоне отсутствия изменений экспрессии ЭК других адгезивных молекул, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин. Применение гидроксимочевины *in vitro* и *in vivo* приводило к снижению секреции и поверхностной экспрессии эндотелиального P-селектина

ЭК, экспрессирующими *JAK2* V617F, и, соответственно, способствовало ослаблению протромботического фенотипа [25].

Таким образом, представленные работы демонстрируют достаточно противоречивые результаты, однако в целом свидетельствуют о том, что пациенты с МПН характеризуются измененным паттерном продуцируемых эндотелием растворимых адгезивных молекул, особенно селектинов. Имеющиеся данные о повышении уровня растворимых E- и P-селектинов и VCAM-1 у больных МПН, особенно при наличии тромбозов в анамнезе, отражают изменения активационного статуса сосудистых клеток, способствующие повышению адгезивности эндотелия, и свидетельствуют о его непрерывной активации, приводящей к развитию ЭД, что может вносить вклад в патогенез тромбоэмболических событий при данных заболеваниях.

Особенности ангиогенной функции эндотелия при Ph-негативных МПН

Одним из важных патогенетических звеньев ЭД являются нарушения пролиферации и миграции ЭК. Поэтому для мониторинга дисфункции эндотелия применимо определение концентрации в крови регуляторов процесса ангиогенеза, таких как фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF) и др. VEGF и FGF и их рецепторы, по-видимому, являются основными индукторами ангиогенеза. Оба ангиогенных фактора вовлечены в аутокринную регуляцию митогенной активности ЭК. В то время как члены семейства FGF оказывают биологические эффекты на разные типы клеток, VEGF является наиболее селективным ростовым фактором, действующим на ЭК [38], а также выступает ключевым медиатором ангиогенеза, действуя в качестве индуктора сосудистой проницаемости [39, 40].

Высокий уровень VEGF и FGF в сыворотке крови описан при различных патологических состояниях, включая воспаление и рак [38]. Клиническое значение VEGF как маркера ЭД в настоящее время показано в онкологии (коррелирует с неблагоприятным прогнозом), ревматологии, кардиологии [6]. Роль ангиогенеза в прогрессирующем росте и метастазировании многих солидных опухолей хорошо установлена. Тем не менее клинико-прогностическая значимость ангиогенных факторов при онкогематологических заболеваниях не столь очевидна [38]. Повышение их концентрации, в частности VEGF, как наиболее значимого и эндотелий-специфичного маркера, отмечается при различных гематологических новообразованиях, ассоциируясь при этом с неблагоприятным прогнозом [39], в том числе при миелоидных новообразованиях, таких как острый и хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром [38]. Имеются свидетельства, что ангиогенез также играет важную роль в биологии Ph-негативных МПН [38, 41–44].

Одно из первых исследований уровня циркулирующих ангиогенных факторов при МПН проведено F. Di Raimondo et al. [45, 46]. Авторами отмечалось значительное повышение содержания циркулирующего VEGF в сыворотке пациентов с миелофиброзом и ЭТ относительно здоровых лиц, подтверждающее усиленную ангиогенную активность [45, 46]. В многочисленных исследованиях также показано увеличение концентрации растворимого VEGF в сыворотке или плазме больных ИП, ЭТ и ПМФ, не получавших терапию циторедуктивными препаратами [38, 39, 41, 43, 44, 47]. В то время как высокий уровень VEGF наблюдался у пациентов с различными формами Ph-негативных МПН, не получавших терапии циторедуктивными препаратами [38, 39, 43–45, 47], в работе J. Treliński et al. содержание VEGF было заметно меньше у лиц, находившихся на терапии гидроксимочевиной, относительно больных, не получавших данный препарат, свидетельствуя о существенной роли циторедуктивной терапии в ограничении ангиогенеза при МПН [44].

Несмотря на то что в ранних работах ангиогенная активность не коррелировала с какими-либо клиническими или лабораторными особенностями заболевания [45, 46], в последующих исследованиях показана ассоциация уровня растворимого VEGF в плазме/сыворотке пациентов с МПН с числом тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, содержанием гемоглобина, гематокритом и выраженностью спленомегалии, указывая на возможную роль ангиогенеза в патофизиологии хронических МПН [38, 39, 41, 44].

Данные ряда работ позволяют предположить, что ангиогенез играет роль в патогенезе тромбоза – основной клинической проблемы при ЭТ и ИП, и, соответственно, повышенный уровень VEGF и других ангиогенных цитокинов может быть важным фактором тромботического риска [43, 48]. R.R. Cacciola et al. обнаружили тесную корреляцию между содержанием VEGF в сыворотке крови пациентов с ИП и частотой встречаемости тромбозов [49]. По данным C. Musolino et al., концентрация растворимого VEGF в плазме достигала наиболее высоких значений у пациентов с ЭТ, ИП и ПМФ с тромботическими осложнениями в анамнезе, свидетельствуя об ассоциации уровня растворимого VEGF с риском их развития [38].

Данные приведенных исследований свидетельствуют о повышении концентрации циркулирующих проангиогенных факторов, таких как VEGF, у пациентов с МПН, что в свою очередь указывает на активацию ангиогенеза и может выступать важным маркером тромботического риска. Корреляция ангиогенной активности с клиническими и лабораторными особенностями заболеваний подчеркивает возможную роль ангиогенеза в патофизиологии МПН. По-видимому, ангиогенные цитокины, такие как VEGF, усиливают активацию эндотелия при МПН с последующим переключением к преимущественно протромботическому фенотипу и могут способствовать тромбогенезу. Следовательно, повышенный уровень VEGF в плазме может выступать важным маркером тромботического риска у пациентов с МПН.

Циркулирующие ЭК при Ph-негативных МПН

В качестве одного из маркеров нарушения функции эндотелия служит изменение количества циркулирующих ЭК, которые появляются в результате открепления зрелых дифференцированных ЭК от эндотелиального монослоя сосудистой стенки. В малых количествах они присутствуют в периферической крови здоровых лиц, отражая физиологическое обновление эндотелия. Повышение числа циркулирующих ЭК ассоциировано с повреждением сосудов и описано при различных патологических состояниях, включая сердечно-сосудистые и иммуноопосредованные заболевания, инфекционные и воспалительные состояния и онкопатологию [34, 50–52]. В отличие от циркулирующих ЭК, попадающих в кровоток в результате повреждения эндотелия, в крови выделяют незрелые предшественники ЭК, которые мигрируют из красного костного мозга к месту повреждения сосудистой стенки, способствуя регенерации эндотелия [6, 51–53]. Таким образом, циркулирующие ЭК могут служить маркером повреждения эндотелия, отражая протромботические изменения, в то время как циркулирующие предшественники ЭК могут быть показателем ангиогенной активности и сосудистого ремоделирования [34, 52].

Оценка роли циркулирующих ЭК при МПН при помощи цитофлуориметрического анализа, впервые проведенная в работе A. Alonci et al., выявила значимое увеличение их количества у всех пациентов с МПН, в том числе при ИП, ЭТ и ПМФ [41]. Повышенный уровень циркулирующих ЭК в периферической крови описан и другими авторами у больных ИП и ЭТ вне зависимости от наличия или отсутствия циторедуктивной терапии [34, 43, 44, 52]. При этом у пациентов с ЭТ и ИП продемонстрирован значительный рост количества активированных циркулирующих ЭК, идентифицируемых по экспрессии рецепторных (эндоглин) и адгезивных (VCAM-1) молекул [43, 44]. Дифференцированное определение активированных циркулирующих ЭК по экспрессии адгезивных (ICAM-1, E-селектин) и/или прокоагулянтных (ТФ) молекул у больных ЭТ и ИП обнаружило повышенное количество клеток, экспрессирующих E-селектин. Увеличение числа циркулирующих ЭК, экспрессирующих ICAM-1, у пациентов с МПН не достигало статистической значимости в сравнении со здоровыми лицами, а по количеству клеток, экспрессирующих ТФ, не наблюдалось различий между контрольной группой и больными МПН [52].

A. Alonci et al. показали повышение числа циркулирующих предшественников ЭК у пациентов с ИП и ПМФ [41]; значительное увеличение их количества относительно показателей здоровых добровольцев также описано J. Treliński et al. у пациентов с ЭТ и ИП независимо от приема циторедуктивной терапии [43, 44]. В то же время в некоторых работах отмечаемый рост количества циркулирующих предшественников ЭК в периферической крови больных ЭТ и ИП не достигал статистической значимости в сравнении с группой здоровых лиц [52].

Лечение гидроксимочевиной/анагрелидом, по-видимому, не влияло на количество циркулирующих ЭК и их предшественников при МПН [34, 44]. Мутационный статус *JAK2* V617F не оказывал значимого влияния на общий уровень циркулирующих ЭК, количество активированных циркулирующих ЭК и циркулирующих предшественников ЭК у пациентов с ЭТ и ИП независимо от наличия или отсутствия циторедуктивной и/или антиагрегантной терапии [34, 43, 44, 52]. Также не обнаруживалось значимых различий по уровню циркулирующих ЭК в зависимости от наличия тромботических эпизодов в анамнезе у пациентов с ЭТ [34].

Общее количество циркулирующих ЭК и их предшественников, а также число циркулирующих ЭК, экспрессирующих E-селектин, напрямую коррелировало с содержанием лейкоцитов у больных МПН [52]. Значимо повышенное количество активированных циркулирующих ЭК у пациентов с ИП выявлялось при числе лейкоцитов $>8{,}7\times10^9$/л [43], являющимся фактором риска тромбозов при МПН [54, 55]. Учитывая, что лейкоцитоз ассоциирован с тромбозами у больных МПН, а также является воспалительным маркером [54–56], прямая зависимость между числом лейкоцитов и как общим количеством циркулиру-

ющих ЭК, так и уровнем активированных циркулирующих ЭК [52] указывает на то, что процессы активации и повреждения эндотелия являются одним из связующих звеньев в тромбовоспалительном механизме сосудистых осложнений при МПН.

Представленные данные свидетельствуют о повышении количества зрелых циркулирующих ЭК независимо от статуса *JAK2* V617F и терапии, указывая на высокую степень повреждения эндотелия, что вносит существенный вклад в развитие состояния гиперкоагуляции у пациентов с МПН. Рост числа активированных циркулирующих ЭК, экспрессирующих адгезивные молекулы, может представлять дополнительный фактор риска тромбоза при МПН. Увеличение числа циркулирующих предшественников ЭК, отмечаемое в ряде представленных работ, свидетельствует об усилении ангиогенеза у пациентов с МПН, подчеркивая возможную роль этого процесса в патофизиологии хронических МПН. В целом данные литературы по оценке состояния эндотелия при МПН цитологическими методами аргументируют значимость определения количества циркулирующих ЭК и их предшественников в качестве сосудистых биомаркеров повреждения и ремоделирования эндотелия при МПН и указывают, что эти клетки могут играть роль в патогенетических механизмах тромбоза у пациентов с МПН.

Микрочастицы эндотелиального происхождения при Ph-негативных МПН

В последнее время в качестве маркера протромботических изменений, характерных для пациентов с МПН, отмечают появление в циркуляции прокоагулянтных микрочастиц, в том числе эндотелиального происхождения [4]. Микрочастицы – мембранные фрагменты размером 0,1–1 нм, высвобождаемые всеми типами клеток крови (особенно тромбоцитами) и эндотелием при их активации. Предоставляя свою поверхность для сборки теназных и протромбиназных комплексов, они являются одними из основных участников тромбообразования *in vivo*. Увеличение уровня микрочастиц обнаруживается при тромбоэмболических заболеваниях и новообразованиях [57]. При МПН прокоагулянтные микрочастицы могут образовываться вследствие активации как происходящих от МПН-клона клеток крови, так и нормальных клеток сосудов пациента [4]. Существенное повышение числа циркулирующих микрочастиц, позитивных по тромбоцитарным и эндотелиальным маркерам, так же как и по ТФ, выявлено у пациентов с ЭТ при помощи проточно-цитометрического анализа в исследовании M.C. Trappenburg et al. [58]. Кроме того, богатая микрочастицами плазма крови пациентов с ЭТ демонстрировала высокий уровень тромбина, который в значительной степени коррелировал с общим числом микрочастиц, свидетельствуя о повышенной прокоагулянтной активности, ассоциированной с микрочастицами [4]. Обнаружение выраженного роста количества циркулирующих микрочастиц эндотелиального происхождения у больных МПН свидетельствует об увеличении степени активации эндотелия и может выступать важным маркером для прогнозирования тромботического риска у пациентов с МПН.

Экспрессия мутации *JAK2* V617F в ЭК при Ph-негативных МПН

В последнее время в ряде исследований показано, что экспрессия эндотелием прокоагулянтных и проадгезивных белков при МПН может увеличиваться не только вследствие активации при взаимодействии с активированными клетками крови и под действием секретируемых ими субстанций, но и в связи с наличием драйверных мутаций, ассоциированных с миелоидной неоплазией, а именно *JAK2* V617F [11, 12, 59] – наиболее частой генетической перестройкой, ведущей к МПН. Обычно обнаруживаемая в гемопоэтических предшественниках, стволовых клетках и клетках крови, эта мутация также описана в эндотелиальных клетках пациентов с МПН, позитивных по *JAK2* V617F. Экспрессия *JAK2* V617F продемонстрирована в зрелых ЭК [60,61] и их предшественниках [62]. Так, S. Sozer et al. описали зрелые ЭК с мутацией *JAK2* V617F в просвете венул печени у нескольких больных ИП с синдромом Бадда – Хиари [60]. V. Rosti et al. позднее подтвердили наличие *JAK2* V617F в ЭК селезеночной вены 67 % пациентов с миелофиброзом [61].

Выявление мутации *JAK2* V617F в ЭК некоторых пациентов с МПН способствовало проведению дополнительных исследований по изучению ее возможных функциональных последствий. S.L. Etheridge et al., используя трансгенных мышей, впервые описали ключевую роль ЭК с мутацией *JAK2* V617F в развитии нарушений гемостаза. В их модели мутация *JAK2* V617F присутствовала исключительно в ЭК, мыши характеризовались развивающимся в ответ на повреждение нарушением функции гемостаза, напоминающим геморрагический диатез, наблюдаемый у пациентов с МПН. Авторы связывали описанные проявления с приобретенным синдромом Виллебранда [23].

В то же время в исследовании A. Guadall et al. получены свидетельства протромботических

свойств ЭК, позитивных по *JAK2* V617F. При помощи индукции плюрипотентных стволовых клеток, полученных от пациента с МПН, и переориентации этих клеток в сторону эндотелиальной линии дифференцировки авторы сравнивали ЭК с мутацией *JAK2* V617F и ЭК с *JAK2* дикого типа. При наличии мутации *JAK2* V617F в ЭК число и интенсивность флуоресценции телец Вейбеля – Палади, а также экспрессия белков ФВ и Р-селектина были значительно повышены, сопровождаясь более значительной аккумуляцией Р-селектина на клеточной поверхности. При проведении транскриптомного анализа в ЭК с мутацией *JAK2* V617F отмечалась сверхэкспрессия транскриптов генов, вовлеченных в воспаление и клеточную адгезию, регуляцию внеклеточного матрикса, образование гликопротеинов и ряд процессов, которые происходят при венозном стенозе и тромбозе. Кроме того, наблюдалась более сильная адгезия лейкоцитов пациентов с МПН к ЭК, позитивным по *JAK2* V617F. Полученные результаты свидетельствовали, что ЭК, несущие мутацию *JAK2* V617F, имеют провоспалительный и протромботический фенотип и функционально проадгезивны [24].

A. Guy et al. исследовали роль экспрессирующих *JAK2* V617F ЭК в тромбообразовании при помощи *in vitro* модели эндотелиальных клеток человека, экспрессирующих *JAK2* V617F, и *in vivo* модели мышей с эндотелий-специфической экспрессией *JAK2* V617F. Мыши демонстрировали повышенную предрасположенность к спонтанным тромбозам, несмотря на нормальное число клеток крови и нормальный уровень генерации тромбина. При этом их ЭК характеризовались повышенной поверхностной экспрессией Р-селектина и ФВ, которые содержатся в тельцах Вейбеля – Палади. Эксперименты A. Guy et al. с использованием блокирующих антител продемонстрировали, что блокада Р-селектина достаточна для снижения проадгезивных свойств ЭК, несущих *JAK2* V617F, и повышенной тромботической предрасположенности. Тем самым авторы подтвердили, что ЭК, экспрессирующие *JAK2* V617F, в отсутствие сходным образом мутированных гемопоэтических клеток способствуют тромбозу в связи с их проадгезивным фенотипом в результате повышенной экспозиции эндотелиального Р-селектина вследствие дегрануляции телец Вейбеля – Палади. При этом тромботическая тенденция усиливалась при создании провоспалительной среды путем введения низких доз фактора некроза опухолей α. Применение гидроксимочевины *in vitro* и *in vivo* свидетельствовало о прямом действии этого антиметаболита на ЭК, позитивные по *JAK2* V617F, которое приводило к снижению секреции и поверхностной экспрессии эндотелиального Р-селектина, способствуя ослаблению протромботического фенотипа [25].

M. Castiglione et al. описали, что мыши приобретали МПН фенотип и развивали спонтанную возраст-ассоциированную дилатационную кардиомиопатию с повышенным риском внезапной смерти наряду с протромботическим и васкулопатическим фенотипом лишь при одновременной экспрессии *JAK2* V617F как гемопоэтическими, так и эндотелиальными клетками. Животные, экспрессировавшие *JAK2* V617F исключительно в клетках крови, не демонстрировали каких-либо нарушений кардиальной функции или тромбоза, это позволяет предположить, что экспрессия драйверной мутации МПН в ЭК необходима для развития фенотипа сердечно-сосудистой патологии. Более того, авторы продемонстрировали, что ЭК, несущие *JAK2* V617F, ассоциированы с развитием провоспалительной среды и реагируют на напряжение сдвига иначе, чем ЭК дикого типа (увеличением экспрессии молекул адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток – PECAM и Е-селектина) [63]. Дополнительные свидетельства указывают, что носительство *JAK2* V617F как гемопоэтическими стволовыми клетками, так и ЭК способствует миелопролиферативному процессу при МПН [12].

Несмотря на имеющиеся данные о роли экспрессирующих *JAK2* V617F ЭК в развитии протромботического фенотипа, на настоящее время их значение при МПН продолжает оспариваться рядом исследователей [12]. Свидетельства наличия мутации *JAK2* V617F как в гемопоэтических, так и в эндотелиальных клетках пациентов с Ph-негативными МПН поддерживают гипотезу существования общей клетки-предшественника гемопоэтической и эндотелиальной линий, которую может поражать онкогенное нарушение, ассоциированное с миелоидной неоплазией [12, 62].

Заключение

Результаты приведенных исследований по оценке состояния эндотелия у пациентов с Ph-негативными МПН демонстрируют некоторую противоречивость, однако в целом имеющиеся данные свидетельствуют о высоком уровне активации, повреждения и, следовательно, дисфункции эндотелия, ассоциированной с МПН. Активация и последующие изменения сосудистого эндотелия могут быть связаны как с обусловленными миелопролиферацией изменениями самих ЭК, так и с повышением количества и активированным состоянием циркулирующих клеток крови. Отмечаемые нарушения эндоте-

лия отражаются на реализации всех его функций. ЭД у пациентов с Ph-негативными МПН в свою очередь вносит существенный вклад в развитие гиперкоагуляции и способствует прогрессированию протромботических состояний при данных патологиях.

Список литературы / References

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. 304 с.

Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, 2016. 304 p. [In Russian].

2. Finazzi G., Rambaldi A., Guerini V., Carobbo A., Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2V617F mutation status. *Haematologica.* 2007;92:135–136. doi: 10.3324/haematol.10634

3. Landolfi R., di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2011;96(2):183–186. doi: 10.3324/haematol.2010.038299

4. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012;2012:571–581. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.571

5. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013;122(13): 2176–2184. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154

6. Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция.* 2014;13(4-52):4–11.

Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnostics. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2014;13(4-52):4–11. [In Russian].

7. Vianello F., Battisti A., Cella G., Marchetti M., Falanga A. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms. *Scientific World Journal.* 2011;11:1131–1137. doi: 10.1100/tsw.2011.108

8. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д., Гавришева Н.А., Меншутина М.А. Типовые формы дисфункции эндотелия. *Клин.-лаб. консилиум*. 2007;18:31–35.

Petrishchev N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D., Gavrisheva N.A., Menshutina M.A. Typical forms of endothelium dysfunction. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical and Laboratory Concilium*. 2007;18:31–35. [In Russian].

9. Папаян Л.П., Капустин С.И., Шмелева В.М., Кобилянская В.А. Общие представления о системе гемостаза. Гемофилии. ДВС. Тромбофилии. *В кн.: Гематология: национальное руководство.* Ред. О.А. Рукавицын. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017;90–133.

Papayan L.P., Kapustin S.I., Shmeleva V.M., Kobilyanskaya V.A. General overview of the hemostatic system. Hemophilia. DIC. Thrombophilia. *In: Hematology: National Guidelines.* Ed. O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2017;90–133. [In Russian].

10. Neunteufl T., Heher S., Stefenelli T., Pabinger I., Gisslinger H. Endothelial dysfunction in patients with polycythaemia vera. *Br. J. Haematol.* 2001;115(2):354–359. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03092.x

11. Reeves B.N., Beckman J.D. Novel pathophysiological mechanisms of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Curr. Hematol. Malig. Rep*. 2021;16(3):304–313. doi: 10.1007/s11899-021-00630-8

12. Farina M., Russo D., Hoffman R. The possible role of mutated endothelial cells in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2021. doi: 10.3324/haematol.2021.278499 [Epub ahead of print]

13. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Lüscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

14. Lessiani G., Dragani A., Falco A., Fioritoni F., Santilli F., Davı` G. Soluble CD40 ligand and endothelial dysfunction in aspirin-treated polycythaemia vera patients. *Br. J. Haematol*. 2009;145(4):538–540. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07636.x

15. Yildiz A., Güryildirim M., Pepeler M.S., Yazol M., Oktar S.O., Acar K. Assessment of endothelial dysfunction with flow-mediated dilatation in myeloproliferative disorders. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(7):1102–1108. doi: 10.1177/1076029618766260

16. Cella G., Marchetti M., Vianello F., Panova-Noeva M., Vignoli A., Russo L., Barbui T., Falanga A. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. *Thromb. Haemost.* 2010;104(1):151–156. doi: 10.1160/TH09-09-0663

17. Piccin A., Steurer M., Feistritzer C., Murphy C., Eakins E., van Schilfgaarde M., Corvetta D., di Pierro A.M., Pusceddu I., Marcheselli L., Gambato R., Langes M., Veneri D., Perbellini O., Pacquola E., Gottardi M., Gherlinzoni F., Mega A., Tauber M., Mazzoleni G., Piva E., Plebani M., Krampera M., Gastl G. Observational retrospective study of vascular modulator changes during treatment in essential thrombocythemia. *Transl. Res.* 2017;184:21–34. doi: 10.1016/j.trsl.2017.02.001

18. Cokic V.P., Beleslin-Cokic B.B., Tomic M., Stojilkovic S.S., Noguchi C.T., Schechter A.N. Hydroxyurea induces the eNOScGMP pathway in endothelial cells. *Blood.* 2006;108(1):184–191. doi: 10.1182/blood-2005-11-4454

19. Friedenberg W.R., Roberts R.C., David D.E. Relationship of thrombohemorrhagic complications

to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Am. J. Hematol.* 1992;40(4):283–289. doi: 10.1002/ajh.2830400408

20. Bellucci S., Ignatova E., Jaillet N., Boffa M.C. Platelet hyperactivation in patients with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the level of plasma thrombomodulin, protein S, PAI-1, tPA and vWF. *Thromb. Haemost.* 1993;70(5):736–742.

21. Falanga A., Marchetti M., Evangelista V., Vignoli A., Licini M., Balicco M., Manarini S., Finazzi G., Cerletti C., Barbui T. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2000;96(13):4261–4266.

22. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrarn A., Reverter J.-C., Colomer D., Villamor N., Bellosillo B., Cervantes F. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: Relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am. J. Hematol.* 2009;84(2):102–108. doi: 10.1002/ajh.21338

23. Etheridge S.L., Roh M.E., Cosgrove M.E., Sangkhae V., Fox N.E., Chen J., López J.A., Kaushansky K., Hitchcock I.S. JAK2V617F-positive endothelial cells contribute to clotting abnormalities in myeloproliferative neoplasms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(6):2295–2300. doi: 10.1073/pnas.1312148111

24. Guadall A., Lesteven E., Letort G., Toor S.A., Delord M., Pognant D., Brusson M., Verger E., Maslah N., Giraudier S., Larghero J., Vanneaux V., Chomienne C., El Nemer W., Cassinat B., Kiladjian J.-J. Endothelial cells harbouring the JAK2V617F mutation display pro-adherent and pro-thrombotic features. *Thromb. Haemost*. 2018;118(9):1586–1599. doi: 10.1055/s-0038-1667015

25. Guy A., Gourdou-Latyszenok V., Le Lay N., Peghaire C., Kilani B., Dias J.V., Duplaa C., Renault M.-A., Denis C., Villeval J.L., Boulaftali Y., Jandrot-Perrus M., Couffinhal T., James C. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a prothrombotic state due to increased P-selectin expression. *Haematologica*. 2019;104(1):70–81. doi: 10.3324/haematol.2018.195321

26. Mital A., Prejzner W., Bieniaszewska M., Hellmann A. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2015;125(12):914–920. doi: 10.20452/pamw.3211

27. Mital A., Prejzner W., Hellmann A. Acquired von Willebrand syndrome during the course of myelofibrosis: Analysis of 32 cases. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015;24(6):1001–1006. doi: 10.17219/acem/52361

28. Mital A., Prejzner W., Swiatkowska-Stodulska R., Hellmann A. Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera – retrospective analysis of 142 consecutive cases. *Thromb. Res.* 2015;136(4):754–757. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.029

29. Rottenstreich A., Kleinstern G., Krichevsky S., Varon D., Lavie D., Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;41:49–54. doi: 10.1016/j.ejim.2016.11.011

30. Alvarez-Larra´n A., Arellano-Rodrigo E., Reverter J.C., Domingo A., Villamor N., Colomer D., Cervantes F. Increased platelet, leukocyte, and coagulation activation in primary myelofibrosis. *Ann. Hematol.* 2008;87(4):269–276. doi: 10.1007/s00277-007-0386-3

31. Musolino C., Alonci A., Bellomo G., Tringali O., Spatari G., Quartarone C., Rizzo V., Calabrò L., Bagnato G., Frisina N. Myeloproliferative disease: Markers of endothelial and platelet status in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Hematology.* 2000;4(5):397–402. doi: 10.1080/10245332.1999.11746464

32. Jensen M.K., de Nully Brown P., Thorsen S., Hasselbalch H.C. Frequent occurrence of anticardiolipin antibodies, Factor V Leiden mutation, and perturbed endothelial function in chronic myeloproliferative disorders. *Am. J. Hematol.* 2002;69(3):185–191. doi: 10.1002/ajh.10054

33. Musolino C., Alonci A., Allegra A., Spatari G., Bellomo G., Tringali O., Quartarone C., Squadrito G., Quartarone M. Increased levels of the soluble adhesion molecule E-selectin in patients with chronic myeloproliferative disorders and thromboembolic complications. *Am. J. Hematol.* 1998;57(2):109–112. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199802)57:2<109::aid-ajh3>3.0.co;2-#

34. Belotti A., Elli E., Speranza T., Lanzi E., Pioltelli P., Pogliani E. Circulating endothelial cells and endothelial activation in essential thrombocythemia: Results from CD146$^+$ immunomagnetic enrichment – Flow cytometry and soluble E-selectin detection. *Am. J. Hematol.* 2012;87(3):319–320. doi: 10.1002/ajh.22264

35. Robertson B., Urquhart C., Ford I., Townend J., Watson H.G., Vickers M.A., Greaves M. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: relationships with JAK2 V6I7 F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5(8):1679–1685. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02626.x

36. Karakantza M., Giannakoulas N.C., Zikos P., Sakellaropoulos G., Kouraklis A., Aktypi A., Metallinos I.C., Theodori E., Zoumbos N.C., Maniatis A. Markers of endothelial and in vivo platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int. J. Hematol.* 2004;79(3):253–259. doi: 10.1532/IJH97.E0316

37. Bilgir F., Bilgir O., Calan M., Sari F. The levels of adhesion molecules in essential thrombocythemia. *Panminerva Med.* 2013;55(4):385–390.

38. Musolino C., Calabro' L., Bellomo G., Martello F., Loteta B., Pezzano C., Rizzo V., Alonci A. Soluble angiogenic factors: implications for chronic myeloproliferative disorders. *Am. J. Hematol.* 2002;69(3):159–163. doi: 10.1002/ajh.10020

39. Murphy P., Ahmed N., Hassan H.T. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor correlate with splenomegaly in polycythemia vera. *Leuk. Res.* 2002;26(11):1007–1010. doi: 10.1016/s0145-2126(02)00053-x

40. Medinger M., Passweg J. Angiogenesis in myeloproliferative neoplasms, new markers and future directions. *Memo.* 2014;7:206–210. doi: 10.1007/s12254-014-0142-z

41. Alonci A., Allegra A., Bellomo G., Penna G., D'Angelo A., Quartarone E., Musolino C. Evaluation of circulating endothelial cells, VEGF and VEGFR2 serum levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Hematol. Oncol.* 2008;26(4):235–239. doi: 10.1002/hon.865

42. Panteli K., Bai M., Hatzimichael E., Zagorianakou N., Agnantis N.J., Bourantas K. Serum levels, and bone marrow immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Hematology.* 2007;12(6):481–486. doi: 10.1080/10245330701554664

43. Trelin´ski J., Wierzbowska A., Krawczyn´ska A., Sakowicz A., Pietrucha T., Smolewski P., Robak T., Chojnowski K. Circulating endothelial cells in essential thrombocythemia and polycythemia vera: correlation with JAK2-V617F mutational status, angiogenic factors and coagulation activation markers. *Int. J. Hematol.* 2010;91:792–798. doi: 10.1007/s12185-010-0596-7

44. Treliński J., Wierzbowska A., Krawczyńska A., Sakowicz A., Pietrucha T., Smolewski P., Robak T., Chojnowski K. Plasma levels of angiogenic factors and circulating endothelial cells in essential thrombocythemia: correlation with cytoreductive therapy and JAK2-V617F mutational status. *Leuk. Lymphoma.* 2010;51(9):1727–1733. doi: 10.3109/10428194.2010.500435

45. di Raimondo F., Azzaro M.P., Palumbo G.A., Bagnato S., Stagno F., Giustolisi G.M., Cacciola E., Sortino G., Guglielmo P., Giustolisi R. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia.* 2001;15(6):976–980. doi: 10.1038/sj.leu.2402124

46. di Raimondo F., Palumbo G.A., Molica S., Giustolisi R. Angiogenesis in chronic myeloproliferative diseases. *Acta Haematol.* 2001;106(4):177–183. doi: 10.1159/000046614

47. Gadomska G., Bartoszewska-Kubiak A., Boinska J., Matiakowska K., Ziołkowska K., Haus O., Ros´c´ D. Selected parameters of angiogenesis and the JAK2, CALR, and MPL mutations in patients with essential thrombocythemia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(7):1056–1060. doi: 10.1177/1076029617740222

48. Weltermann A., Wolzt M., Petersmann K., Czerni C., Graselli U., Lechner K., Kyrle P.A. Large amounts of vascular endothelial growth factor at the site of hemostatic plug formation *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19(7):1757–1760. doi: 10.1161/01.atv.19.7.1757

49. Cacciola R.R., di Francesco E., Giustolisi R., Cacciola E. Elevated serum vascular endothelial growth factor levels in patients with polycythemia vera and thrombotic complications *Haematologica.* 2002;87(7):774–775.

50. Fadini G.P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc. Res.* 2010;87(1):12–21. doi: 10.1093/cvr/cvq119

51. Goon P.K., Boos C.J., Lip G.Y. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. *Clin. Lab.* 2005;51(9-10):531–538.

52. Torres C., Fonseca A.M., Leander M., Matos R., Morais S., Campos M., Lima M. Circulating endothelial cells in patients with venous thromboembolism and myeloproliferative neoplasms. *PLoS One.* 2013;8(12):e81574. doi:10.1371/journal.pone.0081574

53. Wu H., Chen H., Hu P.C. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin. Lab.* 2007;53(5–6):285–295.

54. Carobbio A., Finazzi G., Guerini V., Spinelli O., Delaini F., Marchioli R., Borrelli G., Rambaldi A., Barbui T. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. *Blood*. 2007;109(6):2310–2313. doi: 10.1182/blood-2006-09-046342

55. Landolfi R., di Gennaro L., Barbui T., de Stefano V., Finazzi G., Marfisi R., Tognoni G., Marchioli R. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(6):2446–2452. doi: 10.1182/blood-2006-08-042515

56. Lowe G.D.O. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3(8):1618–1627. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01416.x

57. Zwicker J.I., Liebman H.A., Neuberg D., Lacroix R., Bauer K.A., Furie B.C., Furie B. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(22):6830–6840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0371

58. Trappenburg M.C., van Schilfgaarde M., Marchetti M., Spronk H.M., ten Cate H., Leyte A., Terpstra W.E., Falanga A. Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2009;94(7):911–918. doi: 10.3324/haematol.13774

59. Bar-Natan M., Hoffman R. New insights into the causes of thrombotic events in patients with myeloproliferative neoplasms raise the possibility of novel thera-

peutic approaches. *Haematologica*. 2019;104(1):3–6. doi:10.3324/haematol.2018.205989

60. Sozer S., Fiel M.I., Schiano T., Xu M., Mascarenhas J., Hoffman R. The presence of *JAK2* V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood*. 2009;113(21):5246–5249. doi: 10.1182/blood-2008-11-191544

61. Rosti V., Villani L., Riboni R., Poletto V., Bonetti E., Tozzi L., Bergamaschi G., Catarsi P., Dallera E., Novara F., Massa M., Campanelli R., Fois G., Peruzzi B., Lucioni M., Guglielmelli P., Pancrazzi A., Fiandrino G., Zuffardi O., Magrini U., Paulli M., Vannucchi A.M., Barosi G., Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) investigators. Spleen endothelial cells from patients with myelofibrosis harbor the JAK2V617F mutation. *Blood*. 2013;121(2):360–368. doi: 10.1182/blood-2012-01-404889

62. Teofili L., Martini M., Iachininoto M.G., Capodimonti S., Nuzzolo E.R., Torti L., Cenci T., Larocca L.M., Leone G. Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the *JAK2*V617F mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;117(9):2700–2707. doi 10.1182/blood-2010-07-297598

63. Castiglione M., Jiang Y.-P., Mazzeo C., Lee S., Chen J.-S., Kaushansky K., Yin W., Lin R.Z., Zheng H., Zhan H. Endothelial *JAK2* V617F mutation leads to thrombosis, vasculopathy, and cardiomyopathy in a murine model of myeloproliferative neoplasm. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18(12):3359–3370. doi: 10.1111/jth.15095

Сведения об авторе

Наталья Евгеньевна Корсакова, ORCID: 0000-0003-1762-6862, e-mail: natalya_kors@mail.ru

Information about the author

Natalya E. Korsakova, ORCID: 0000-0003-1762-6862, e-mail: natalya_kors@mail.ru

Поступила в редакцию 06.09.2021
После доработки 27.09.2021
Принята к публикации 30.10.2021

Received 06.09.2021
Revision received 27.09.2021
Accepted 30.10.2021

УДК 61.615.322+661.123+616-092.9 DOI: 10.18699/SSMJ20210604

Оригинальное исследование / Research article

Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Ю.В. Мешкова, Т.Г. Толстикова

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

Резюме

Исследованы анаболические свойства новой композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в соотношении 7:50, содержащей экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс методом иссечения. **Материал и методы.** Эксперимент проводился на крысах линии сток Wistar обоих полов массой 220–250 г. В начале эксперимента всем животным выполняли операцию тенотомии musculus gastrocnemius (m. gastrocnemius), после чего внутрижелудочно в течение 14 дней вводили композицию в разных дозах. По окончанию эксперимента крыс декапитировали, забирали кровь для определения биохимических показателей (активность креатинфосфокиназы, содержание глюкозы и лактата) и мышцы из обеих голеней для определения разницы между массой musculus soleus (m. soleus) оперированной и массой m. soleus неоперированной лапы. **Результаты и их обсуждение.** Установлен дозозависимый анаболический эффект для композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы. Обнаружено гендерное различие, которое подтверждено полученными значениями активности креатинфосфокиназы, а также соотношением глюкоза/лактат. **Заключение.** Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии оказывает дозозависимый анаболический эффект у самцов и повышает физическую выносливость у самок крыс.

Ключевые слова: экстракт левзеи, шрот клюквы, композиция, гипертрофия, мышца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания НИОХ СО РАН №АААА-А21-121011490015-1.
Автор для переписки: Халикова Д.А., e-mail: dasha.halikova@mail.ru
Для цитирования: Халикова Д.А., Аньков С.В., Мешкова Ю.В., Толстикова Т.Г. Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41(6):45–50. doi: 10.18699/SSMJ20210604

Anabolic activity of leuzea and cranberry meal plant extracts composition

D.A. Khalikova, S.V. Ankov, J.V. Meshkova, T.G. Tolstikova

Vorozhtzov Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Science
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev ave., 9

Abstract

Ehe anabolic properties of a new composition of leuzea and cranberry meal extracts in a ratio of 7:50, containing ecdisten and ursolic acid, respectively, have been investigates on a model of isolated overload of the skeletal muscle of the rats leg by the method of excision. **Material and methods**. The experiment was conducted on Wistar stock rats of both sexes weighing 220–250 g. At the beginning of the experiment, all animals underwent musculus gastrocnemius tenotomy (m.gastrocnemius), and then the composition has been intragastrically administered for 14 days. At the end of the experiment, the rats were decapitated, blood was taken to determine biochemical parameters (creatine phosphoki-

nase activity, glucose and lactate level) and muscles from both legs were separated to determine the difference between the mass of the musculus soleus (m. soleus) operated on and the mass m.soleus of a non-operated paw. **Results and discussion**. A dose-dependent anabolic effect was established for the composition of leuzea and cranberry meal extracts. A gender difference was found, which was confirmed by the obtained values of creatine phosphokinase activity and glucose/lactate ratio. **Conclusions**. The composition of leuzea and cranberry meal extracts exhibits a dose-dependent anabolic effect in males and increase physical endurance in female rats on the model of isolated overload of the skeletal muscle of the leg of rats with tenotomy operation.

Key words: leuzea extract, cranberry meal, composition, hypertrophy, muscle.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was carried out as part of the implementation of the State task of the VIOC SB RAS № AAAA-A21-121011490015-1.

Correspondence author: Khalikova D.A., e-mail: dasha.halikova@mail.ru

Citation: Khalikova D.A., Ankov S.V., Meshkova J.V., Tolstikova T.G. Anabolic activity of leuzea and cranberry meal plant extracts composition. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(6):45–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210604

Введение

В настоящее время для повышения физической работоспособности и восполнения энергетических ресурсов организма применяют комплексный подход с использованием широкого спектра лекарственных средств, таких как витамины, препараты пластического действия, ускоряющие синтез белка и восстанавливающие клеточные структуры (оротат калия, рибоксин, инозин, карнитин), а также препараты энергетического действия, способствующие ускорению восполнения затраченных ресурсов и активации деятельности ферментных систем (аспартат калия, кальция глицерофосфат, кальция глюконат, метионин). В качестве группы адаптогенов, оказывающих общее тонизирующее воздействие на организм и повышающих его устойчивость к широкому спектру неблагоприятных условий, применяют препараты на основе женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника, аралии маньчжурской, левзеи сафлоровидной, эхинацеи пурпурной, заманихи высокой и некоторые другие [1, 2].

Однако особое внимание обращается на применение средств с преимущественно анаболическим эффектом, таких как добавки к пище на основе фитостероидов левзеи сафлоровидной, пентациклического тритерпена урсоловой кислоты, флавоноидов и алкалоидов якорца стелющегося, продуктов, содержащих синтетические производные изофлавонов, полифенолов, сапонинов [3]. Важным преимуществом фитостероидов является отсутствие у них специфических гормональных и органотропных эффектов (андрогенный, антигонадотропный, уретротропный, тимолитический), свойственных анаболическим стероидам, что делает данные соединения более привлекательным классом препаратов в перспективе их назначения для детей, женщин и пожилых людей [4]. Кроме того, препараты на основе фитоэкдистероидов в отличие от андрогенных анаболиков, рекомендуемых для улучшения спортивных результатов, отсутствуют в списке допинговых средств [5].

Тритерпеноиды (тритерпены) представляют собой полициклические органические кислоты и спирты, а также продукты их гликозилирования – тритерпеновые сапонины или гликозиды. Тритерпены являются одними из самых распространенных природных источников с примерно 30000 выявленных на сегодняшний день структур [6]. Непосредственно урсоловую кислоту можно встретить в яблоках, облепихе, ирге, гранате, клюкве, бруснике, боярышнике и т.д. [7]. Урсоловая кислота, один из тритерпеноидов, по характеру своего биологического действия близка к гормону надпочечников дезоксикортикостерону. Урсоловая кислота обладает широким спектром фармакологической активности – нейропротекторной, противораковой, противомикробной, гепатопротекторной, противовоспалительной, антиоксидантной и регулирующей уровень глюкозы в крови, что делает данный тритерпеноид потенциальным средством профилактики и терапии различных заболеваний, включая рак, бактериальную инфекцию, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, иммунные расстройства и т.д. [8].

Цель настоящего исследования – изучение анаболической активности новой композиции экстракта левзеи, содержащего экдистен, и экстракта шрота клюквы, содержащего урсоловую кислоту, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс.

Материал и методы

Модель изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии

позволяет судить об анаболической активности биологически активных соединений природного и синтетического происхождения по степени гипертрофии m. soleus [9].

Исследования с тенотомией проводили на 48 крысах линии сток Wistar обоих полов (24 самцах и 24 самках) с исходной массой 220–250 г, полученных из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде и стандартному гранулированному корму, с влажностью и температурным контролем, с 12-часовым циклом света и темноты. Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.2015 и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях.

Исследуемые вещества: экстракт (э-кт) шрота клюквы, содержащий 40 % урсоловой кислоты (Опытное химическое производство Новосибирского института органической химии СО РАН); экстракт левзеи сафлоровидной, содержащий 0,31 % экдистена («ООО Экстракты Алтая», г. Барнаул), из которых была составлена композиция в разных дозах и изучена ее анаболическая активность.

Под наркозом хлоралгидрата, введенного внутрибрюшинно в дозе 350 мг/кг, проводили разрез правой голени крысы длиной 2–3 см с последующим поперечным иссечением m. gastrocnemius и m. soleus. Далее голень зашивали. Левая голень служила для оценки степени гипертрофии. Поскольку как m. soleus, так и удаленные пучки m. gastrocnemius прикреплены к ахиллову сухожилию, после операции m. soleus принимает на себя основную часть работы по поддержанию веса тела, в связи с чем развивается ее гипертрофия [9]. После операции крыс возвращали в клетки и на следующий день формировали 3 группы по 8 животных обоего пола в каждой:

1 группа – вводили водно-твиновый раствор;

2 группа – вводили композицию экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 35 (105 мкг/кг экдистена) мг/кг + 250 мг/кг (100 мг/кг урсоловой кислоты) соответственно;

3 группа – вводили композицию экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70 мг/кг (210 мкг/кг экдистена) + 500 мг/кг (200 мг/кг урсоловой кислоты) соответственно.

Композицию с эффективным соотношением 7:50 компонентов, подобранным экспериментальным путем, вводили ежедневно однократно внутрижелудочно по 0,5 мл на 100 г массы тела в течение 14 дней. Ежедневно на протяжении всего эксперимента определяли массу тела у всех животных.

По окончании срока эксперимента крыс декапитировали, из обеих конечностей извлекали m. soleus и взвешивали. Определяли разницу между массой m. soleus правой и левой лапы, первую принимали за 100 %. Прирост массы m. soleus неоперированной (левой) лапы считали выраженностью гипертрофии и проводили сравнения между группами.

Для оценки биохимических показателей у животных забирали кровь, центрифугировали (3000 об./мин, 15 мин), отделяли сыворотку, в которой определяли содержание глюкозы и лактата как маркеров повышения выносливости и активность креатинфосфокиназы (КФК) как маркера повреждения мышечной ткани. Использовали стандартные диагностические наборы («Вектор-Бест», п. Кольцово Новосибирской области) и биохимический анализатор Stat Fax 3300 (Awareness Technology, Inc., США).

Статистическую обработку данных проводили с применением t-критерия для оценки достоверности различий. Данные представлены в формате: среднее значение ± стандартная ошибка среднего (SE). Сравнения между группами проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По окончании эксперимента во всех группах наблюдалось увеличение массы тела согласно физиологической норме по сравнению с исходными данными.

Во всех опытных группах у самок развилась гипертрофия левой m. soleus (рис. 1, *а, б*; рис. 2, *а*). Имеет место дозозависимый анаболический эффект.

У самцов наблюдается более выраженный (рис. 1, *в, г*; рис. 2, *б*), чем у самок, дозозависимый анаболический эффект; прирост массы левой m. soleus относительно правой на фоне приема композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг и в дозе 70:500 мг/кг у самцов составил 84,8 и 111,8 %, у самок – 10,7 и 12,1 % соответственно. Согласно литературным данным, анаболический эффект метандростенолона на аналогичной модели составил 85,6 % прироста массы [9].

В качестве дополнения к анализу анаболического эффекта экстрактов левзеи и шрота клюквы были определены биохимические показатели: уровень глюкозы, лактата и активность КФК. Как видно из таблицы, у самок, получавших экстрак-

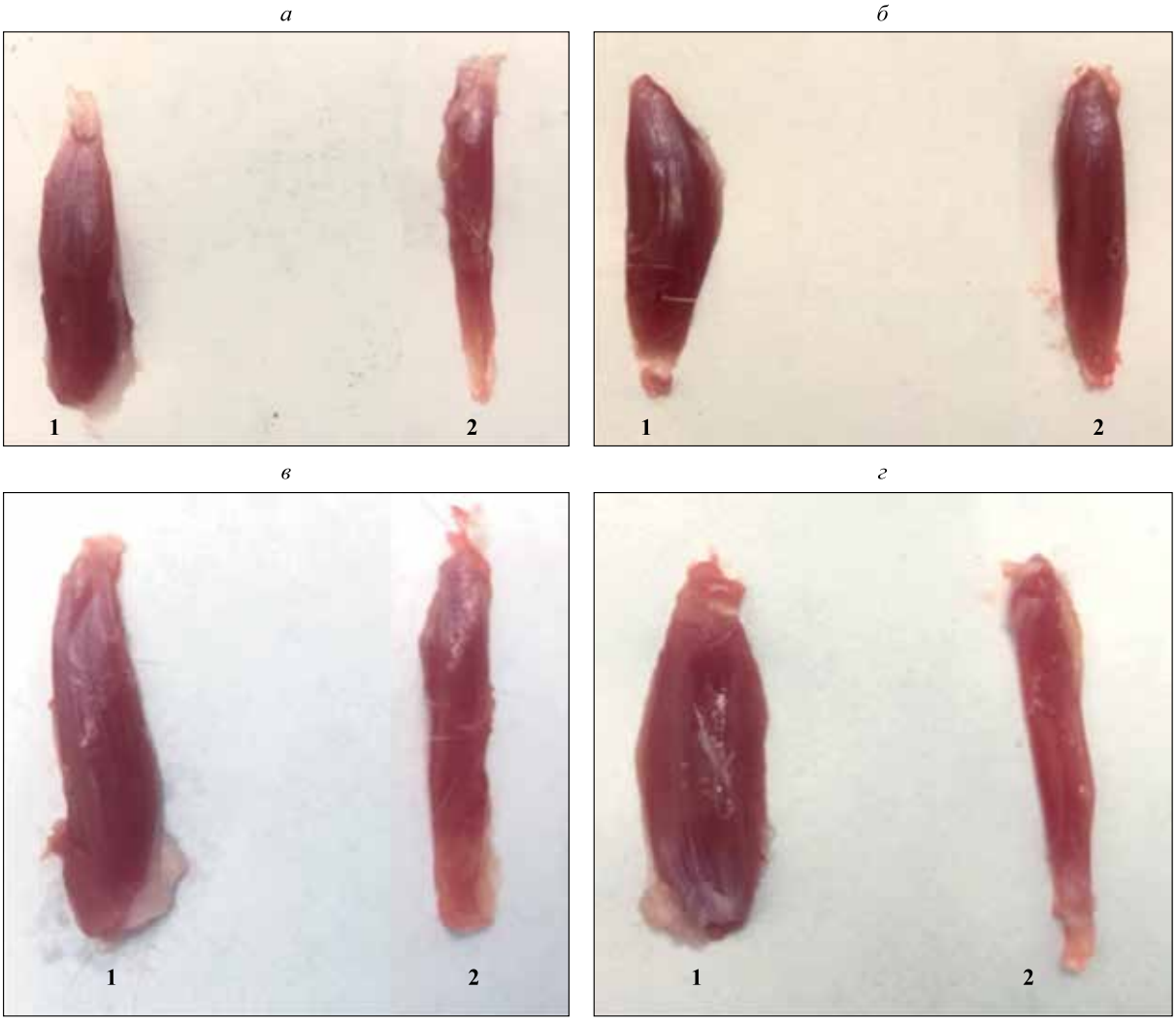


Рис. 1. *Гипертрофия мышцы m. soleus по окончании эксперимента у самок (а, б) и самцов (в, г). Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 35:250 мг/кг (а, в) и 70:500 мг/кг (б, г); 1 – m. soleus левой (неоперированной) лапы, 2 – m. soleus правой (оперированной) лапы*

Fig. 1. *Hypertrophy of muscle m. soleus at the end of the experiment in females (а, б) and males (в, г). Composition of leuzea and cranberry meal extracts at a dose of 35:250 mg/kg (а, в) and of 70:500 mg/kg (б, г); 1 – m. soleus of the left (unoperated) paw, 2 – m. soleus of the right (operated) paw*

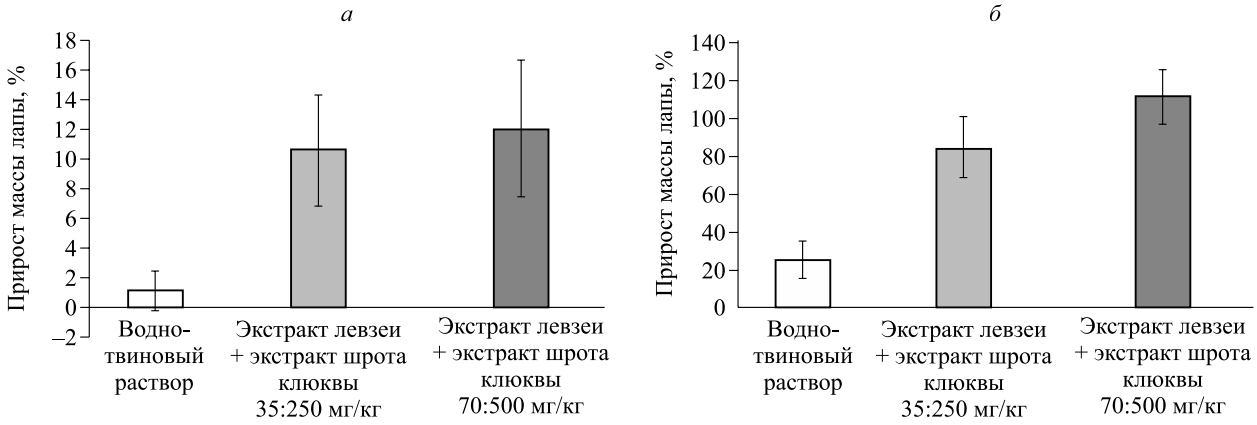


Рис. 2. *Прирост массы левой m. soleus относительно массы правой m. soleus у самок (а) и самцов (б) крыс на фоне приема композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы*

Fig. 2. *Weight gain of the left m. soleus in relation to the right m. soleus in female (а) and male rats (б) on the background of taking a composition of leuzea and cranberry meal extracts*

Биохимические показатели крови самок и самцов крыс по окончании эксперимента

Biochemical parameters of the blood of female and male rats at the end of the experiment

Вводимый препарат	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание лактата, ммоль/л	Глюкоза/ лактат	Активность КФК, ЕД/л
Самки				
Водно-твиновый раствор	6,70 ± 0,39	6,00 ± 0,29	1,12 ± 0,34	236,9 ± 25,0
Э-кт левзеи + э-кт шрота клюквы 35:250 мг/кг	7,70 ± 0,26*	6,60 ± 0,55	1,17 ± 0,41	268,3 ± 44,4
Э-кт левзеи + э-кт шрота клюквы 70:500 мг/кг	8,60 ± 0,24***	4,30 ± 0,37**	2,00 ± 0,31	219,2 ± 28,8
Самцы				
Водно-твиновый раствор	7,37 ± 0,32	5,8 ± 0,27	1,27 ± 0,30	346,7 ± 148,7
Э-кт левзеи + э-кт шрота клюквы 35:250 мг/кг	7,55 ± 0,46	6,61 ± 0,32	1,14 ± 0,39	527,2 ± 35,8
Э-кт левзеи + э-кт шрота клюквы 70:500 мг/кг	6,12 ± 0,34**	8,09 ± 0,47	0,76 ± 0,41	542,7 ± 67,9

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля (водно-твиновый раствор): * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,005$, *** – при $p < 0,0005$.

ты левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг, достоверно повышается содержание глюкозы и снижается концентрация лактата в крови, что ведет к возрастанию соотношения глюкоза/лактат, последнее характеризует увеличение физической выносливости [10]. Повышение активности КФК в опытных группах по сравнению с контролем у самок отсутствует, что связано с умеренным анаболическим эффектом. У самцов, которым вводили экстракты левзеи и шрота клюквы в дозах 35:250 и 70:500 мг/кг, наблюдается увеличение активности КФК, что свидетельствует о повреждении мышцы, возможно, связанное с более высоким анаболическим эффектом.

Таким образом, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии установлен дозозависимый анаболический эффект для композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы, содержащей экдистен и урсоловую кислоту соответственно. Обнаружено гендерное различие: на самцах показан сопоставимый с эффектом метандростенолона, в то время как для самок – умеренный (на уровне 10 %) анаболический эффект. Данное различие подтверждено определением активности КФК, величина которой у самок не превышала значение контрольной группы, в то время как для самцов наблюдалось повышение показателя в 1,6 раза по сравнению с контролем. Тем не менее у самок отмечалось возрастание выносливости, характеризующееся увеличением значения соотношения глюкоза/лактат в 1,8 раза.

Заключение

Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в соотношении 7:50, содержащая экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии оказывает дозозависимый анаболический эффект у самцов крыс и повышает физическую выносливость у самок крыс.

Список литературы

1. Liao L.Y., He Y.F., Li L., Meng H., Dong Y.M., Yi F., Xiao P.G. A preliminary review of studies on adaptogens: comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide. *Chin. Med.* 2018;13:57. doi: 10.1186/s13020-018-0214-9

2. Сейфулла Р., Потупчик Т., Полубояринов П., Петрова Е., Поликарпочкин А., Елистратов Д., Струков В. Возможности применения комбинированного адаптогена Леветон П. *Врач.* 2018;29(10):37–43. doi: 10.29296/25877305-2018-10-10

3. Гунина Л. Диетические добавки в системе внетренировочных факторов стимуляции работоспособности спортсменов. *Наука в олимпийском спорте.* 2015;2:27–36.

4. Васильев А.С. Фармакологические эффекты экстрактов экдистероидсодержащих растений в условиях повышенной вязкости крови: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Томск, 2012.

5. Васильев А.С., Абдрашитова (Поломеева) Н.Ю., Удут В.В. Экдистероиды и их

биологическая активность. *Раст. ресурсы*. 2015;51(2):229–259.

6. Furtado N.A.J.C., Pirson L., Edelberg H., Miranda L.M., Loira-Pastoriza C., Preat V., Larondelle Y., André C.M. Pentacyclic triterpene bioavailability: an overview of *in vitro* and *in vivo* studies. *Molecules*. 2017;22(3):400. doi: 10.3390/molecules22030400

7. Woźniak Ł., Skąpska S., Marszałek K. Ursolic acid-A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. *Molecules*. 2015;20(11):20614–20641. doi: 10.3390/molecules201119721

8. Sun Q., He M., Zhang M., Zeng S., Chen L., Zhou L., Xu H. Ursolic acid: A systematic review of its pharmacology, toxicity and rethink on its pharmacokinetics based on PK-PD model. *Fitoterapia*. 2020;147:11. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104735

9. Гаджиева Д.М., Панюшкин В.В., Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г. Сравнительное изучение анаболизирующей активности «Апилака» и «Метандростенолона» на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2002;65(1):56–57. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-1-56-57

10. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. 208 с.

References

1. Liao L.Y., He Y.F., Li L., Meng H., Dong Y.M., Yi F., Xiao P.G. A preliminary review of studies on adaptogens: comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide. *Chin Med*. 2018;13:57. doi: 10.1186/s13020-018-0214-9

2. Seifulla R., Potupchik T., Poluboyarinov P., Petrova E., Pollkarpochkln A., Ellstratov D., Strukov V. Possibilities of using the combined adaptogen Leveton P. *Vrach = Doctor*. 2018;29(10):37–43. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-10-10

3. Gunina L. Dietetic supplements in the system of extra-training factors of athlete work capacity stimulation. *Nauka v olimpiyskom sporte = Science in Olympic Sport*. 2015;2:27–36. [In Russian].

4. Vasilev A.S. Pharmacological effects of extracts of ecdysteroid-containing plants in conditions of increased blood viscosity. Abstract of thesis… doct. biol. sci. Tomsk, 2012. [In Russian].

5. Vasiliev A.S., Abdrashitova (Polomeyeva) N.Yu., Udut V.V. Ecdysteroids and their biological activity. *Rastitel'nyye resursy = Plant. Resources*. 2015;51(2):229–259. [In Russian].

6. Furtado N.A.J.C., Pirson L., Edelberg H., Miranda L.M., Loira-Pastoriza C., Preat V., Larondelle Y., André C.M. Pentacyclic triterpene bioavailability: an overview of *in vitro* and *in vivo* studies. *Molecules*. 2017;22(3):400. doi: 10.3390/molecules22030400

7. Woźniak Ł., Skąpska S., Marszałek K.. Ursolic acid-A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. *Molecules*. 2015;20(11):20614–20641. doi: 10.3390/molecules201119721

8. Sun Q., He M., Zhang M., Zeng S., Chen L., Zhou L., Xu H. Ursolic acid: A systematic review of its pharmacology, toxicity and rethink on its pharmacokinetics based on PK-PD model. *Fitoterapia*. 2020;147:11. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104735

9. Gadzhieva D.M., Panyushkin V.V., Seifulla R.D., Ordzhonikidze Z.G. A comparative study of the anabolic activity of Apilac and Methanrdostenolone on a model of isolated overload of the skeletal muscle in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;65(1):56–57. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-1-56-57

10. Bobkov Yu.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F., Losev S.S., Smirnov A.V. Pharmacological correction of fatigue. Moscow: Meditsina, 1984. 208 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Дарья Александровна Халикова, ORCID: 0000-0002-3932-2491, e-mail: dasha.halikova@mail.ru
Сергей Владимирович Аньков, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5588-8420, e-mail: sergey.ankov42@gmail.com
Юлия Владимировна Мешкова, ORCID: 0000-0002-5935-2540, e-mail: meshkova_29@mail.ru
Татьяна Генриховна Толстикова, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Information about the authors:

Daria A. Khalikova, ORCID: 0000-0002-3932-2491, e-mail: dasha.halikova@mail.ru
Sergey V. Ankov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5588-8420, e-mail: sergey.ankov42@gmail.com
Julia V. Meshkova, ORCID: 0000-0002-5935-2540, e-mail: meshkova_29@mail.ru
Tatiana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Поступила в редакцию 26.08.2021
После доработки 23.09.2021
Принята к публикации 18.10.2021

Received 26.08.2021
Revision received 23.09.2021
Accepted 18.10.2021

УДК 577.112.856:616.15:615.277.4./.33 DOI: 10.18699/SSMJ20210605

Оригинальное исследование / Research article

Аполипопротеин A-I повышает активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением

Л.М. Поляков, Р.А. Князев, М.В. Котова, Г.С. Русских, Е.И. Соловьева, А.В. Рябченко

НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

В работе показана способность аполипопротеина A-I влиять на активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей на модели БЦЖ-индуцированного туберкулезного воспаления. Цель исследования – изучить активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей на модели БЦЖ-индуцированного туберкулезного воспаления после внутривенного введения аполипопротеина A-I. **Материал и методы.** Исследования выполнены на мышах-самцах CBA массой 20–22 г. Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ. Активность лизосомальных гликозидаз оценивали спектрофлуориметрически по содержанию продуктов гидролиза соответствующих флуорогенных субстратов. **Результаты.** Туберкулезное воспаление приводило к выраженному снижению активности лизосомальных гликозидаз в печени по сравнению со здоровыми животными: β-галактозидазы – в 2,3 раза, β-глюкозидазы – в 2,8 раза, β-глюкуронидазы – в 2,5 раза. Внутривенное введение животным аполипопротеина A-I на фоне БЦЖ-инфицирования препятствовало уменьшению ферментативной активности гликозидаз, и эти величины практически не отличались от контрольных значений. **Заключение.** Ферментативная активность лизосомальных гликозидаз в группе мышей с внутривенным введением аполипопротеина A-I на фоне БЦЖ-инфицирования в 1,5–2 раза превышала соответствующие показатели в группе животных с БЦЖ-инфицированием без введения аполипопротеина A-I, т.е. без лечения.

Ключевые слова: аполипопротеин A-I, туберкулезное воспаление, БЦЖ, лизосомальные гликозидазы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.
Автор для переписки: Поляков Л.М., e-mail: plm@niibch.ru
Для цитирования: Поляков Л.М., Князев Р.А., Котова М.В., Русских Г.С., Соловьева Е.И., Рябченко А.В. Аполипопротеин A-I повышает активность лизосомальных гликозидаз в печени мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):51–55. doi: 10.18699/SSMJ20210605

Apolipoprotein A-I increases the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation

L.M. Polyakov, R.A. Knyasev, M.V. Kotova, G.S. Russkikh, E.I. Soloveva, A.V. Ryabchenko

Institute of Biochemistry of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

This work shows the ability of apolipoprotein A-I to influence the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice in a model of BCG-induced tuberculous inflammation. The aim of the investigation was to study the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice using a model of BCG-induced tuberculous inflammation after intravenous

administration of apolipoprotein A-I. **Material and methods**. The studies were performed on male CBA mice weighing 20-22 g. Disseminated tuberculous inflammation was modeled by a single intraperitoneal injection of 0.5 mg of BCG vaccine. The activity of lysosomal glycosidases was assessed spectrofluorimetrically by the content of hydrolysis products of the corresponding fluorogenic substrates. **Results.** Tuberculous inflammation led to a pronounced decrease in the activity of lysosomal glycosidases in the liver. Thus, β-galactosidase was decreased 2.3 times, β-glucosidase – 2.8 times, β-glucuronidase – 2.5 times compared with healthy animals. Intravenous injection of apolipoprotein A-I to animals against the background of BCG infection prevented a significant decrease in the enzymatic activity of glycosidases and these values practically did not differ from the control values. **Conclusions**. Enzymatic activity of lysosomal glycosidases in the group of mice with intravenous administration of apolipoprotein A-I against the background of BCG infection was 1.5–2 times higher than the corresponding indicators in the group of animals with BCG-infection without administration of apolipoprotein A-I, i.e. without treatment.

Key words: apolipoprotein A-I, tuberculous inflammation, BCG, lysosomal glycosidases.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.
Correspondence author: Polyakov L.M., e-mail: plm@niibch.ru
Citation: Polyakov L.M., Knyasev R.A., Kotova M.V., Russkikh G.S., Soloveva E.I., Ryabchenko A.V. Apolipoprotein A-I increases the activity of lysosomal glycosidases in the liver of mice with BCG-induced tuberculosis inflammation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):51–55. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210605

Введение

На сегодняшний день считается доказанной важнейшая роль лизосомальных гидролаз в процессах воспаления любого генеза, в том числе асептического [1]. В ранее проведенных исследованиях нами была показана способность аполипопротеина A-I (апо A-I) взаимодействовать с изониазидом, что явилось основанием для изучения возможности использования этого белка в качестве транспортной формы противотуберкулезного препарата. Применение комплекса «апо A-I – изониазид» в терапии мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением приводило к повышению в печени активности кислой фосфатазы и катепсина D, сниженной под влиянием микобактерий [2]. Поскольку незавершенность процесса фагоцитоза при туберкулезе может быть обусловлена недостаточной активностью гидролаз [3, 4], целью настоящего исследования явилось изучение влияния апо A-I на активность лизосомальных гликозидаз – β-галактозидазы (КФ 3.2.1.23), β-глюкозидазы (КФ 3.2.1.21) и β-глюкуронидазы (КФ 3.2.1.31) у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением.

Материал и методы

Исследования проводили на мышах-самцах CBA массой 20–22 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с принципами гуманности, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Диссеминированное туберкулезное воспаление моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения 0,5 мг вакцины БЦЖ («Микроген», г. Ставрополь) в 1 мл физиологического раствора [5]. Развитие устойчиво воспроизводимой модели туберкулезного воспаления тестировали через 14 дней с помощью морфологического исследования паренхиматозных органов. При изучении в световом микроскопе образцов тканей наблюдали формирующиеся гранулемы в печени и легких (до 20–30 клеток), состоящие преимущественно из макрофагов и лимфоцитов (данные не приведены). В селезенке отмечалась лимфоидная и макрофагальная гиперплазия. Окрашивание по Цилю – Нильсену показало наличие микобактерий в очагах инфекции, наиболее выраженное в легких и забрюшинной жировой клетчатке. Через 1 месяц после введения вакцины БЦЖ размер гранулем увеличивался до 50–60 клеток, среди них появлялись эпителиоидно-клеточные, а также смешанно-клеточные гранулемы, образованные эпителиоидными клетками, макрофагами и лимфоцитами. Животные были разделены на три группы по 6 особей: 1) контрольная группа (здоровые мыши); 2) БЦЖ-инфицированные мыши; 3) БЦЖ-инфицированные мыши с внутривенным введением апо A-I (апо A-I выделяли из липопротеинов высокой плотности плазмы крови человека описанным ранее способом [6]).

Инъекции апо A-I начинали через две недели после инфицирования и проводили в течение последующих двух недель. Апо A-I вводили в одну из хвостовых вен 2 раза в неделю (200 мкг в 100 мкл физиологического раствора). Контроль-

ным (здоровым) животным вводили равный объем физиологического раствора.

Для выделения фракции лизосом печеночный гомогенат центрифугировали трижды: при 750 g в течение 10 мин для осаждения ядер и неразрушенных клеток печени, при 3300 g в течение 10 мин для осаждения фракции тяжелых митохондрий и при 16300 g в течение 20 мин для осаждения лизосом. Осадок ресуспендировали в 0,05 М трис-HCl буфере (pH 7,4), содержащем 0,25 М сахарозы.

Ферментативную активность β-d-глюкозидазы (КФ 3.2.1.21), β-d-галактозидазы (КФ 3.2.1.23) и β-d-глюкуронидазы (КФ 3.2.1.31) в лизосомальной фракции гомогената печени определяли с использованием соответствующих флуорогенных субстратов 4-метилумбеллиферил-β-d-глюкопиранозида (Sigma, США, M3633), 4-метилумбеллиферил-β-d-галактозида (Diagnostic Chemicals Ltd., США) и 4-метилумбеллиферил-β-d-глюкуронида (Diagnostic Chemicals Ltd). Измерения проводили на спектрофлуориметре RF-5301PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 365 нм и эмиссии 465 нм. Концентрацию белка определяли по Бредфорду, на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Fisher Scientific, США). Спектрометрические измерения выполняли в ЦКП на базе НИИ биохимии ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Активность лизосомальных гликозидаз (β-галактозидазы, β-глюкозидазы и β-глюкуронидазы) в печени мышей с туберкулезным воспалением представлена в таблице.

Обращают на себя внимание существенные отличия активности ферментов в контрольной группе животных. Так, самая высокая ферментативная активность отмечалась для β-глюкуронидазы, а самая низкая – для β-глюкозидазы (более чем девятикратное различие). Инфицирование мышей вакциной БЦЖ через 4 недели вызывало значимое уменьшение активности гидролаз по сравнению с контрольной группой: активность β-галактозидазы снижалась в 2,3 раза ($p = 0,0016$), β-глюкозидазы – в 2,8 раза ($p = 0,0012$), β-глюкуронидазы – в 2,5 раза ($p = 0,0011$).

Внутривенное введение животным апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования препятствовало снижению ферментативной активности гликозидаз, величины практически не отличались от контрольных значений. Кроме того, следует подчеркнуть, что ферментативная активность всех трех лизосомальных гликозидаз в группе мышей с внутривенным введением апо А-I на фоне БЦЖ-инфицирования в полтора–два раза превышала величину соответствующих показателей животных с БЦЖ-инфицированием без введения апо А-I, т.е. без лечения.

Обсуждение

Проблема фагосомно-лизосомного слияния при туберкулезе, осложняющая лечение, а также предполагаемое влияние апо А-I на функциональное состояние лизосомальных мембран определили выбор данного белка в качестве фактора, модулирующего активность лизосомальных гликозидаз у мышей с БЦЖ-индуцированным туберкулезным воспалением. Следует отметить, что влияние микобактерий на активность представленных гидролаз может быть различным в зависимости от вида фермента и степени пато-

Активность лизосомальных гликозидаз у мышей в контроле, у мышей с туберкулезным воспалением и при внутривенном введении апо А-I на фоне воспаления

Activity of lysosomal glycosidases in control mice, in mice with tuberculous inflammation and after intravenous administration of apo A-I against the background of inflammation

Активность фермента (нмоль субстрата/мг белка в час)	Группа		
	Контроль	БЦЖ	БЦЖ + апо А-I
β-галактозидаза	44,61±4,57	19,80±2,56*	31,52±2,87#
β-глюкозидаза	15,57±2,35	5,57±0,65*	12,45±2,21#
β-глюкуронидаза	145,18 ± 13,32	58,58±4,43*	124,68±15,0#

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – животных группы контроля, # – БЦЖ-инфицированных животных.

генности возбудителя. В частности, показано, что микобактерии туберкулеза могут подавлять гидролазную активность лизосом перитонеальных макрофагов у мышей [7], и, следовательно, снижение активности гидролаз может являться следствием ингибирования лизосомальных гидролаз под действием микобактерий. Однако если учитывать способность микобактерий нарушать функциональное состояние лизосомального аппарата, можно сделать заключение о том, что снижение ферментативной активности гидролаз при моделировании туберкулезного воспаления является фактором, препятствующим уничтожению и элиминации возбудителя. Отсутствие уменьшения активности лизосомальных гидролаз в результате внутривенного введения апо A-I на данной модели туберкулезного воспаления может как раз являться положительным фактором, направленным на уничтожение микобактерии.

Полученные нами данные свидетельствуют, что апо A-I способен оказывать противовоспалительный эффект, по-видимому, снижая гиперактивность макрофагов. Так, показано, что апо A-I подавляет опосредованную CD40 провоспалительную передачу сигналов в макрофагах, предотвращая транслокацию TRAF-6 в липидные рафты посредством ABCA1-зависимой регуляции оттока свободного холестерина [8]. Это согласуется с данными о способности апо A-I снижать продукцию ФНО-α и ИЛ-1β моноцитами посредством блокировки контакт-индуцированного взаимодействия с Т-лимфоцитами [9]. Кроме того, обнаруженные нами факты могут являться отражением антимикробных свойств апо A-I, описанных в литературе для некоторых видов стафилококков [10] и обусловленных, по мнению авторов, взаимодействием амфипатных областей молекулы белка с липополисахаридами клеточной стенки бактерий. Противовоспалительная функция апо A-I, представленная в данной работе, может являться основой для новых терапевтических подходов при лечении воспалительных заболеваний, таких как туберкулез, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка и атеросклероз.

Выводы

1. БЦЖ-индуцированное туберкулезное воспаление вызывает значимое снижение в печени активности лизосомальных гликозидаз (β-галактозидазы – в 2,3 раза, β-глюкозидазы – в 2,8 раза, β-глюкуронидазы – в 2,5 раза по сравнению с нелеченным контролем).

2. Внутривенное введение мышам апо A-I на фоне туберкулезного воспаления не допускает значимого снижения ферментативной активности гликозидаз относительно контрольных величин.

3. Ферментативная активность всех трех лизосомальных гликозидаз в группе мышей с внутривенным введением апо A-I на фоне БЦЖ-инфицирования в 1,5–2 раза превышала соответствующие показатели в группе животных с БЦЖ-инфицированием без введения апо A-I (без лечения).

Список литературы / References

1. Rozenfeld P., Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol. Genet. Metab.* 2017;122(3):19–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.004

2. Суменкова Д.В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Влияние комплекса изониазида с аполипопротеином A-I на активность ферментов лизосом у мышей с моделью туберкулезного воспаления. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2012;75(11):28–30.

Sumenkova D.V., Polyakov L.M., Panin L.E. Influence of isoniazid complex with A-I apolipoprotein on activity of lysosomal enzymes in mice with tuberculous inflammation model. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(11):28–30. [In Russian].

3. Chua J., Vergne I., Master S., Deretic V. A tale of two lipids: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest. *Curr. Opin. Microbiol*. 2004;7(1):71–77. doi: 10.1016/j.mib.2003.12.011

4. Hmama Z., Sendide K., Talal A., Garcia R., Dobos K., Reiner N.E. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipoarabinomannan and rescue by an 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Cell. Sci.* 2004;117(Pt. 10):2131–2140. doi: 10.1242/jcs.01072

5. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Изд-во РАМН, 2007. 536 с.

Shkurupy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow, 2007. 536 c. [In Russian].

6. Sumenkova D.V., Polyakov L.M., Panin L.E. Apolipoprotein A-I as a carrier of lipopolysaccharide into rat hepatocytes. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013;155(6):738–740. doi: 10.1007/s10517-013-2240-z

7. Созинов В.А., Метелицына И.П., Плотникова Е.К. Влияние микобактерий туберкулеза на активность лизосомальных факторов перитонеальных макрофагов мышей. *Пробл. туберкулеза*. 1993;5:44–47.

Sozinov V.A., Metelitsyna I.P., Plotnikova E.K. Influence of mycobacterium tuberculosis on the activity of lysosomal factors of peritoneal macrophages in mice. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*. 1993;5:44–47. [In Russian].

8. Yin K., Chen W.J., Zhou Z.G., Zhao G.J., Lv Y.C., Ouyang X.P., Yu X.H., Fu Y., Jiang Z.S., Tang C.K. Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling via ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *J. Atheroscler. Thromb*. 2012;19(9):823–836. doi: 10.5551/jat.12823

9. Hyka N., Dayer J.M., Modoux C., Kohno T., Edwards C.K., Roux-Lombard P., Burger D. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood.* 2001;97(8):2381–2389. doi: 10.1182/blood.v97.8.2381

10. Tada N., Sakamoto T., Kagami A., Mochizuk K., Kurosaka K. Antimicrobial activity of lipoprotein particles containing apolipoprotein Al. *Mol. Cell. Biochem*. 1993;119(1-2):171–178. doi: 10.1007/BF00926868

Сведения об авторах:

Лев Михайлович Поляков, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru
Роман Александрович Князев, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru
Мария Владимировна Котова, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru
Галина Сергеевна Русских, ORCID: 0000-0003-1565-5248, e-mail: Russkikh_g@mail.ru
Елена Игоревна Соловьева, e-mail: klena01@gmail.com
Александр Владимирович Рябченко, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1658-4982, e-mail: borrelia@mail.ru

Information about the authors:

Lev M. Polyakov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru
Roman A. Knyazev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2678-8783, e-mail: Knjazev_roman@mail.ru
Mariay V. Kotova, ORCID: 0000-0001-6276-9630, e-mail: zerokiri@mail.ru
Galina S. Russkikh, ORCID: 0000-0003-1565-5248, e-mail: Russkikh_g@mail.ru
Elena I. Soloveva, e-mail: klena01@gmail.com
Aleksandr V. Ryabchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1658-4982, e-mail: borrelia@mail.ru

Поступила в редакцию 06.09.2021
После доработки 15.09.2021
Принята к публикации 02.11.2021

Received 06.09.2021
Revision received15.09.2021
Accepted 02.11.2021

УДК 616.45-001.1/.3:547.853.3:615.015 DOI: 10.18699/SSMJ20210606

Скрининговое исследование / Screening

Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного

А.А. Цибизова[1], А.Л. Ясенявская[1], А.А. Озеров[2], И.Н. Тюренков[2], О.А. Башкина[1], М.А. Самотруева[1]

[1] Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
[2] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Резюме

Цель работы – скрининговое исследование противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он с лабораторным шифром VMA–13–06 в отношении патогенной и условно-патогенной флоры. **Материал и методы**. Противомикробная активность VMA–13–06 устанавливалась в условиях *in vitro* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii* и *Citrobacter freundii* методом серийных разведений, путем формирования рядов различной концентрации исследуемого соединения. **Результаты**. Установлено, что VMA–13–06 в концентрациях 128 и 64 мкг/мл проявляет высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia*, сопоставимую с активностью препарата сравнения норфлоксацина. В концентрации 32 мкг/мл VMA–13–06 высоко активно в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*, в отношении *E. coli* и *K. pneumonia* показывая среднюю активность; в разведении от 16 до 4 мкг/мл VMA–13–06 средне активно в отношении данных микроорганизмов. В концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл производное пиримидина неактивно в отношении *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia*, во всех разведениях – в отношении *C. freundii* и *A. baumannii*. **Заключение**. Результаты скринингового исследования свидетельствуют о выраженном бактерицидном действии VMA–13–06 в отношении *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia*, сопоставимым с эффективностью препарата сравнения норфлоксацина.

Ключевые слова: производные пиримидина, противомикробная активность, бактерицидный эффект, бактериостатический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Автор для переписки: Ясенявская А.Л., e-mail: yasen_9@mail.ru

Для цитирования: Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н., Башкина О.А., Самотруева М.А. Скрининговые исследования противомикробной активности пиримидинового производного. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):56–60. doi: 10.18699/SSMJ20210606

Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative

A.A. Tsibizova[1], A.L. Yasenyavskaya[1], A.A. Ozerov[2], I.N. Tyurenkov[2], O.A. Bashkina[1], M.A. Samotrueva[1]

[1] Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121
[2] Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400131, Volgograd, Fallen Fighters Square, 1

Abstract

Aim of the study was to screen the antimicrobial activity of pyrimidine derivative 3-[2-(1-naphthyl)-2-oxoethyl]-6-bromoquinazoline-4(3H)-oh with laboratory cipher VMA–13–06 in relation to pathogenic and opportunistic flora. **Material and methods.** Antimicrobial activity of VMA–13–06 was established in vitro against strains of *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii* and *Citrobacter freundii* by the method of serial dilutions, by forming rows with different concentrations of the compound under study. **Results.** VMA–13–06 was found to exhibit high antibacterial activity against *S. aureus*, *S. pyogenes, E. coli* and *K. pneumonia* at concentrations of 128 and 64 μg/ml comparable to the activity of the comparison drug norfloxacin. At a concentration of 32 μg/ml, the studied derivative is highly active against *S. aureus* and *S. pyogenes* and shows average activity against *E. coli* and *K. pneumonia*. The compound VMA–13–06 in dilution from 16 to 4 μg/ml is moderately active against the above-mentioned microorganisms. At concentrations from 2 to 0.25 μg/ml, the pyrimidine derivative is inactive against *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* and *K. pneumonia*, in all dilutions – against *C. freundii* and *A. baumannii*. **Conclusions.** The results of a screening study indicate a pronounced bactericidal effect of VMA–13–06 against *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia* comparable to the comparison drug norfloxacin.

Key words: pyrimidine derivatives, antimicrobial activity, bactericidal effect, bacteriostatic effect.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Minzdrav of Russia in terms of conducting research on the topic «Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs» 48.2-2021.

Correspondence author: Yasenyavskaya A.L., e-mail: yasen_9@mail.ru

Citation: Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Screening studies of antimicrobial activity of pyrimidine derivative. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):56–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210606

Введение

В настоящее время важной проблемой является разработка современных безопасных и эффективных противомикробных средств, что связано с развитием антибиотикорезистентности микроорганизмов, приводящей к появлению устойчивых форм возбудителей инфекционной патологии [1, 2]. Особый интерес для разработки в качестве основы лекарственных препаратов представляют пиримидиновые соединения. Будучи структурными единицами нуклеиновых кислот, они обеспечивают безопасность и широкую биологическую активность [3]. Установлено, что пиримидиновые производные оказывают метаболическое, противовоспалительное, иммунотропное, регенераторное, противоопухолевое действие [4], обладают противомикробным, противогрибковым, противопротозойным и противовирусным эффектом [5].

В настоящее время идет активное изучение фармакологической активности пиримидиновых соединений с доказанной иммунотропностью, синтезированных учеными Волгоградского государственного медицинского университета. Целью настоящей работы послужило скрининговое исследование противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он с лабораторным шифром VMA–13–06 в отношении патогенной и условно-патогенной флоры.

Материал и методы

Противомикробная активность пиримидинового соединения VMA–13–06 устанавливалась в условиях *in vitro* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii* и *Citrobacter freundii*, которые были получены от пациентов с инфекционной патологией мочевыделительной системы, находящихся на стационарном лечении в урологическом отделении ГБУЗ АО Городская клиническая больница г. Астрахань. С целью идентификации рода и видов штаммов микроорганизмов использовали программно-аппаратный комплекс микробиологического анализатора BIOMIC V3 (Giles Scientific, США). Противомикробную активность определяли с помощью метода серийных разведений путем формирования рядов различной концентрации исследуемого соединения, мкг/мл: 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25. Культуры микроорганизмов засевали в пробирки и инкубировали при 37 °C в течение 24 ч, после чего центрифугировали и осадок пересевали на ГМФ-агар. Затем оценивали наличие характерного роста и устанавливали минимальную подавляющую концентрацию VMA–13–06.

В качестве контроля использовали пробирки с бактериями, внесенными в мясопептонный бульон, и ряды с разведениями препарата сравнения норфлоксацина, который активен в отношении

всех используемых штаммов микроорганизмов. Препарат сравнения выбран с учетом схожести химической структуры с исследуемым соединением, а также спектром противомикробной активности в отношении широкого круга микроорганизмов. Вид противомикробного действия производного пиримидина устанавливался на основании оценки подавления роста микробной культуры относительно положительного контроля: на 50 % – бактериостатический, на 90–100 % – бактерицидный эффект.

Результаты

Для сравнения выраженности противомикробного эффекта пиримидинового соединения VMA–13–06 использовано разведение норфлоксацина 64 мкг/мл. Установлено, что VMA–13–06 в концентрациях 128 и 64 мкг/мл проявляет высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia,* сопоставимую с активностью препарата сравнения норфлоксацина (таблица). В концентрации 32 мкг/мл изучаемое производное высоко активно только в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes,* а в отношении *E. coli* и *K. pneumonia* показывает среднюю активность. Соединение VMA–13–06 в разведении от 16 до 4 мкг/мл является среднеактивным в отношении данных четырех микроорганизмов. В концентрациях от 2 до 0,25 мкг/мл производное пиримидина неактивно в отношении *S. aureus, S. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia*, во всех разведениях – в отношении *C. freundii* и *A. baumannii*.

При определении минимальных подавляющих концентраций установлено, что норфлоксацин проявляет бактериостатическую активность (подавление роста микроорганизмов по сравнению с контролем на 50 %) в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes* в разведении 2 мкг/мл, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в разведении 4 мкг/мл, в отношении *C. freundii* и *A. baumannii* – в разведении 32 мкг/мл. Бактерицидная активность (подавление роста микроорганизмов по сравнению с контролем на 90–100 %) норфлоксацина отмечена в концентрации 16 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes*, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в разведении 32 мкг/мл, в отношении *C. freundii* и *A. baumannii* – в разведении 64 мкг/мл. Бактериостатическая активность VMA–13–06 в отноше-

Противомикробная активность соединения VMA–13–06

Antimicrobial activity of VMA–13–06

Соединение	*S. aureus*	*S. pyogenes*	*E. coli*	*K. pneumonia*	*C. freundii*	*A. baumannii*
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Норфлоксацин, мкг/мл						
128	–	–	–	–	–	–
64	–	–	–	–	–	–
32	–	–	–	–	++	++
16	–	–	++	++	++	+++
8	++	++	++	++	+++	+++
4	++	++	++	++	+++	+++
2	++	++	+++	+++	+++	+++
1	+++	+++	++++	++++	++++	++++
0,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,25	++++	++++	++++	++++	++++	++++
VMA–13–06, мкг/мл						
128	–	–	–	–	++++	++++
64	–	–	–	–	++++	++++
32	–	–	++	++	++++	++++
16	++	++	++	++	++++	++++
8	++	++	++	++	++++	++++
4	++	++	++	++	++++	++++
2	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,5	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,25	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Примечание. «–» – разведения высокой активности (отсутствие характерного роста); «+» – разведения активные (наличие характерного роста менее 25 %); «++» разведения средней активности (наличие характерного роста от 25 до 50 %); «+++» – разведения малоактивные (наличие характерного роста от 50 до 75 %); «++++» – разведения неактивные (наличие характерного роста более 75 %).

нии *S. aureus, St. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumoniae* показана в разведении 4 мкг/мл, бактерицидная активность отмечена в отношении *S. aureus* и *St. pyogenes* в концентрации 32 мкг/мл, в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* – в концентрации 64 мкг/мл. В отношении *C. freundii* и *A. baumannii* минимальные подавляющие концентрации VMA–13–06 не достигнуты.

Обсуждение

Установлено, что пиримидиновое производное 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он оказывает противомикробное действие в отношении *S. aureus, St. pyogenes, E. coli* и *K. pneumonia,* которое, вероятно, реализуется за счет ингибирования ферментов, участвующих в синтезе фолиевой кислоты в бактериальной клетке, или же за счет подавления бактериальной ДНК-топоизомеразы II, что в конечном итоге приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот [6]. Полученный результат сопоставим с противомикробной активностью препарата сравнения – норфлоксацина. Установленное антимикробное действие нового производного пиримидина в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры сопоставимо с эффектом других пиримидиновых соединений. Доказано, что соединения 2,4-диоксо-1,4-дигидротиено[3,2]пиримидин-3-карбоновых кислот активны в отношении штаммов *S. aureus* и *B. subtilis*, 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов – в отношении бактерий рода *Staphylococcus* и *Streptococcus* [7, 8].

Заключение

Результаты скринигового исследования противомикробной активности пиримидинового производного 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он свидетельствуют о его выраженном бактерицидном действии в отношении *S. aureus*, *St. pyogenes*, *E. coli* и *K. pneumonia,* что актуализирует проведение более детальных исследований антибактериальной активности, в том числе и в условиях *in vivo*.

Список литературы

1. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(2):95–102.

2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатр. фармакол.* 2017;14(5):341–355. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782

3. Офицерова Е.С., Алексеева Л.Н., Шкляренко А.А., Яковлев И.П. Биологическая активность новых 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3, 4-d] пиримидинов. *Асп. вестн. Поволжья*. 2020;(1-2): 146–151. [In Russian]. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151

4. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астрах. мед. ж.* 2015;10(1):12–29

5. Самотруева М.А., Озеров А.А., Старикова А.А., Габитова Н.М., Мережкина Д.В., Цибизова А.А., Тюренков И.Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3H)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Фармация и фармакол.* 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329

6. Торопыно А.В., Шевченко А.А. Биохимические свойства выделенных из фецес культур *E. coli* и чувствительность эшерихий к антибиотикам. *Вет. патол.* 2020;(1):32–40.

7. Лужнова С.А., Тырков А.Г., Габитова Н.М., Юртаева Е.А. Синтез и противомикробная активность 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов. *Хим.-фармац. ж.* 2018;52 (6):18–21.

8. Ткаченко Е.В., Губарь С.Н., Журавель И.А., Датхаев У.М., Жакипбеков К.С. Синтез и противомикробная активность амидов 2,4-диоксо-1,4-дигидро-2H-тиено[32-d]пиримидин-3-ил)карбоновых кислот. *Вестн. КазНМУ.* 2018;(1):347–350.

References

1. Gusarov V.G., Karpov O.E., Zamyatin M.N. Antibiotic resistance of surgical infections: current state of the problemy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2017;12(2):95–102. [In Russian].

2. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2017;14(5):341–355. [In Russian]. doi: 10.15690/pf.v14i5.1782

3. Ofitserova E.S., Alekseeva L.N., Shklyarenko A.A., Yakovlev I.P. Biological activity of new 6-[(1-naphthylmethyl) thio]-4-chloropyrazolo[3, 4-d] pyrimidines. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2020;(1-2):146–151. [In Russian]. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151

4. Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2015;10(1):12–29. [In Russian].

5. Samotrueva M.A., Ozerov A.A., Starikova A.A., Gabitova N.M., Merezhkina D.V., Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N. Antimicrobial activity study of new quinazolin-4(3h)-ones against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2021;9(4):318–329. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.

6. Toropyno A.V., Shevchenko A.A. Biochemical properties of E. coli cultures isolated from feces and sensitivity of Escherichia to antibiotics. *Veterinarnaya patologiya =Veterinary Pathology.* 2020;(1):32–40. [In Russian].

7. Luzhnova S.A., Tyrkov A.G., Gabitova N.M., Yurtaeva E.A. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52:506–509.

8. Tkachenko E.V., Gubar' S.N., Zhuravel' I.A., Datkhaev U.M., Zhakipbekov K.S. Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-thieno [32-d] pyrimidin-3-yl) carboxylic acid amides. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2018;(1):347–350. [In Russian].

Сведения об авторах:

Александра Александровна Цибизова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Александр Александрович Озеров, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Иван Николаевич Тюренков, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru
Ольга Александровна Башкина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Марина Александровна Самотруева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Alexandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru
Anna L. Yasenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCHID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Alexander A. Ozerov, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4721-0959, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com
Ivan N. Tyurenkov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0001-7574-3923, e-mail: fibfuv@mail.ru
Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor, ORCHID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 01.10.2021
После доработки 18.10.2021
Принята к публикации 03.11.2021

Received 01.10.2021
Revision received 18.10.2021
Accepted 03.11.2021

УДК 616.379 – 008. 64:[577.151 + 616.152 DOI: 10.18699/SSMJ20210607

Оригинальное исследование / Research article

Активность матриксных металлопротеиназ и концентрация их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии компенсации заболевания

А.В. Зубова[1], А.Р. Колпаков[1, 2], Г.С. Русских[2], О.Н. Потеряева[2]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
[2] НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Цель исследования – проверка гипотезы о возможной причине снижения активности матриксных металлопротеиназ (ММП) как следствие высокой концентрации их тканевых ингибиторов (ТИМП) в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). **Материал и методы.** Использованы сыворотки крови больных СД-2, находящихся под наблюдением в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины. По содержанию в сыворотке крови гликированного гемоглобина (HbA_{1C}, %) пациенты были разделены на три группы: в стадии компенсации (6,0–6,5 % HbA_{1C}), субкомпенсации (6,6–7,0 % HbA_{1C}) и декомпенсации (>7,0 % HbA_{1C}). Активность ММП-2 и -7 в образцах сыворотки крови измеряли флуориметрическим методом с использованием специфического для этих ММП флуоресцентного субстрата. Концентрацию ТИМП-1 (ингибитора всех не мембранно-связанных ММП) и ТИМП-2 (активного в отношении ММП-2 и -7) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты и их обсуждение.** У больных СД-2 выявлено снижение активности ММП-2 и -7, наиболее выраженное на стадии декомпенсации. Повышение концентрации ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови всех пациентов, при этом значимых изменений содержания ТИМП-2 не обнаружено. На стадии декомпенсации снижение активности ММП сопровождалось снижением содержания инсулина, С-пептида и соответствующим повышением уровня проинсулина. Между концентрациями ТИМП-1 и инсулина у пациентов в стадии декомпенсации СД-2 найдена обратная корреляционная связь. Предполагается, что активность ММП-2 и -7 по сравнению с их ингибиторами образует более сильные корреляционные связи с параметрами углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, матриксные металлопротеиназы-2 и -7, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ-1 и -2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проректору по научной работе Новосибирского государственного университета д.м.н., профессору Т.И. Поспеловой, ректору Новосибирского государственного университета д.м.н., профессору И.О. Маринкину за поддержку данного исследования.

Автор для переписки: Зубова А.В., e-mail: annaf07@list.ru

Для цитирования: Зубова А.В., Колпаков А.Р., Русских Г.С., Потеряева О.Н. Активность матриксных металлопротеиназ и концентрация их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии компенсации заболевания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6): 61–67. doi: 10.18699/SSMJ20210607

The activity of matrix metalloproteinases and the concentration of their tissue inhibitors in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the stage of compensation of the disease

A.V. Zubova[1], A.R. Kolpakov[1, 2], G.S. Russkikh[2], O.N. Poteryaeva[2]

[1] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] *Research Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The aim of the study was to test the hypothesis on the possible reason for the decrease in the activity of matrix metalloproteinases (MMPs) as a consequence of the high concentration of their tissue inhibitors (TIMPs) in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Material and methods.** In the experimental part of the article, we used the blood serum of patients under observation in the clinic of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. According to the content of glycated hemoglobin (HbA_{1C}) in blood serum, the patients were divided into 3 groups: at the stage of compensation (6.0–6.5 % HbA_{1C}), at the stage of subcompensation (6.6–7.0 % HbA_{1C}) and decompensation (> 7.0 % HbA_{1C}). The activity of MMPs 2 and 7 in blood serum samples was measured by a fluorimetric method using a fluorescent substrate specific for these MMPs. The concentration of TIMP-1 (inhibitor of all non-membrane-bound MMPs) and TIMP-2 (active against MMP-2 and -7) in blood serum were determined by enzyme immunoassay. **Results and discussion.** In patients with T2DM, the MMP-2 and -7 activities decreased, more pronouncedly at the stage of decompensation. An increase in the concentration of TIMP-1 was observed in the serum of all patients, while no significant changes in the content of TIMP-2 were found. At the stage of decompensation, a decrease in MMP activity was accompanied by a decrease in the content of insulin, C-peptide and a corresponding increase in the level of proinsulin. An inverse correlation was found between the concentrations of TIMP-1 and insulin in patients at the stage of decompensation of T2DM. It is assumed that the activity of MMP-2 and -7, in comparison with their inhibitors, forms stronger correlations with the parameters of carbohydrate metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 and -7, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and -2.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Vice-Rector for Scientific Work of the Novosibirsk State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor T.I. Pospelova, to the rector of Novosibirsk State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor I.O. Marinkin for supporting this study

Correspondence author: Zubova A.V., e-mail: annaf07@list.ru

Citation: Zubova A.V., Kolpakov A.R., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N. The activity of matrix metalloproteinases and the concentration of their tissue inhibitors in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the stage of compensation of the disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):61–67. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210607

Введение

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных протеиназ. Свое название они получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса, в активном центре содержат ионы цинка [1]. В настоящее время в литературе описано около 30 ММП, функционирующих в организме человека [2]. Существует также биологический механизм, ограничивающий их активность: клетки стромы секретируют специфические тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. ТИМП представляют собой белки небольшого размера (21 до 29 кДа), связывающие ММП в стехиометрическом соотношении 1:1. У позвоночных идентифицированы четыре ТИМП (ТИМП-1, -2, -3 и -4), и их экспрессия регулируется в ходе развития и ремоделирования ткани [3].

ММП и их ингибиторы выполняют важную роль в процессе формирования и функционирования островков Лангерганса, регулируя в них рост сосудистой системы [4]. В патологических условиях, связанных с несбалансированной активностью ММП, изменения концентрации ТИМП считаются важным фактором, так как напрямую влияют на активность ММП [5].

Ранее в НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины на этапе исследования роли ММП-2, -7 в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД-2) установлено, что у 72 % больных снижается активность ферментов, значительно уменьшается концентрация С-пептида и повышается содержание проинсулина. На основании этого высказано предположение, что ММП-2 и ММП-7 участвуют в деградации препрогормона (молекулярная масса 11,5 кДа) и отщеплении С-пептида от прогормона с образованием молекулы инсулина (6 кДа) [6]. Одной из возможных причин снижения их активности может быть повышенная концентрация ингибитора ТИМП в сыворотке крови больных. Для проверки данной гипотезы в настоящем исследовании изучено содержание ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных СД-2. ТИМП-1 был выбран как ингибитор всех не мембранно-связанных ММП, а ТИМП-2 – как фермент, активный в отношении ММП-2 и -7 [7].

Цель исследования – определить наличие связи между изменением активности ММП-2, -7 и концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных СД-2 на различных стадиях компенсации заболевания, установить зависимость между содержанием ТИМП-1 и ТИМП-2 и основными показателями углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1C}), инсулина).

Материал и методы

Исследование выполнено с использованием сыворотки крови больных, находящихся под наблюдением в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (78 человек, из них 33 мужчины и 45 женщин, средний возраст 63,0 ± 4,3 года). Диагноз СД-2 поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету 1999 года. По содержанию HbA_{1C} в сыворотке крови, взятой натощак, пациенты были разделены на три группы: в стадии компенсации (6,0–6,5 % HbA_{1C}), субкомпенсации (6,6–7,0 % HbA_{1C}) и декомпенсации (>7,0 % HbA_{1C}). Обследование выполнялось при поступлении больных в стационар до начала регулярного приема противодиабетических препаратов. В качестве контрольных значений использовались показатели крови здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с больными СД-2. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека, после подписания пациентами информированного согласия, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 70 от 18 декабря 2014 г.).

Показатели углеводного обмена (содержание глюкозы, инсулина, HbA_{1C}) определяли на автоанализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, США), активность ММП-2 и -7 – флуориметрическим методом с использованием специфического для этих ММП флуоресцентного субстрата MCA-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH_2 (MCA – (7-метоксикумарин-4-ил)ацетил, DPA – N-3-(2,4-динитрофенил)-L-α,β-диаминопропионил) (MP Biomedicals, США) [8]. В связи с тем что данный субстрат позволяет определять суммарную активность ММП (преимущественно ММП-2 и -7), не требуется добавления специфических ингибиторов для их подавления. Измерение проводили на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Япония), поглощение при λ = 325 нм, эмиссия при λ = 393 нм. Активность выражали в мкмоль субстрата/л в час.

Концентрацию ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Thermo Fisher Scientific и Bio-Techne (США) соответственно), содержание С-пептида – методом конкурентного связывания с применением набора для твердофазного ИФА (DRG, США). Фотометрию проводили при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Рассчитывали соотношение «проинсулин:ММП», где «проинсулин» – концентрация проинсулина (ИФА, BioVender, Чехия), «ММП» – активность ММП-2, -7 [9]. Для оценки общей периферической инсулинорезистентности использовали индекс HOMA-IR [10]:

HOMA-IR = [инсулин (мкЕд/мл) × глюкоза (ммоль/л)]/22,5.

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нормально распределенных признаков вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку (SEM), представляли в виде M ± SEM. Для оценки различий нормально распределенных признаков применяли параметрический критерий Стьюдента и считали различия значимыми при $p < 0,05$. В слу-

чае непараметрического распределения значений вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили и представляли в виде Me [Q1; Q3], статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену [11].

Результаты и их обсуждение

В сыворотке крови больных СД-2 обнаружено значительное снижение активности ММП, максимальное – у пациентов в стадии декомпенсации (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой (здоровые) и в 1,6 раза по сравнению с группой в стадии компенсации) (таблица). У больных в стадиях компенсированного и субкомпенсированного СД-2 концентрация проинсулина сохранялась в пределах нормальных значений (см. таблицу), а в стадии декомпенсации содержание проинсулина было в 2,5 и 2,9 раза больше, чем в стадиях субкомпенсации и компенсации соответственно. В данной группе больных был повышен уровень глюкозы (в 1,7 раза) по сравнению со стадией субкомпенсации. В стадии декомпенсации наряду с возрастанием содержания HbA_{1C} и глюкозы происходило выраженное увеличение концентрации проинсулина, в то время как активность ММП-2, -7, содержание инсулина и С-пептида резко снижались. В результате значение отношения активности ММП-2, -7 к концентрации проинсулина на стадии декомпенсации СД было в 4 раза меньше, чем на стадиях компенсации и субкомпенсации (см. таблицу).

Индекс HOMA-IR у больных превышал контрольные значения (см. таблицу). В группе III он был меньше, чем в группе II (в 1,8 раза), так же как концентрация инсулина (в 1,95 раза), что свидетельствует о снижении компенсаторной функции поджелудочной железы по выработке инсулина в ответ на длительную гипергликемию. Обращает на себя внимание как значительное повышение содержания инсулина у больных I и II групп по сравнению с контролем, так и его существенное снижение в группе III относительно пациентов в

Основные показатели углеводного обмена, суммарная активность ММП-2 и -7, содержание ТИМП в сыворотке крови больных в зависимости от стадии компенсации СД-2

The main indicators of carbohydrate metabolism, total activity of MMP-2 and -7, TIMP content in blood serum of patients, depending on the stage of compensation of type 2 diabetes

Показатель	Здоровые доноры, *n* = 25	Стадии компенсации СД 2 типа		
		I группа, *n* = 26	II группа, *n* = 11	III группа, *n* = 41
Содержание HbA_{1C}, %	4,01 ± 0,82	6,01 ± 0,16^	6,71 ± 0,10^^	9,02 ± 0,76^^,**,#
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	4,20 ± 0,41	5,80 ± 0,20 ^	7,50 ± 0,40 ^^,*	10,00 ± 1,20**,#
Содержание инсулина, мкЕд/мл	5,91 ± 0,60	25,38 ± 5,07^^	34,69 ± 5,46^^,*	17,76 ± 2,49^^,**,##
Содержание С-пептида, нг/мл	0,71 ± 0,08	2,51 ± 0,36^^	2,01 ± 0,56^^	1,80 ± 0,32**,^^
Содержание проинсулина, пмоль/л	2,56 ± 0,23	2,91 ± 0,62	2,51 ± 0,58	7,32 ± 1,92^^,**,##
HOMA-IR	1,81 ± 0,80	6,65 ± 1,48^^	13,37 ± 2,59^^,**	7,23 ± 1,24^^,*,,##
Активность ММП-2, -7, мкмоль МСА/л в час	258,3 ± 12,1	152,5 ± 34,6^^	119,9 ± 46,2^^,*	93,0 ± 21,8^^,**,#
Отношение содержания проинсулина к активности ММП-2, -7	1:100	1:52^	1:48^	1:12^^,**,#
Содержание ТИМП-1, нг/мл	*n* = 10 99,60 [96,78; 103,75]	*n* = 24 277,50 [224,63; 375,00]^^	*n* = 10 247,50 [232,50; 277,50]^^	*n* = 38 296,25 [256,88; 375,00]^^
Содержание ТИМП-2, нг/мл	*n* = 10 62,00 [26,13; 104,40]	*n* = 24 75,00 [64,38; 122,5]	*n* = 10 77,50 [72,50; 85,00]	*n* = 38 82,50 [61,88; 120,00]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей I группы (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$), II группы (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$) и группы контроля (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$).

стадии компенсации и субкомпенсации. Одновременно в этой группе было повышено содержание проинсулина, а концентрация С-пептида – снижена по сравнению со стадией компенсации (на 28 %).

Расчет отношения концентрации проинсулина к активности ММП-2 и -7 показал, что на стадиях компенсации и субкомпенсации СД-2 оно составляло около 1:50, в то время как на стадии декомпенсации – 1:12. Обнаружена обратная корреляция между активностью ММП-2, -7 и содержанием проинсулина ($r = –0,800$, $p < 0,05$), HbA_{1C} ($r = – 0,348$, $p < 0,05$) и инсулина ($r = –0,329$, $p < 0,05$) у больных СД-2 на стадии декомпенсации. Зависимости между уровнем глюкозы и активностью ММП-2, -7 не выявлено ($r = – 0,008$, $p > 0,05$).

Ранее нами высказано предположение, что ММП участвуют в деградации препроинсулина и проинсулина с образованием молекулы активного инсулина [12]. Таким образом, выявленное снижение активности ММП-2, -7 у больных СД-2 может являться показателем ухудшения течения диабета и развития стадии декомпенсации. Снижение протеолитической активности ММП способствует избыточному отложению белков внеклеточного матрикса, утолщению базальных мембран, облитерации капилляров, что ведет к диабетическим сосудистым нарушениям [13]. Практическая значимость этого блока исследования заключается в том, что концентрация проинсулина и С-пептида, их соотношение с активностью ММП-2, -7 может являться важным диагностическим критерием, который позволяет судить о степени декомпенсации диабета и развитии его осложнений.

Поскольку активность ММП зависит от их ингибиторов, было проведено определение концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови 72 больных (см. таблицу). Статистически значимое повышение содержания ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови пациентов на всех стадиях компенсации СД-2, в отличие от ММП, активность которых снижалась только в стадии декомпенсации. По концентрации ТИМП-2 группы значимо не различались (см. таблицу).

Несмотря на то что в сыворотке крови больных в стадии декомпенсации СД-2 концентрация ингибитора ТИМП-1 была существенно меньше, а активность ММП-2, -7 больше, чем у лиц контрольной группы, значимая корреляционная связь между показателями не выявлена ($r = –0,078$, $p > 0,05$). В то же время при анализе зависимостей между содержанием ТИМП-1 и ТИМП-2 и показателями углеводного обмена у пациентов III группы обнаружена корреляция между концентрациями ТИМП-1 и инсулина ($r = –0,328$, $p < 0,05$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что у больных СД-2 происходит снижение активности ММП-2 и -7, наиболее выраженное на стадии декомпенсации. Повышение концентрации ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови всех пациентов, при этом значимых изменений содержания ТИМП-2 не обнаружено. На стадии декомпенсации снижение активности ММП сопровождалось снижением содержания инсулина, С-пептида и соответствующим повышением уровня проинсулина. Между концентрациями ТИМП-1 и инсулина у пациентов в стадии декомпенсации СД-2 найдена обратная корреляционная связь.

Из этого следует, что какие-то другие активные соединения в большей степени также могут влиять на снижение активности ММП-2, -7. Возможно, в условиях гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование ТИМП-1 и ТИМП-2, как это характерно для белковых структур [14]. Процесс гликирования модифицирует белки и изменяет их биомеханические и биохимические свойства [15–17]. Учитывая обнаруженные корреляционные связи, их силу, можно сделать вывод, что активность ММП-2 и -7 по сравнению с концентрацией их ингибиторов образует более сильные корреляционные связи с параметрами углеводного обмена. Поэтому можно предположить, что одним из механизмов изменения активности ММП и их тканевых ингибиторов является процесс гликирования [18]. Так, хорошо известно, что гликирование белков, наблюдаемое у больных сахарным диабетом, приводит к изменению их свойств [14], это касается и ММП [19, 20]. Однако проблема взаимоотношений между ММП и их ингибиторами до сих пор остается малоизученной и требует дальнейшего изучения [18, 21].

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» и «Современные оптические исследования» ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Список литературы / References

1. Kadoglou N.P., Liapis C.D. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneu-

rysms. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004;20(4):419–432. doi: 10.1185/030079904125003143

2. Fernandez-Patron C. Kassiri Z., Leung D. Modulation of systemic metabolism by MMP-2: from MMP-2 deficiency in mice to MMP-2 deficiency in patients. *Compr. Physiol.* 2016;6(4):1935–1949. doi: 10.1002/cphy.c160010

3. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* 2006;69(3):562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002

4. Manello F., Medda V. Nuclear localization of matrix metalloproteinases. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2012;47:27–58. doi: 10.1016/j.proghi.2011.12.002

5. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003;92:827–839. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D

6. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Анализ активности матриксных металлопротеиназ и α-1 протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2011;152(11):509–510.

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Analysis of serum activities of matrix metalloproteinases and α1-proteinase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011;152(11):578–579. [In Russian].doi: 10.1007/s10517-012-1579-x

7. Hrabi A., Socha J.K., Sechman A. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-2, -7, -9) and their tissue inhibitors (TIMP-2, -3) in the regression of chicken postovulatory follicles. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2018;260:32–40. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.02.008

8. Nagase H., Karamanos N. Metalloproteinases in health and disease: challenges and the future prospects. *FEBS J.* 2011;278(1):1. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07917.x

9. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Зубова А.В., Геворгян М.М. Проинсулин – диагностический биохимический маркер декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа. *Клин. лаб. диагност.* 2017;62(5):278–282. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Zubova A.V., Gevorgyan M.M. Proinsulin is a diagnostic biochemical marker of type 2 decompensated diabetes mellitus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(5):278–282. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282

10. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

Glantz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. [In Russian].

12. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Влияние липопротеинов высокой плотности на продукцию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы крыс и активность в них матриксных металлопротеаз. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2011;5:78.

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Influence of high density lipoproteins on insulin production by islets of Langerhans of the rat pancreas and the activity of matrix metalloproteases in them. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2011;5:78. [In Russian].

13. Jazet I.M., Pijl H., Meinders A.E. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth. J. Med.* 2003;61(6):194–212.

14. Вельков В.В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и в оценке рисков его осложнений. *Клин.-лаб. консилиум.* 2008;4(23):32–45.

Velkov V.V. Glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus and in the assessment of the risks of its complications. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical and Laboratory Consultation*. 2008;4(23):32–45. [In Russian].

15. Żurawska-Płaksej E., Rorbach-Dolata A., Wiglusz K., Piwowar A. The effect of glycation on bovine serum albumin conformation and ligand binding properties with regard to gliclazide. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc*. 2018;189:625–633. doi: 10.1016/j.saa.2017.08.071

16. Kuzan A., Michel O., Gamian A. Glycation of matrix proteins in the artery inhibits migration of smooth muscle cells from the media to the intima. *Folia Biol. (Praha)*. 2017;63(3):105–114.

17. Peeters S.A., Engelen L., Buijs J., Theilade S., Rossing P., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. Associations between advanced glycationendproducts and matrix metalloproteinases and its inhibitor in individuals with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2018;32(3):325–329. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.12.011

18. Zhou P., Yang C., Zhang S., Ke Z.-X., Chen D.-X., Li Y.-Q., Li Q. The imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 contributes to collagen deposition disorder in diabetic non-injured skin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:734485. doi: 10.3389/fendo.2021.734485

19. Derosa G., Cicero A.F.G., Scalise F., Avanzini M.A., Tinelli C., Piccinni M.N., Peros E., Geroldi D., Fogari E., D'Angelo A. Metalloproteinase-2 and -9 in diabetic and nondiabetic subjects during acute coronary syndromes. *Endothelium.* 2007;14(1):45–51. doi: 10.1080/10623320601177064

20. Kostov K., Blazhev A. Use of glycated hemoglobin (A1c) as a biomarker for vascular risk in type 2

diabetes: its relationship with matrix metalloproteinases-2 , -9 and the metabolism of collagen IV and elastin. *Medicina*. 2020;56(5):231. doi: 10.3390/medicina56050231

21. Kadoglou N.P., Daskalopoulou S.S., Perrea D., Liapis C.D. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. *Angiology.* 2005;56(2):173–189. doi: 10.1177/000331970505600208

Сведения об авторах:

Анна Владимировна Зубова, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5762-957X, e-mail: annaf07@list.ru
Аркадий Ростиславович Колпаков, д.м.н., проф, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Галина Сергеевна Русских, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0777-0924, e-mail: russkikh_g@ soramn.ru
Ольга Николаевна Потеряева, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_poteryaeva@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Zubova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5762-957X, e-mail: annaf07@list.ru
Arkady R. Kolpakov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: kolpakov2@yandex.ru
Galina S. Russkikh, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0777-0924, e-mail: russkikh_g@ soramn.ru
Olga N. Poteryaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_poteryaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 12.11.2021
После доработки 18.11.2021
Принята к публикации 23.11.2021

Received 12.11.2021
Revision received 18.11.2021
Accepted 23.11.2021

УДК 616.36-003.826 DOI: 10.18699/SSMJ20210608

Оригинальное исследование / Research article

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции

А.А. Карасева, Н.Е. Евдокимова, А.Д. Худякова, Е.В. Стрюкова, М.В. Волкова, И.И. Логвиненко

НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Целью нашего исследования было изучить ассоциации сочетания неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и метаболических нарушений с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции у жителей г. Новосибирска. **Материал и методы.** Выполнено одномоментное исследование, в которое включено 215 человек (35,9 % мужчин) в возрасте 26–60 лет, не менее двух месяцев назад перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с легким (n = 99), среднетяжелым (n = 103) и тяжелым (n = 13) течением. В связи с небольшим количеством лиц с тяжелым течением COVID-19 две последние группы были объединены. У пациентов определяли индекс стеатоза печени (HSI), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, активность АлАТ и гамма-глутамилтранспептидазы, содержание глюкозы и триглицеридов, систолическое и диастолическое артериальное давление, выполняли УЗИ органов брюшной полости. **Результаты.** В группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 доля пациентов с установленным диагнозом НАЖБП по индексу HSI была достоверно выше по сравнению с группой лиц с легким течением коронавирусной инфекции. У больных с легкой степенью тяжести COVID-19, у которых была диагностирована НАЖБП, активность АлАТ, гамма-глутамилтранспептидазы, содержание глюкозы, триглицеридов, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление были больше, чем в отсутствие НАЖБП. Схожие различия сохранялись и для пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением. При пошаговом исключении кардиометаболических показателей из модели логистической регрессии концентрация триглицеридов и ИМТ сохранили ассоциацию со стеатогепатозом независимо от степени тяжести COVID-19. При создании подобной модели для индекса HSI значимая связь была показана при легкой степени тяжести COVID-19 для активности АлАТ, при среднетяжелой и тяжелой степени – для активности АлАТ и ИМТ. **Заключение.** У пациентов с НАЖБП отмечено более тяжелое течение COVID-19. Выявлены ассоциации тяжести течения COVID-19 с сочетанием НАЖБП и других кардиометаболических изменений в организме, таких как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, COVID-19, HSI, фиброз, метаболические параметры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-5 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции».

Автор для переписки: Худякова А.Д., e-mail: alene.elene@gmail.com

Для цитирования: Карасева А.А., Евдокимова Н.Е., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Волкова М.В., Логвиненко И.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):68–75. doi: 10.18699/SSMJ20210608

Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic liver dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19

A.A. Karaseva, N.E. Evdokimova, A.D. Khudyakova, E.V. Striukova, M.V. Volkova, I.I. Logvinenko

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Abstract

Our study aimed to explore associated non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic liver dysfunction influence on the severity of the new coronavirus infection COVID-19. **Material and methods.** The study design was a cross-sectional study. The research included 215 patients (39.50 % of men) aged 26–60 years who had undergone a new coronavirus infection COVID-19 at least two months ago. Participants were divided into three groups by severity of infection: mild (n = 99), moderate and severe (n = 116) by anamnesis. Hepatic steatosis index (HIS), body mass index (BMI), waist circumference, alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase activity, glucose and triglyceride content, systolic and diastolic pressure were calculated and abdominal ultrasound examination was done. **Results.** In the group with moderate and severe course of COVID-19, the proportion of patients diagnosed with NAFLD according to the HSI index was significantly higher compared to patients with mild coronavirus infection. Patients with mild COVID-19, who were diagnosed with NAFLD, had higher alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase activity, glucose and triglyceride content, BMI, systolic and diastolic pressure, waist circumference compared to patients without NAFLD. Similar differences persisted for patients with moderate and severe course. With the step-by-step exclusion of cardiometabolic parameters from the logistic regression model, the triglyceride content and BMI retained association with steatohepatosis according to ultrasound data, regardless of severity. When creating a similar model for the HSI index, significant correlation was shown for alanine aminotransferase activity in patients with mild COVID-19, for alanine aminotransferase activity and BMI – in patients with moderate and severe COVID-19. **Conclusions.** Patients with NAFLD have a more severe course of COVID-19. In addition, associations of the severity of COVID-19 with a combination of NAFLD and other cardiometabolic changes in the body, such as arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, were revealed.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, COVID-19, HSI, fibrosis, metabolic parameters.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the budgetary theme No. AAAA-A19-119101490005-5 “Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”.

Correspondence author: Khudyakova A.D., e-mail: alene.elene@gmail.com

Citation: Karaseva A.A., Evdokimova N.E., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Volkova M.V., Logvinenko I.I. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic liver dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):68–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210608

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 охватила все страны мира, по данным ВОЗ на конец III квартала 2021 г. общее количество зарегистрированных случаев заболевания составляет 226 миллионов, а число смертельных исходов превысило 4 миллиона человек [1]. Сопутствующие метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, такие как диабет и артериальная гипертензия, усугубляют тяжесть течения инфекции и широко распространены среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [2, 3].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний печени во всем мире [4]. Определено, что частота встречаемости НАЖБП в общей популяции в мире во всех возрастных категориях составляет 6,3–33,0 %, однако значительно чаще выявляется у лиц с ожирением (до 62–93 %) [5]. НАЖБП является хорошо извест-

ным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета и тесно связана со смертностью из-за этих заболеваний [6]. В 2020 г. международная группа экспертов опубликовала новый термин, наиболее полно отражающий патогенез данного заболевания – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) [7]. Принимая во внимание ассоциацию НАЖБП с метаболическим синдромом, таких пациентов следует относить к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19 [8].

Показано, что МАЖБП может увеличивать тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19 [3, 9, 10]. Исходя из вышесказанного, целью исследования было изучить ассоциации сочетания НАЖБП и метаболических нарушений с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции у жителей г. Новосибирска.

Методы

На базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) выполнено одномоментное обследование лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. В исследование включены пациенты при наличии положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ПЦР вне зависимости от клинических проявлений и/или выявления антител класса IgG к коронавирусу по истечении двух месяцев после появления первых симптомов клинически подтвержденной инфекции COVID-19. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми или хроническими заболеваниями печени в стадии обострения или неполной ремиссии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, которое выполнено в рамках бюджетной темы АААА-А19-119101490005-56 и одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

У всех пациентов оценивали медицинскую документацию для выявления наличия хронических заболеваний (сахарный диабет (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие в себя ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, вирусный и алкогольные гепатиты) и анализа использования препаратов, обладающих гепатотоксичностью. Выполнялась антропометрия, включающая измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер. Индекс массы тела определяли по формуле:

ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2.

Всем пациентам проводились УЗИ органов брюшной полости и печени, общий и биохимический анализ крови. Индекс стеатоза печени (HSI) рассчитывался по формуле:

HSI = 8 × (активность АлАТ / активность АсАТ) + ИМТ + 2 (для женщин) +2 (при наличии СД);

при HSI > 36 диагностировали НАЖБП [11].

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции (установленной анамнестически) в соответствии с Российскими методическими рекомендациями «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 21.09.2021 [12]. В первую группу были включены 99 пациентов с легким течением коронавирусной инфекции (температура тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения), во вторую группу – 116 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (температура тела > 38 °С, частота дыхательных движений > 22 в мин, одышка при физических нагрузках, типичные для вирусного поражения изменения при компьютерной томографии (рентгенографии) (объем поражения 1-4), сатурация крови кислородом < 95 %, содержание С-реактивного белка в сыворотке крови >10 мг/л, снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), содержание лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 балла).

Статистические оценки включали дескриптивный анализ числовых характеристик признаков. Результаты представлены как медиана (Me), квартили [25; 75]. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна – Уитни для сравнения групп, униваpиантный логистический регрессионный анализ для оценки отношения шансов (ОШ). Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 54,08 ± 12,92 года (мужчин – 52,76 ± 13,03 года, женщин – 54,95 ± 12,82 года). Все пациенты

были распределены в две сопоставимые по возрасту группы в зависимости от тяжести течения COVID-19: в первую группу (легкое течение) включено 99 человек, во вторую (среднетяжелое и тяжелое течение) – 116 больных. В группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 доля пациентов с ожирением и с установленным диагнозом НАЖБП по индексу HSI была достоверно выше, чем у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции (табл. 1).

В группе пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19, у которых диагностирована НАЖБП, были больше, чем у лиц без НАЖБП, активность АлАТ и ГГТП, содержание глюкозы и триглицеридов (ТГ), ИМТ, САД, ДАД и ОТ (табл. 2). Та же тенденция сохранялась и для пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением (см. табл. 2).

Хотя ассоциаций метаболических параметров с УЗИ-признаками стеатоза не наблюдалось, продемонстрирована его положительная корреляционная связь с HSI (r = 0,299, p < 0,001). Также при корреляционном анализе наличия НАЖБП и кардиометаболических параметров получены положительные связи УЗИ-признаков НАЖБП и активности АлАТ, АсАТ, ГГТП и щелочной фосфатазы, содержания глюкозы и ТГ, САД, ДАД, ОТ, ИМТ; HSI коррелировал с активностью АлАТ и ГГТП, концентрацией глюкозы и ТГ, САД, ДАД, ОТ, ИМТ.

Следующим этапом исследования было включение в логистический регрессионный анализ кардиометаболических параметров (ИМТ, активность АлАТ, АсАТ и ГГТП, содержание ТГ, ДАД). При пошаговом исключении кардиометаболических показателей из модели логистической регрессии содержание ТГ и ИМТ сохранили ассоциации со стеатогепатозом по данным УЗИ, независимо от степени тяжести (табл. 3). При создании подобной модели для индекса HSI значимость была показана при легкой степени тяжести COVID-19 только для активности АлАТ, а при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания – для активности АлАТ и ИМТ (табл. 4). При исключении из модели активности АлАТ и АсАТ при легкой степени тяжести COVID-19 ИМТ также ассоциировался с развитием стеатоза (ОШ 1,12, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,01–1,25, p = 0,041).

Обсуждение

Согласно ряду исследований, повреждение печени имеет значительную распространенность среди пациентов с COVID-19, где на долю НАЖБП приходится от 14,8 до 53 % [13, 14]. В нашем исследовании установлено, что 60,96 % пациентов с COVID-19 имели НАЖБП. Столь высокая распространенность дисфункции печени у пациентов с COVID-19 может быть связана с тем, что взаимодействие вируса через рецепторы ACE2, экспрессируемые на холангиоцитах, способствует их дисфункции и может индуцировать системную воспалительную реакцию, приводя-

Таблица 1. *Характеристика пациентов*

Table 1. *Patient characteristics*

Параметр	Легкое течение COVID-19 (n = 99)	Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 (n = 116)	p
Возраст, лет	52,62 ± 13,06	55,35 ± 12,72	0,110
Количество мужчин, n	45 (45,45 %)	45 (38,79 %)	0,324
Количество женщин, n	61 (61,62 %)	77 (66,38 %)	0,468
Избыточная масса тела, n	37 (37,37 %)	36 (31,03 %)	0,328
Ожирение, n	30 (3,30 %)	57 (49,14 %)	**0,005**
ССЗ, n	69 (69,70 %)	79 (68,10 %)	0,801
СД 2 типа, n	10 (10,10 %)	16 (13,79 %)	0,408
НАЖБП по HSI, n	57 (57,58 %)	82 (70,69 %)	0,045
Курение, n	42 (42,42 %)	40 (34,48 %)	0,232
Активность АлАТ, Ед/л	24,92 [13,75; 29,00]	23,51 [14,00; 28,25]	0,666
Активность АсАТ, Ед/л	23,12 [16,75; 23,25]	22,28 [17,00; 26,00]	0,347
Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), МЕ/л	34,06 [20,00; 42,00]	35,46 [20,00; 39,00]	0,817
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	177,88 [143,25; 202,75]	177,10 [141,00; 199,50]	0,818
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	12,26 [8,60;15,43]	12,51 [8,00; 14,48]	0,848
ОТ, см	93,50 [86,00; 106,00]	99,25 [87,50; 110,00]	0,087

Примечание. Возраст пациентов представлен в виде среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 2. *Ассоциации наличия стеатогепатоза и метаболических параметров в зависимости от тяжести течения COVID-19*

Table 2. *Associations of the presence of steatohepatosis and metabolic parameters depending on the severity of the course of COVID-19*

Параметр	Легкое течение COVID-19 (n = 99)		Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 (n = 116)	
	НАЖБП n = 29	Нет НАЖБП n = 70	НАЖБП n = 33	Нет НАЖБП n = 83
Активность АлАТ, Ед/л	30,46 [16,00; 34,00]	18,47 [11,50; 19,50]	26,65 [16,00; 33,25]	17,08 [11,00; 22,75]
	p = 0,001		p = 0,003	
Активность ГГТП, МЕ/л	41,83 [25,00; 51,00]	25,65 [11,50; 28,00]	37,79 [22,00; 41,00]	30,75 [17,25; 38,50]
	p = 0,002		p = 0,005	
Содержание глюкозы	6,51 [5,60; 7,10]	6,09 [5,50; 6,30]	6,84 [5,90; 7,03]	5,92 [5,43; 6,40]
	p = 0,004		p = 0,001	
ИМТ	29,23 [26,78; 32,45]	26,29 [23,13; 27,78]	32,17 [28,96; 35,06]	25,44 [22,21; 27,23]
	p < 0,001		p < 0,001	
САД	128,52 [120,00; 140,00]	122,25 [110,63; 136,88]	127,73 [117,50; 135,00]	114,41 [107,50; 125,00]
	p = 0,001		p < 0,001	
ДАД	82,65 [80,00; 90,00]	78,41 [70,25; 89,38]	80,90 [75,00; 89,63]	73,06 [65,00; 80,00]
	p = 0,001		p = 0,002	
Содержание ТГ	154,61 [93,80 192,35]	136,21 [75,10; 158,55]	159,05 [99,10; 209,08]	113,38 [77,85; 144,93]
	p < 0,001		p = 0,002	
ОТ	99,03 [88,00; 108,00]	90,92 [80,75; 101,00]	104,91 [94,50; 112,50]	87,14 [76,00; 96,25]
	p = 0,003		p = 0,001	

Таблица 3. *Логистический регрессионный анализ связи НАЖБП по данным УЗИ и метаболических параметров в зависимости от тяжести течения COVID-19*

Table 3. *Logistic regression analysis of the relationship of NAFLD according to ultrasound and metabolic parameters depending on the severity of the course of COVID-19*

Степень тяжести COVID-19	Параметр	Exp (B)	95 % ДИ для Exp (B)		p
			Нижний	Верхний	
Легкое течение	Содержание ТГ, на 1 мг/дл	1,02	1,01	1,03	0,001
	ИМТ, на 1 кг/м^2	1,20	1,04	1,38	0,012
Среднетяжелое и тяжелое течение	Содержание ТГ, на 1 мг/дл	1,01	1,001	1,015	0,019
	ИМТ, на 1 кг/м^2	1,31	1,14	1,49	< 0,0001

Примечание. Exp (B) – экспонента; p – значимость для экспоненты.

Таблица 4. *Логистический регрессионный анализ связи НАЖБП по данным индекса HSI*

Table 4. *Logistic regression analysis of the relationship of NAFLD according to the HSI index*

Степень тяжести COVID-19	Параметр	Exp (B)	95,0 % ДИ для Exp (B)		p
			Нижний	Верхний	
Легкое течение	Активность АлАТ, на 1 ЕД/л	1,10	1,02	1,19	0,018
Среднетяжелое и тяжелое течение	ИМТ, на 1 кг/м^2	1,27	1,11	1,46	0,001
	Активность АлАТ, на 1 ЕД/л	1,10	1,01	1,20	0,041

Примечание. Exp (B) – экспонента; p – значимость экспоненты.

щую к повреждению печени [15]. При этом патологические изменения преобладают непосредственно в гепатоцитах, а не в протоках печени.

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследования D. Ji et al., в котором выявлена связь между наличием НАЖБП, диагностированной при помощи индекса стеатоза печени HSI и/или УЗИ органов брюшной полости, и более высоким риском прогрессирования COVID-19 [16]. Установлено, что у пациентов с инфекцией COVID-19 отмечается повышение активности ферментов печени (АлАТ, АсАТ, ГГТП) [17]. В нашем исследовании установлена достоверная ассоциация между наличием НАЖБП у больных COVID-19 и увеличением активности АлАТ, АсАТ и ГГТП, что в последующем может привести к неблагоприятным клиническим исходам в данной группе пациентов [3, 18].

Также стоит отметить, что наличие НАЖБП часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома, такими как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия. Определенно вклад в тяжесть течения COVID-19 вносит такой метаболический показатель, как ИМТ. Ожирение и состояние инсулинорезистентности ухудшают способность к эффективному иммунному ответу и предрасполагают к вирусным инфекциям и респираторным заболеваниям [19, 20]. По данным K.I. Zheng et al., у лиц с ожирением и НАЖБП риск тяжелого течения инфекции возрастает примерно в 6 раз [21]. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 вероятность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции повышалась на 35 %. Интересен тот факт, что избыточное накопление липидов в печени независимо связано с более высокой вероятностью положительного теста на COVID-19 и увеличением риска госпитализации по поводу COVID-19 [22, 23]. C.J. Tignanelli et al. пришли к выводу, что медикаментозное лечение метаболического синдрома ассоциировано со значительным снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ 0,81, 95 % ДИ 0,67–0,99, $p < 0{,}001$ при применении метформина; ОШ 0,71, 95 % ДИ 0,65–0,83, $p < 0{,}001$ при использовании статинов) [23].

В исследовании F. Gao et al. у пациентов с НАЖБП было повышено содержание ТГ и, что примечательно, более тяжелое течение заболевания COVID-19 [3]. По нашим данным, у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и наличием НАЖБП наблюдается та же зависимость. К тому же мы обнаружили, что увеличение САД и ДАД у пациентов с НАЖБП связано с более тяжелым течением COVID-19, что согласуется с рядом исследований [16, 24, 25]. Пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск прогрессирования заболевания до тяжелой формы COVID-19 [16]. Учитывая рост глобальной распространенности НАЖБП, это свидетельствует о том, что значительная часть населения может подвергаться риску тяжелого течения COVID-19.

Заключение

У пациентов с наличием НАЖБП отмечено более тяжелое течение COVID-19. Кроме того, выявлены ассоциации тяжести течения COVID-19 с сочетанием НАЖБП и других метаболических изменений в организме, таких как ожирение, дислипидемия. Принимая во внимание полученные данные, пациенты, страдающие НАЖБП в период пандемии COVID-19, нуждаются в лечении, направленном на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализацию активности печеночных трансаминаз. Чем меньше степень структурных изменений печени, тем меньше рецепторов ACE2 в ней, тем ниже вероятность ее инфицирования и повреждения вирусом. Связь между НАЖБП и COVID-19 еще не до конца ясна, учитывая, что в большинстве случаев отсутствует информация об истории заболеваний печени до заражения. Это подчеркивает важность выявления и мониторинга пациентов с ранее существовавшими заболеваниями печени, особенно с метаболическими нарушениями, во время COVID-19 и после нее.

Список литературы / References

1. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 14 September 2021. Available at: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-september-2021

2. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., … Xe J.-X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020

3. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Chen Y.P., George J., Zheng M.H. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 36 (1): 204–207. doi: 10.1111/jgh.15112

4. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 15 (1): 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109

5. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлыно-

ва О.В. … Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2021; 185 (1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., … Sharkhun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;185(1):4–52. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

6. Ciardullo S., Monti T., Perseghin G. Prevalence of liver steatosis and fibrosis detected by transient elastography in adolescents in the 2017–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021;19(2):384–390. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.048

7. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Wai-Sun Wong V., Dufour J.F., Schattenberg J.M., Kawaguchi T., Arrese M., Valenti L., Shiha G., Tiribelli C., Yki-Järvinen H., Fan J.G., Grønbæk H., Yilmaz Y., Cortez-Pinto H., Oliveira C.P., Bedossa P., Adams LA., Zheng M.H., Fouad Y., Chan W.K., Mendez-Sanchez N., Ahn S.H., Castera L., Bugianesi E., Ratziu V., George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039

8. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол*. 2020;179(7):4–51. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51

Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Salikova S.P., Gubonina I.V., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Lazebnik L.B., Golovanova E.V. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientifi c Society of Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7):4–51. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51

9. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Zheng K.I., Chen Y.P., Eslam M., George J., Zheng M.H. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020;69(8):1545–1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611

10. Лялюкова Е.А., Долгалев И.В., Чернышева Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В. Поражения печени при COVID-19: патогенез и лечение. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол*. 2021;187(3):178–185. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185

Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., Chernysheva E.N., Druk I.V., Konovalova G.M., Lyalyukov A.V. Liver damage while COVID-19: problems of pathogenesis and treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;187(3):178–185. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-178-185

11. Жирков И.И., Гордиенко А.В., Павлович И.М., Голофеевский В.Ю., Маковеева О.В. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол*. 2020;177(5):61–66. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-61-66

Zhirkov I.I., Gordienko A.V., Pavlovich I.M., Golofeevsky V.Yu., Makoveeva O.V. Noninvasive methods of diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5):61–66. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-61-66

12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf

Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 12. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf [In Russian].

13. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver. Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435

14. Huang R., Zhu L., Wang J., Xue L., Liu L., Yan X., Huang S., Li Y., Yan X., Zhang B., Xu T., Li C., Ji F., Ming F., Zhao Y., Cheng J., Wang Y., Zhao H., Hong S., Chen K., Zhao X.A., Zou L., Sang D., Shao H., Guan X., Chen X., Chen Y., Wei J., Zhu C., Wu C. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun*. 2020;4(12):1758–1768. doi: 10.1002/hep4.1592

15. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., Cai J., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv 2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766

16. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J. Hepatol.* 2020;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044

17. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., Sun Y., Liu Y., He Q., Chen J., Liu L., Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.* 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006

18. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;18(7):1561–1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002

19. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338

20. Moser J.S., Galindo-Fraga A., Ortiz-Hernández A.A., Gu W., Hunsberger S., Galán-Herrera J.F., Guerrero M.L., Ruiz-Palacios G.M., Beigel J.H.; La Red ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2019;13(1):3–9. doi: 10.1111/irv.12618

21. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., Liu W.Y., George J., Zheng M.H. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244

22. Roca-Fernández A., Dennis A., Nicholls R., McGonigle J., Kelly M., Banerjee R., Banerjee A., Sanyal A.J. Hepatic steatosis, rather than underlying obesity, increases the risk of infection and hospitalization for COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:636637. doi: 10.3389/fmed.2021.636637

23. Tignanelli C.J., Bramante C.T., Dutta N., Tamariz L., Usher M.G., Ikramuddin S. Metabolic surgery may protect against admission for COVID-19 in persons with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2021;17(10):1780–1786. doi: 10.1016/j.soard.2021.05.029

24. Parlak S., Çıvgın E., Beşler M.S., Kayıpmaz A.E. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: Chest computed tomography findings. *Saudi J. Gastroenterol*. 2021;27(2):105–110. doi: 10.4103/sjg.sjg_540_20

25. Dongiovanni P., Meroni M., Longo M., Fracanzani A.L. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;14(10):867–872. doi: 10.1080/17474124.2020.1801417

Сведения об авторах:

Александра Александровна Карасева, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru
Наталья Евгеньевна Евдокимова, ORCID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru
Алена Дмитриевна Худякова, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com
Евгения Витальевна Стрюкова, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru
Марина Васильевна Волкова, ORCID: 0000-0003-1973-2618, e-mail: marina_volkova91@mail.ru
Ирина Ивановна Логвиненко, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra A. Karaseva, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru
Nataliya E. Evdokimova, ORCID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: tusya_evdokimova@mail.ru
Alena D. Khudyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com
Evgeniya V. Striukova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru
Marina V. Volkova, ORCID: 0000-0003-1973-2618, e-mail: marina_volkova91@mail.ru
Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Поступила в редакцию 18.10.2021
Принята к публикации 18.11.2021

Received 18.10.2021
Accepted 18.11.2021

УДК: 616.346.2-002.089.87-06-085 DOI: 10.18699/SSMJ20210609

Оригинальное исследование / Research article

Регионарная лимфостимуляция и озонированные растворы в профилактике осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка (пилотное исследование)

С.А. Ахматов[1], А.И. Мусаев[1], М.Ж. Алиев[2]

[1]Киргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Киргызская Республика, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92
[2]Городская клиническая больница № 1
Киргызская Республика, 720054, г. Бишкек, ул. Юлиуса Фучика, 15

Резюме

Среди хирургических заболеваний острый аппендицит продолжает занимать превалирующее место. Несмотря на усовершенствование техники операции и лечения, частота его осложнений варьирует от 2 до 14 %, что требует совершенствования мер профилактики осложнений в момент операции и в послеоперационном периоде. Целью нашей работы было оценить эффективность применения регионарной лимфостимуляции и озонированных растворов в профилактике осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка. **Материал и методы.** Анализу подвергнуты 45 больных с атипичным расположением червеобразного отростка: ретроцекальным (25 случаев), ретроперитонеальным (12 человек) и мезоцелиакальным (8 больных). Для оценки использованных мер профилактики выделили две группы. Группа сравнения состояла из 21 пациента, которым после операции выполняли традиционное лечение (антибиотики для профилактики осложнений): ампициллин 1,0 г 4 раза или гентамицин 80 мг 2 раза в сутки в течение 4–5 дней, обезболивающие средства и инфузионная терапия. Основная группа включала 24 больных, у которых в момент операции использована регионарная лимфостимуляция в переходную складку брюшины илеоцекальной области и брыжейку подвздошной кишки, орошение ложа удаленного червеобразного отростка и операционной раны перед ушиванием озонированным раствором хлорида натрия с концентрацией озона 8–10 мкг/мл. Для диагностики аппендицита использовали клинические и лабораторные (количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации) признаки заболевания, выполняли ультразвуковое исследование. **Результаты.** В группе сравнения после операции у четырех больных возникло нагноение и у трех – инфильтрат раны, у одного – ранняя спаечная кишечная непроходимость, выполнена релапаратомия с благоприятным исходом. В основной группе наблюдалось по одному случаю нагноения и инфильтрата послеоперационной раны. Все осложнения излечены к моменту выписки. Летальных исходов не было. Пребывание в стационаре у больных группы сравнения составило 8,1 ± 0,37 койко-дней, основной – 6,6 ± 0,12. **Заключение**. Применение регионарной лимфостимуляции позволяет снизить частоту осложнений и сроки пребывания в стационаре.

Ключевые слова: аппендицит, атипичное расположение червеобразного отростка, оперативное лечение, частота осложнений, регионарная антибиотико-лимфостимуляция, озонированный раствор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Алиев М.Ж., e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Для цитирования: Ахматов С.А., Мусаев А.И., Алиев М.Ж. Регионарная лимфостимуляция и озонированные растворы в профилактике осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка (пилотное исследование). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):76–83. doi: 10.18699/SSMJ20210609

Regional lymphatic stimulation and ozonized solutions in the prevention of complications after appendectomy with an atypical location of the appendix (pilot study)

S.A. Akhmatov[1], A.I. Musaev[1], M.Zh. Aliev[2]

[1] Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Kyrgyz Republic, 720020, Bishkek, Akhunbaev str., 92
[2] City Clinical Hospital №1
Kyrgyz Republic, 720054, Bishkek, Yulius Fuchik str., 15

Abstract

Acute appendicitis still predominates among surgical diseases. Despite the improvement in the technique of surgical intervention and treatment, the frequency of its complications ranges from 2 to 14%, which requires improvement of measures to prevent complications during operations and in the postoperative period. The aim of our work was to evaluate the effectiveness of the use of regional lymphatic stimulation and ozonized solutions in the prevention of complications after appendectomy with an atypical location of the appendix. **Material and methods**. The analysis included 45 patients with an atypical location of the appendix. Retrocecal was found in 25, retroperitoneal – in 12, and mesoceacal – in 8 patients. To assess the preventive measures used, 2 groups were identified. The comparison group consisted of 21 patients who received traditional treatment after surgery (to prevent complications antibiotics – ampicillin 1.0 g 4 times or gentamicin 80 mg 2 times a day for 4–5 days), pain relievers and infusion therapy. The main group included 24 patients who received regional lymphatic stimulation of the transitional fold of the peritoneum of the ileocecal region and the mesentery of the ileum, irrigation of the bed of the removed process and the surgical wound before suturing with ozonized sodium chloride solution with an ozone concentration of 8–10 μg/ml. In the diagnosis of appendicitis, clinical, laboratory (leukocyte count, leukocyte intoxication index) signs of the disease, and ultrasound were used. **Results**. In the comparison group, after surgery, suppuration appeared in 4 patients, wound infiltration was in 3 cases, early adhesive intestinal obstruction emerged once. Relaparatomy was performed with a favorable outcome. In the main group, one case of suppuration and infiltration of a postoperative wound was observed. By the time of discharge, all complications have been cured. There were no lethal outcomes. The hospital stay in the comparison group was 8.1 ± 0.37 bed-days, in the main group – 6.6 ± 0.12. **Conclusions**. The use of regional lymphatic stimulation can reduce the incidence of complications and shorten the length of hospital stay.

Key words: appendicitis, atypical location of the appendix, surgical treatment, frequency of complications, regional antibiotic-lymphatic stimulation, ozonized solution.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Corresponding author: Aliev M.Zh., e-mail: musa-aliev-69@mail.ru
Citation: Akhmatov S.A., Musaev A.I., Aliev M.Zh. Regional lymphatic stimulation and ozonized solutions in the prevention of complications after appendectomy with an atypical location of the appendix (pilot study). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):76–83. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210609

Введение

Острый аппендицит является одним из самых распространенных заболеваний и занимает первое место среди хирургических патологий, требующих экстренного оперативного лечения; послеоперационные гнойно-воспалительные, септические осложнения ведут к экономическим затратам, обусловленным более длительным пребыванием в стационаре и продолжением амбулаторного лечения [1, 2]. Несмотря на множество публикаций, посвященных оперативному лечению острого аппендицита, совершенствованию методов диагностики и мер профилактики, частота осложнений снизилась незначительно, она составляет от 2 до 12 %, иногда до 15 % в зависимости от давности заболевания, расположения червеобразного отростка и техники оперативного лечения, а летальность достигает 1,5 % [3, 4]. Также отмечается, что наибольший риск возникновения осложнений имеет место при атипичном расположении червеобразного отростка (ретроцекальное, ретроперитонеальное и мезоцелиакальное) [4–6], которое встречается в 10–35 % случаев. Такая локализация заслуживает внимания еще и потому, что операции, как правило, бо-

лее травматичны, и течение послеоперационного периода сопровождается более частыми осложнениями [5, 6].

Диагностика острого аппендицита при раннем обращении и типичном расположении червеобразного отростка в большинстве случаев не вызывает затруднений, но при атипичном расположении заболевание протекает с большим разнообразием клинических проявлений и нередко является причиной ошибок в диагностике, а следовательно, и в тактике лечения, что приводит к развитию осложнений [3, 5]. В настоящее время помимо клинических и лабораторных методов исследования в диагностике острого аппендицита используются УЗИ и лапароскопия [7, 8], но при атипичном расположении и эти методы не позволяют с абсолютной точностью определить характер заболевания.

В профилактике осложнений и лечении воспалительных заболеваний используется прямая и непрямая регионарная лимфостимуляция, основанная на результатах исследования ряда авторов [9–11], изучивших механизм действия и доказавших преимущества этих методов. Прямая лимфостимуляция (введение медикаментозных средств в лимфатический сосуд) не нашла применения на практике из-за сложности техники, в то время как непрямая (введение медикаментозных средств в зону лимфатических узлов и сосудов, находящихся рядом с очагом воспаления) широко используется с целью как лечения, но и профилактики осложнений [11, 12]. Однако в литературе мы не обнаружили сведений об использовании лимфогенных технологий при остром аппендиците с атипичным расположением червеобразного отростка.

Таблица 1. *Распределение больных по полу и возрасту*

Table 1. *Distribution of patients by sex and age*

Возраст, лет	Основная группа, *n*		Группа сравнения, *n*		Всего, *n* (%)
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	
16–30	4	3	5	4	16 (35,6)
31–40	3	2	4	3	12 (26,7)
41–50	3	1	2	2	8 (17,8)
51–60	1	2	2	1	6 (13,3)
Более 60	1	1	1	0	3 (6,6)
Всего	12	9	14	10	45 (100,0)

Таким образом, профилактика и лечение осложнений после аппендэктомии остаются актуальной проблемой современной хирургии, это послужило основанием для выполнения данного исследования, целью которого явилась оценка эффективности применения регионарной лимфостимуляции и озонированных растворов в профилактике осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка.

Материал и методы

Исследование одобрено биоэтическим комитетом Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, протокол заседании № 20 от 28.02.2020.

Исследование включает в себя ретроспективный анализ выборки больных, оперированных в период с 2016 по 2018 г. в хирургических отделениях городской клинической больницы № 1 г. Бишкека, за этот период атипичное расположение червеобразного отростка выявлено у 45 пациентов. Критериями включения являлись ретроцекальная, ретроперитонеальная и мезоцелиакальная локализации червеобразного отростка, критериями исключения – такие ее атипичные виды, как высокая, низкая, в левой подвздошной области при обратном расположении внутренних органов.

Возраст пациентов варьировал от 16 до 60 лет, преобладали больные 16–30 лет (табл. 1). Давность заболевания колебалась преимущественно от 4–6 часов до 3 суток, были больные с поздним обращением (от 3 до 5 суток) от момента заболевания (табл. 2). Варианты расположения и формы воспаления червеобразного отростка представлены в табл. 3. У 6 из 25 человек с флегмонозной формой острого аппендицита был местный гнойный перитонит.

Для оценки эффективности регионарной лимфостимуляции и озонированных растворов при оперативном лечении острого аппендицита

Таблица 2. *Длительность заболевания*

Table 2. *Duration of the disease*

Срок обращения	Основная группа, *n*	Группа сравнения, *n*	Всего, *n* (%)
4–6 ч	7	5	12 (26,7)
7–12 ч	5	5	10 (22,2)
13–24 ч	5	6	11 (24,4)
1–3 сут	4	3	7 (15,6)
Более 3 суток	3	2	5 (11,1)
Всего	24	21	45 (100,0)

Таблица 3. *Форма воспаления червеобразного отростка в зависимости от анатомического расположения, n*

Table 3. *The form of appendix inflammation depending on the anatomical location, n*

Форма воспаления	Ретроцекальное расположение		Ретроперитонеальное расположение		Мезоцелиакальное расположение		Всего
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	
Катаральная	3	1	2	3	1	2	12
Флегмонозная	9	10	3	1	1	1	25
Гангренозная	1	1	2	1	2	1	8
Всего	13	12	7	5	4	4	45

с атипичным расположением червеобразного отростка мы выделили две группы, равнозначные по результатам морфологического исследования. У пациентов группы сравнения (n = 21) после удаления червеобразного отростка использованы традиционные методы лечения и меры профилактики осложнений (введение антибиотиков после операции внутримышечно или внутривенно – ампициллин 1,0 г 4 раза в сутки или гентамицин 80 мг 2 раза в сутки в течение 4–5 дней; при гангренозном аппендиците дренаж ложа отростка микроирригатором).

В основную группу включены 24 больных, у которых в момент операции при аппендэктомии применяли регионарную лимфостимуляцию, затем ложе отростка орошали озонированным (8–10 мкг/мл) раствором хлорида натрия; при гангренозном аппендиците ложе отростка дренировали микроирригатором для предотвращения скопления отделяемого и его нагноения. Операционную рану ушивали послойно, подкожную клетчатку также перед ушиванием орошали озонированным раствором. При мезоцелиакальном расположении лимфотропную смесь вводили в брыжейку подвздошного отдела тонкого кишечника, при ретроцекальном и ретроперитонеальном – в переходную складку брюшины илеоцекальной области [13]. Смесь состояла из цефазолина (1 г), гепарина (70 МЕ на 1 кг массы тела), прозерина (2 мл) и лидазы (8–12 ЕД) на 0,5%-м растворе новокаина (10,0–15,0 мл). Мы использовали этот метод для улучшения дренажной функции лимфатической системы, которая неизбежно страдает при любом воспалительном процессе, операции, травмах. Состав смеси объясняется необходимостью ликвидации воспаления (антибиотики, эмпирически цефазолин), улучшения микроциркуляции (гепарин, лидаза, новокаин), снижения свертываемости крови (гепарин) и болевого синдрома (лидаза, новокаин), нормализации функции желудочно-кишечного тракта (прозерин). Антибиотики назначали эмпирически, поскольку клиника несет дежурство по неотложной хирургии в ночное время и не имеет возможности оперативно выполнить бактериологическое исследование

Эффективность профилактики оценивали с использованием клинических показателей (исчезновение болевого синдрома, нормализация температуры тела), лабораторных (количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф-Калифа [14]) и инструментальных (УЗИ) методов исследования. УЗИ проводили всем больным при поступлении для определения характера заболевания, выявления сопутствующей патологии, а после операции – для своевременного выявления осложнений брюшной полости, его применение позволило исключить заболевания почек, органов малого таза и кишечную непроходимость. УЗИ выполняли аппаратом SonoAce R7 (Samsung Medison, Япония) – трехмерным сканированием, объемными датчиками в реальном масштабе времени с частотой диапазона 2,5, 3,5, 5,0 и 7,0 МГц.

Проверка симптомов острого аппендицита показала, что при ретроцекальном расположении червеобразного отростка пациенты отмечали боли не только в правой подвздошной, но и в поясничной области, а при объективном исследовании симптом Щеткина – Блюмберга был выражен не резко, но отмечалась болезненность. При ретроперитонеальном расположении червеобразного отростка пациенты в основном предъявляли жалобы на боли в правой поясничной области. Особенностью мезоцелиакального расположения были жалобы на схваткообразные боли в животе, что требовало выполнения дифференциальной диагностики с острой кишечной непроходимостью.

Несмотря на ряд атипичных признаков, всем больным поставлен диагноз «острый аппендицит», пациенты были взяты на операцию под внутривенным обезболиванием, доступом по Волковичу – Дьяконову; эндовидеохирургические операции при атипичном расположении червеобразного отростка не применяли. При выполне-

нии аппендэктомии не возникло особых технических сложностей, но все же отмечены трудности в выделении и обработке культи червеобразного отростка, при этом строго соблюдали правила асептики и антисептики, выполняли тщательный гемостаз по ходу операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Для оценки различий количественных данных использовали критерий Стьюдента, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В группе сравнения у четырех больных послеоперационный период осложнился нагноением раны, инфильтрат возник у трех человек, у одного пациента развилась ранняя спаечная кишечная непроходимость на 5-е сутки. Выполнена релапаратомия, наступило выздоровление. При нагноении и инфильтрате послеоперационной раны усилены антибиотикотерапия и орошение раны антисептиками, подключена физиотерапия. Все пациенты с осложнениями излечены к моменту выписки из стационара. Летальных исходов не было. Наличие большого количества осложнений потребовало пересмотра подхода к лечению больных с атипичным расположением червеобразного отростка.

В результате проведенных мер профилактики осложнения имели место у 2 из 24 больных основной группы после операции: у одного отмечено нагноение раны, у одного сформировался инфильтрат. Оба пациента излечены. Клинические показатели основной группы и группы сравнения приведены в табл. 4 и 5, из которых видно, что использование регионарной лимфостимуляции и орошения ложа удаленного червеобразного отростка озонированным раствором хлорида натрия позволило снизить частоту осложнений, уменьшить сроки стационарного лечения и исчезновения болевого синдрома, способствовало более быстрой нормализации ЛИИ.

Таблица 4. *Клинические показатели больных основной и группы сравнения*

Table 4. *Clinical indicators of the control and main group of patients*

Клинический показатель	Группа сравнения	Основная группа
Уменьшение температуры тела, °С в сут	3,8 ± 0,27	2,5 ± 0,12*
Выраженность болевого синдрома, баллов	3,6 ± 0,11	2,0 ± 0,19**
Отхождение газов и стула, баллов	3,6 ± 0,42	2,8 ± 0,18*
Частота осложнений, *n* (%)	8 (38,1 %)	2* (8,3)
Срок стационарного лечения, сут	8,1 ± 0,37	6,6 ± 0,12*

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

До операции ЛИИ и количество лейкоцитов в обеих группах не различались, на 3-и сутки отмечено уменьшение величин обоих показателей, более выраженное у больных основной группы. Также отмечены достоверные различия на 5–6-е сутки после операции. В этот срок в основной группе ЛИИ и содержание лейкоцитов снизились почти до нормы, в то время как в группе сравнения они оставались повышенными (см. табл. 5).

Обсуждение

Острый аппендицит – нередкое заболевание среди хирургических патологий органов брюшной полости. Несмотря на современные методы диагностики, развитие инновационных технологий, совершенствование оперативного лечения, после аппендэктомии отмечаются осложнения, такие как нагноение раны, гнойно-септические процессы, абсцессы и инфильтраты [2, 3]. По

Таблица 5. *Динамика ЛИИ и количества лейкоцитов*

Table 5. *Dynamics of the leukocyte intoxication index and leukocyte content*

Показатель	Время обследования	Группа сравнения	Основная группа
ЛИИ	До операции	4,4 ± 0,07	4,3 ± 0,06
	3 сут после операции	2,6 ± 0,06	2,1 ± 0,04*
	5–6 сут после операции	1,5 ± 0,02	1,1 ± 0,03**
Количество лейкоцитов, $\times 10^6$/л	До операции	15,1 ± 0,11	14,2 ± 0,09
	3 сут после операции	12,4 ± 0,12	10,2 ± 0,08**
	5–6 сут после операции	8,9 ± 0,07	7,1 ± 0,05**

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

статистике летальность при этих осложнениях достигает 10 % [3]. Применение лапараскопии в диагностике и лечении острого аппендицита улучшило результаты, однако лапароскопическую аппендэктомию рано считать «золотым стандартом», поскольку ее результаты не так отчетливо выражены, как при лапароскопической холецистэктомии [4, 8]. Идет накопление клинического материала с многофакторной оценкой показателей.

При любом воспалительном процессе в первую очередь отмечается реакция со стороны лимфатической системы [9, 10], которая в начале заболевания носит защитный характер, а при накоплении микробов или продуктов их распада лимфатические узлы могут являться источниками генерализации воспалительного процесса. Применение антибиотиков внутривенно или внутримышечно не обеспечивает достаточную профилактику воспалительных осложнений, так как при длительном применении в лечении микроорганизмы приобретают резистентность [15]. По данным ряда исследователей, для профилактики раневых гнойных осложнений эффективен способ орошения растворами антисептиков и антибиотиков перед закрытием операционной раны, особенно при сопутствующем сахарном диабете [2].

Использование регионарной лимфостимуляции способствует улучшению дренажной функции лимфатических сосудов [10, 13]. Антибиотики, введенные с лимфотропной смесью, оказывают противовоспалительное действие, гепарин улучшает гемодинамику и предотвращает тромбообразование, лидаза улучшает гемодинамику, а новокаин обеспечивает обезболивание, введение прозерина в этой смеси способствует раннему восстановлению моторно-эвакуаторной функции кишечника. Озонированные растворы обладают бактерицидным действием, следовательно, уменьшают обсемененность операционной раны. При мезоцелиакальном расположении червеобразного отростка, поскольку есть угроза осложнений, связанных с тромбообразованием сосудов кишечника, интраоперационно вводили антибиотико-лимфотропную смесь в брыжейку тонкого кишечника. А при ретроцекальном и ретроперитонеальном расположении червеобразного отростка, перед ушиванием раны, – в переходную складку брюшины илеоцекальной области, так как в этой зоне расположено максимальное количество лимфатических узлов и сосудов.

Отметим необходимость УЗИ исследования до операции и в послеоперационном периоде для уточнения локализации червеобразного отростка и выявления осложнений со стороны раны, брюшной полости; в неясных случаях необходима компьютерная или магнитно-резонансная томография [7, 8, 16]. Доказательством позитивного эффекта регионарной лимфостимуляции являются результаты нашего исследования, в котором показано, что при едином подходе к лечению острого аппендицита лучший результат получен у пациентов, у которых в качестве мер профилактики послеоперационных осложнений использована лимфостимуляция, и более благоприятное течение послеоперационного периода подтверждено лабораторными методами исследования (ЛИИ, количество лейкоцитов).

На наш взгляд, частота осложнений после аппендэктомии при атипичном расположении червеобразного отростка связана с большей травматичностью операции, вовлечением в воспалительный процесс тканей, окружающих аппендикс, при этом применения только антибиотиков недостаточно.

Метод лимфостимуляции и использования озонированных растворов позволяет предупредить развитие послеоперационных осложнений и сокращает сроки пребывания в стационаре. Следует отметить, что необходимы дальнейшая отработка деталей применения этого метода и более продолжительное наблюдение за больными после операции.

Заключение

Применение традиционного подхода в лечении атипично расположенного червеобразного отростка сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений. Использование регионарной лимфостимуляции в переходную складку брюшины, брыжейку подвздошной кишки, орошение ложа червеобразного отростка и раны озонированным раствором способствуют достоверному снижению ЛИИ, количества лейкоцитов и частоты раневых осложнений после операции, а также сокращению сроков пребывания в стационаре.

Список литературы

1. Салаватуллин А.В., Кузнецов С.Ф., Александров А.Ю. Актуальные проблемы хирургического лечения острого аппендицита и его осложнений. *Междунар. студен. науч. вестн.* 2016;(4-2):218–219.

2. Чарышкин А.Л., Яковлев С.А. Проблемы диагностики и лечения острого аппендицита. *Ульян. мед.-биол. ж.* 2015;(1):92–100.

3. Алекберзаде А.В., Липницкий Е.М. Острый аппендицит: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. М.: Первый Моск. гос. ун-т им. И.М. Сеченова, 2017. 38 с.

4. Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Мехдиев Д.И., Сахаутдинов Р.М. Острый аппендицит: клинико-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели. *Креатив. хирургия и онкол.* 2019;9(1):13–17. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17

5. Костенко Н.В., Разувайлова А.Г. Современные проблемы диагностики и лечения аппендицита и его осложнений. *Астрах. мед. ж.* 2014;9(2):8–14.

6. Русских А.Н., Андрейчиков А.В., Макаров А.Ф. Атипичные формы расположения червеобразного отростка: анатомо-топографическое обоснование. *Сиб. мед. обозрение.* 2012;74(2):30–33.

7. Kim J., Kim K., Kim J., Yoo J., Jeong W., Cho S., Joo K., Cho Y., Lee J., Ryu S., Yoo Y. The learning curve in diagnosing acute appendicitis with emergency sonography among novice emergency medicine residents. *J. Clin. Ultrasound.* 2018;46(5):305–310. doi: 10.1002/jcu.22577

8. Slotboom T., Hamminga J.T., Hofker H.S., Heineman E., Haveman J.W. Apple Study Group Appendicitis and Laparoscopic Evaluation. Intraoperative motive for performing a laparoscopic appendectomy on a postoperative histological proven normal appendix. *Scand. J. Surg.* 2014;103(4):245–248. doi: 10.1177/1457496913519771

9. Огнев Б.В. Лимфатическая система в норме и патологии. М.: Медицина, 1971. 122 с.

10. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. М.: Медицина, 1986. 287 с.

11. Любарский М.С., Белупаников А.Б., Филиппов Э.Д. Лимфотропное введение антибиотиков в профилактике послеоперационных раневых осложнений. *В кн.: Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии*. Новосибирск, 1992;104–105.

12. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С., Рот Г.З. Очерки по клинической лимфологии. Новосибирск: СО РАМН, 2001. 192 с.

13. Джумабаев С.У. Региональная лимфатическая терапия как метод профилактики и лечения осложнений после операций на органах брюшной полости (Клинико-экспериментальные исследования): автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1992.

14. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. *Врач. дело*. 1941;(1):31–36.

15. Кукош М.В., Разумовский Н.К., Колесников Д.Л., Трухалев В.А. Антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений послеоперационных ран при остром аппендиците. *Мед. альм.* 2012;(2):161–164.

16. Османов А.О., Магомедова С.М. УЗИ острого аппендицита при атипичном расположении червеобразного отростка. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2014;1(2):253–254.

References

1. Salavatullin A.V., Kuznetsov S.F., Aleksandrov A.Yu. Actual problems of surgical treatment of acute appendicitis and its complications. *Mezhdunarodnyy ctudencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin.* 2016;(4-2):218–219. [In Russian].

2. Charyshkin A.L., Jakovlev S.A. Problems of diagnostics and treatment of an acute appendicitis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2015;(1):92–100. [In Russian].

3. Alekberzade A.V., Lipnitskii E.M. Acute Appendicitis. Study guide for medical students. Moscow: Pervyy Moskovskiy gosudarstvennyy universitet im. I.M. Sechenov, 2017. 38 p. [In Russian].

4. Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov V.M., Sagitov R.B., Mekhdiev D.I., Sakhautdinov R.M. Acute appendicitis: clinical laboratory, laparoscopic, pathomorphological parallels. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):13–17. [In Russian]. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-13-17

5. Kostenko N.V., Razuvailova A.G. The contemporary problems of diagnostics and treatment of appendicitis and its complications. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2014;9(2):8–14. [In Russian].

6. Russkikh A.N., Andreichikov A.V., Makarov A.F. Atypical forms of the appendix location: anatomical and topographical reasoning. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2012;74(2):30–33. [In Russian].

7. Kim J., Kim K., Kim J., Yoo J., Jeong W., Cho S., Joo K., Cho Y., Lee J., Ryu S., Yoo Y. The learning curve in diagnosing acute appendicitis with emergency sonography among novice emergency medicine residents. *J. Clin. Ultrasound.* 2018;46(5):305–310. doi: 10.1002/jcu.22577

8. Slotboom T., Hamminga J.T., Hofker H.S., Heineman E., Haveman J.W. Apple Study Group Appendicitis and Laparoscopic Evaluation. Intraoperative motive for performing a laparoscopic appendectomy on a postoperative histological proven normal appendix. *Scand. J. Surg.* 2014;103(4):245–248. doi: 10.1177/1457496913519771

9. Ognev B.V. The lymphatic system is normal and pathological. Moscow: Meditsina, 1971. 122 p. [In Russian].

10. Levin Yu.M. Fundamentals of curative lymphology. Moscow: Meditsina, 1986. 287 p. [In Russian].

11. Lyubarskii M.S., Belupanikov A.B., Filippov E.D. Lymphotropic administration of antibiotics in the prevention of postoperative wound complications. *In: Problems of clinical and experimental lymphology.* Novosibirsk, 1992;104–105. [In Russian].

12. Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lyubarskii M.S., Rot G.Z. Essays on clinical lymphology. Novosibirsk: SB RAMS, 2001. 192 p. [In Russian].

13. Dzhumabaev S.U. Regional lymphatic therapy as a method of prevention and treatment of complications after operations on the abdominal organs (Clinical and experimental research). Abstract of thesis… doct. med. sci. 14.00.27. Moscow, 1992. [In Russian].

14. Kal'f-Kalifu Ya.Ya. On the leukocyte index of intoxication and its practical significance. *Vrachebnoe delo = Medical Business Journal.* 1941;(1):31–36. [In Russian].

15. Kukosh M.V., Razumovskii N.K., Kolesnikov D.L., Trukhalev V.A. Antibiotic prevention of infectious complications of postoperative wounds in acute appendicitis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2012;(2):161–164. [In Russian].

16. Osmanov A.O., Magomedova S.M. Ultrasound of acute appendicitis with atypical location of the appendix. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2014;1(2):253–254. [In Russian].

Сведения об авторах:

Санжар Айибханович Ахматов, ORCID: 0000-0002-5224-001X, e-mail: sanjar.said.ahmatov@mail.ru
Акылбек Инаятович Мусаев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3915-0300
Мусабай Жумашович Алиев, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0771-245X, e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Information about the authors:

Sanzhar A. Akhmatov, ORCID: 0000-0002-5224-001X, e-mail: sanjar.said.ahmatov@mail.ru
Akylbek I. Musaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3915-0300
Musabay Zh. Aliev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0771-245X, e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2021
После доработки 23.09.2021
Принята к публикации 15.10.2021

Received 27.06.2021
Revision received 23.09.2021
Accepted 15.10.2021

УДК 611.813.1-053.67 DOI: 10.18699/SSMJ20210610

Оригинальное исследование / Research article

Морфометрические показатели предцентральной извилины большого мозга у юношей и девушек

В.А. Баландин[1], Л.М. Железнов[2], И.А. Баландина[1]

[1] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 414099, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
[2] Кировский государственный медицинский университет Минздрава России 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112

Резюме

Особый интерес представляют сведения о морфологии предцентральной извилины, поскольку в ней начинается пирамидный путь, отвечающий за произвольные движения. Целью исследования явилось определение ширины предцентральной извилины, толщины коры большого мозга в ней и рентгеновской плотности нейронов у юношей и девушек по данным рентгеновского компьютерно-томографического исследования. **Материал и методы**. Обследовали 35 юношей и 37 девушек мезоцефалов в возрасте от 18 до 20 лет с преобладанием правой руки, в анамнезе без патологии органов нервной системы. **Результаты**. Установили, что максимальная ширина предцентральной извилины определяется в точке, расположенной над верхней височной извилиной. В точке, находящейся на уровне средней лобной извилины, значение ниже ($p < 0,01$). Наименьшая ширина предцентральной извилины определена в точке над поясной извилиной ($p < 0,01$). При сравнении показателей в каждой точке прослеживается тенденция к незначительному их превалированию в левом полушарии в сравнении с правым. Наблюдается тенденция к несущественному преобладанию значений у юношей в сравнении с девушками ($p > 0,05$). По толщине коры большого мозга в предцентральной извилине исследуемые точки статистически значимо не различаются, но имеется тенденция к незначительному ее увеличению в левом полушарии по сравнению с правым, а также у юношей по сравнению с девушками ($p > 0,05$). Рентгеновская плотность нейронов коры в сравниваемых точках предцентральной извилины в обоих полушариях большого мозга у юношей и девушек одинакова. **Заключение**. Установленные результаты послужат исходными данными в качестве критерия возрастной морфологической нормы у юношей и девушек мезоцефалов с преобладанием правой руки, что является крайне востребованным в условиях персонифицированного подхода в практике врача. Также эти результаты можно использовать в перспективных клинических и фундаментальных исследованиях.

Ключевые слова: предцентральная извилина, кора большого мозга, рентгеновская плотность, морфометрия, рентгеновская компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.
Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru
Для цитирования: Баландин В.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Морфометрические показатели предцентральной извилины большого мозга у юношей и девушек. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41 (6):84–89. doi: 10.18699/SSMJ20210610

Morphometric indicators of the precentral gyrus of the large brain in boys and girls

V.A. Balandin[1], L.M. Zheleznov[2], I.A. Balandina[1]

[1] Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia 414099, Perm, Petropavlovskaya str., 26
[2] Kirov State Medical University of Minzdrav of Russia 610027, Kirov, Karl Marks str., 112

Abstract

The morphology of the precentral gyrus is of particular interest because it is the origin of the pyramidal pathway responsible for voluntary movements. The aim of the study was to determine the width of the precentral gyrus, the thickness of the cerebral cortex in it and X-ray density of neurons in young boys and girls according to X-ray computed tomographic examination. **Material and methods.** 35 male and 37 female with mesocephalic sculls aged 18 to 20 years old with predominance of the right hand and no pathology of the nervous system organs in the anamnesis were examined. **Results.** The maximal value of the precentral gyrus width was found at the point located above the superior temporal gyrus. Values were lower ($p < 0.01$) at the point located at the level of the middle frontal gyrus. The smallest precentral gyrus width was found at a point above the cingulate gyrus ($p < 0.01$). When comparing the indices in each point, there is a tendency for them to be slightly more prevalent in the left hemisphere than in the right. There is a tendency to non-significant prevalence in boys compared to girls ($p > 0.05$). Parameters of cortical thickness in the precentral gyrus in the studied points did not differ statistically significantly, but there was a tendency to their insignificant predominance in the left hemisphere compared to the right, as well as in boys compared to girls ($p > 0.05$). Values of the X-ray neuron density in the compared points of the precentral gyrus in both hemispheres did not differ statistically significantly for boys and girls. **Conclusions.** The established results will serve as the initial data as a criterion of age-specific morphological norm in young mesocephals with predominance of the right hand, which is highly demanded in the personalized approach in medical practice. These results can also be used in prospective clinical and basic research.

Key words: precentral gyrus, cerebral cortex, X-ray density, morphometry, X-ray computed tomography.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Balandina I. A., e-mail: balandina_ia@mail.ru
Citation: Balandin V.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Morphometric indicators of the precentral gyrus of the large brain in boys and girls. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41 (6):84–89. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210610

Введение

Строению центральной нервной системы посвящено немало научных работ. Установлено, что кора полушарий большого мозга, представляющая собой слой серого вещества, в различных отделах имеет неодинаковую толщину. Ее поверхность характеризуется сложным рельефом, включающим в себя многочисленные борозды с расположенными между ними возвышениями – извилинами [1, 2]. Особый интерес для врачей различных специальностей представляют сведения о морфологии предцентральной извилины, поскольку в ней берет свое начало пирамидный путь, отвечающий за произвольные движения [3].

Возможности использования в диагностике различных заболеваний таких современных методов, как рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, предъявляют новые требования к уровню знаний о параметрах и структуре конкретных анатомических образований с учетом пола, возраста и типологических особенностей обследуемого [4–6]. В научной литературе имеются сведения об анатомических характеристиках и цитоархитектонике различных отделов большого мозга и мозжечка с учетом конкретного периода постнатального онтогенеза человека [7–10]. При этом детальные знания о морфометрических особенностях предцентральной извилины, выявленных при помощи компьютерной томографии, весьма скудные и имеют фрагментарный характер.

Цель исследования – установить ширину предцентральной извилины, определить толщину коры большого мозга и рентгеновскую плотность нейронов предцентральной извилины у юношей и девушек по данным рентгеновского компьютерно-томографического исследования.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов рентгеновского компьютерно-томографического исследования 72 пациентов (35 юношей и 37 девушек) мезоцефалов в возрасте от 18 до 20 лет, проходивших обследование и лечение в отделении лучевой диагностики ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4» в 2018–2020 гг. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (№ 10 от 22.11.2017). У обследуемых в анамнезе отсутствовали заболевания и травмы органов центральной и периферической нервной системы, а также патологические изменения отделов мозга. У всех отмечено преобладание правой руки (правши). Каждый кандидат дал согласие на рентгенологическое исследование, которое проводилось только по показаниям. Снятие продольного и поперечного линейных размеров черепа осуществляли на аксиальном

срезе по крайним наиболее выступающим точкам в режиме трехмерной реконструкции.

Обзорная краниография проводилась на рентгеновском аппарате CHIRANA MP 15-B (CHIRANA X-RAY, A.S., Чешская республика) в двух стандартных проекциях – прямой и боковой. Измеряли продольный и поперечный линейные размеры черепа, после чего по величине поперечно-продольного указателя определяли краниотип пациента. В выборку вошли обследуемые с величиной черепного указателя от 75,0 до 79,9 (мезокраны), поперечно-продольный (черепной) индекс которых составил 76,6 ± 1,22 %. Рентгеновскую компьютерную томографию выполняли на 16-срезовом аппарате OPTIMA CT 520 (GE Healthcare, США). Сканирование проводили с толщиной среза 5 мм нативно, с дальнейшими постпроцессорными реконструкциями в режиме HEAD и BONE с толщиной среза 0,65 мм, используя фильтры резкости. Ширину предцентральной извилины, толщину коры большого мозга в предцентральной извилине и рентгеновскую плотность нейронов определяли в трех точках: T1 (расположенной над верхней височной извилиной), T2 (находящейся на уровне средней лобной извилины) и T3 (установленной над поясной извилиной).

Результаты статистического анализа отражены в виде средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального (Max) и минимального (Min) показателей, среднеквадратического отклонения (σ), коэффициента вариации (Cv), медианы (Me). Достоверность различий средних значений оценены с применением параметрического критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали равным 0,05, при этом определяли доверительный интервал, $p < 0{,}01$, свидетельствующий о различии между относительными частотами значений признака.

Результаты

В ходе анализа полученных результатов установили, что максимальное значение ширины предцентральной извилины определяется в T1 (над верхней височной извилиной). В точке T2 (на уровне средней лобной извилины) величина данного параметра достоверно меньше, чем в T1, а в точке T3 она минимальна и значимо меньше, чем в точках T1 и T2 (табл. 1). Статистически значимых различий ширины предцентральной извилины в левом и правом полушариях во всех точках не обнаружено, однако прослеживается тенденция к ее незначительному превалированию в левом полушарии. Кроме того, наблюдается тенденция к несущественному преобладанию значений у юношей в сравнении с девушками (см. табл. 1).

Сравнительный анализ толщины коры большого мозга в предцентральной извилине в исследуемых точках не показал их статистически значимого различия. При этом обращает на себя внимание тенденция к незначительному преобладанию величины данного параметра в левом полушарии в сравнении с правым, а также у юношей в сравнении с девушками (табл. 2). Рентгеновская плотность нейронов коры в предцентральной из-

Таблица 1. *Ширина предцентральной извилины у юношей и девушек по данным рентгеновской компьютерной томографии, мм (n = 72)*

Table 1. *Width of the precentral gyrus in boys and girls according to X-ray computed tomography, mm (n = 72)*

Полушарие	Точка замера	*M* ± *m*	Max	Min	σ	Cv	Me
Юноши (*n* = 35)							
Левое	T1	15,71 ± 0,03	15,80	15,65	0,73	0,03	14,94
	T2	13,55 ± 0,05*	13,60	13,45	0,23	0,00	13,32
	T3	11,45 ± 0,38*,#	11,90	11,00	1,76	0,27	11,14
Правое	T1	15,69 ± 0,04	15,75	15,60	0,16	0,00	14,87
	T2	13,51 ± 0,05*	13,55	13,40	0,21	0,00	13,12
	T3	11,42 ± 0,38*,#	11,90	11,00	1,78	0,28	11,06
Девушки (*n* = 37)							
Левое	T1	15,67 ± 0,03	15,70	15,65	0,17	0,00	14,97
	T2	13,49 ± 0,04*	13,55	13,45	0,15	0,00	13,29
	T3	11,38 ± 0,37*,#	11,75	11,00	1,71	0,26	11,11
Правое	T1	15,65 ± 0,03	15,70	15,60	0,13	0,00	14,92
	T2	13,44 ± 0,04*	13,50	13,40	0,15	0,00	13,10
	T3	11,35 ± 0,37*,#	11,90	11,05	1,72	0,26	11,00

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия ($p < 0{,}05$) от величин соответствующих показателей ширины предцентральной извилины: * – в точке T1, # – в точке T2.

Таблица 2. *Параметры толщины коры большого мозга в предцентральной извилине у юношей и девушек по данным рентгеновской компьютерной томографии, мм (n = 72)*

Table 2. *Parameters of the thickness of the cerebral cortex in the precentral gyrus in boys and girls according to X-ray computed tomography, mm (n = 72)*

Полушарие	Точка замера	*M* ± *m*	Max	Min	σ	*C*v	Me
Юноши (*n* = 35)							
Левое	T1	4,47 ± 0,30	4,75	4,20	1,40	0,44	4,16
	T2	4,73 ± 0,25	4,95	4,45	1,30	0,36	4,09
	T3	4,50 ± 0,19	4,70	4,30	0,92	0,19	4,17
Правое	T1	4,45 ± 0,28	4,75	4,15	1,32	0,39	4,16
	T2	4,71 ± 0,21	4,90	4,50	1,05	0,23	4,03
	T3	4,46 ± 0,18	4,65	4,30	0,88	0,17	4,18
Девушки (*n* = 37)							
Левое	T1	4,41 ± 0,27	4,70	4,15	1,27	0,37	4,18
	T2	4,68 ± 0,20	4,85	4,50	1,04	0,23	4,07
	T3	4,43 ± 0,13	4,55	4,30	0,62	0,09	4,20
Правое	T1	4,39 ± 0,27	4,65	4,10	1,28	0,37	4,15
	T2	4,64 ± 0,20	4,80	4,45	1,05	0,24	4,01
	T3	4,40 ± 0,13	4,50	4,25	0,61	0,08	4,19

вилине в сравниваемых точках в обоих полушариях большого мозга у юношей и девушек достоверно не различаются (табл. 3).

Обсуждение

Считается, что к более совершенному эволюционированию кинестетического анализатора, расположенного в предцентральной извилине, привело преимущественное развитие у человека правой руки [11]. В современной литературе встречаются сведения о сравнении концентрации клеточных группировок, расположении межклеточного пространства, занимаемой площади нейронов в коре большого мозга на уровне предцентральной извилины. Данные исследования выполнены на аутопсийном материале плодов человека, новорожденных, а также погибших младенцев, у которых отмечалась задержка внутриутробного развития. Выявлены морфологические признаки межполушарной асимметрии на уровне предцентральной извилины, проявляющиеся преобладанием толщины коры и площади нейронных группировок в левом полушарии [12]. В нашем исследовании, выполненном у юношей и девушек мезоцефалов в возрасте от 18 до 20 лет, характеризующихся преобладанием правой

Таблица 3. *Рентгеновская плотность нейронов коры большого мозга в предцентральной извилине у юношей и девушек по данным рентгеновской компьютерной томографии, мм (n=72)*

Table 3. *X-ray density of cerebral cortex neurons in the precentral gyrus in boys and girls according to X-ray computed tomography, mm (n=72)*

Полушарие	Точка замера	*M* ± *m*	Max	Min	σ	*C*v	Me
Юноши (*n* = 35)							
Левое	T1	33,37 ± 0,28	33,65	33,10	1,39	0,06	32,74
	T2	32,50 ± 0,18	32,80	32,30	0,81	0,02	32,06
	T3	33,26 ± 0,18	33,45	33,05	0,82	0,02	32,11
Правое	T1	33,36 ± 0,28	33,65	33,10	1,38	0,06	32,75
	T2	32,90 ± 0,10	33,00	32,80	0,44	0,01	32,04
	T3	33,25 ± 0,07	33,35	33,20	0,30	0,00	31,98
Девушки (*n* = 37)							
Левое	T1	33,32 ± 0,25	33,60	33,05	1,27	0,05	32,80
	T2	32,87 ± 0,09	32,95	32,80	0,40	0,00	32,09
	T3	33,20 ± 0,06	33,25	33,15	0,28	0,00	32,00
Правое	T1	33,30 ± 0,25	33,55	33,05	1,27	0,05	32,77
	T2	32,83 ± 0,09	32,90	32,75	0,41	0,01	32,06
	T3	33,18 ± 0,06	33,25	33,10	0,27	0,00	31,99

руки, статистически значимых межполушарных различий ширины предцентральной извилины, толщины коры большого мозга и плотности нейронов в данной извилине не выявлено ($p > 0,05$). Однако отмечается тенденция к преобладанию ширины предцентральной извилины и толщины коры большого мозга в ней в левом полушарии по сравнению с правым.

При изучении качественных и количественных особенностей нейроно-глиально-капиллярных взаимосвязей в верхних лобных извилинах коры большого мозга у человека с учетом его половой принадлежности, возраста и полушария установлено повышение плотности клеток глии с возрастом независимо от пола человека. Расчет глиально-нейронального индекса показал превышение в 1,5 раза соотношения «глия–нейрон» у пожилых людей по сравнению с молодыми [13]. Наряду с этим на протяжении жизни человека отмечается снижение плотности капилляров. Впрочем, между правым и левым полушариями большого мозга статистически значимых различий в параметрах нейронов, глии и капилляров как у мужчин, так и у женщин не выявлено [14]. С помощью регистрации значений постоянных потенциалов головного мозга определена взаимосвязь параметров функциональной межполушарной асимметрии со свойствами энергетического обмена в коре полушарий большого мозга [15, 16]. В нашем исследовании при определении рентгеновской плотности нейронов коры большого мозга в предцентральной извилине статистически достоверные межполушарные различия не обнаружены, но все же тенденция к преобладанию параметров в левом полушарии имеется.

Заключение

Установленные параметры ширины предцентральной извилины, толщины коры большого мозга и рентгеновской плотности нейронов предцентральной извилины могут послужить исходными данными в качестве критерия возрастной морфологической нормы у юношей и девушек мезоцефалов с преобладанием правой руки, что является крайне востребованным на сегодняшний день в условиях персонифицированного подхода в практике современного врача. В довершение всего эти результаты можно использовать в перспективных клинических и фундаментальных исследованиях.

Список литературы

1. Martínez-Martínez M.A., Borrell V. Developmental mechanisms of cerebral cortex expansion and folding: evolving towards human uniqueness. *Biochemist*. 2015; 37 (5): 16–19. doi:10.1042/BIO03705016

2. Ten Donkelaar H.J., Lammens M., Aronica E., van Bokhoven H., Ulzen K. K.-V., Hori A. Clinical neuroembryology: development and developmental disorders of the human central nervous system. Springer, 2014. 677 p.

3. Porro C.A., Francescato M.P., Diamond M.E., di Prampero P.E., Cettolo V., Zuiani C., Bazzocchi M., Baraldi P. Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci*. 1996; 16 (23): 7688–7698. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-23-07688.1996

4. Араблинский А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике острых заболеваний головного мозга. *Мед. алфавит*. 2010; 19 (2): 21–24.

5. Евзиков Г.Ю., Морозов С.П., Терновой С.К., Синицын В.Е. Значение функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в хирургии внутримозговых патологических образований области центральных извилин. *Нейрохирургия*. 2004; (4): 27–29.

6. Бакулин И.С., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Воксель-ориентированная морфометрия при боковом амиотрофическом склерозе. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2018; 99 (6): 287–294. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-287-294

7. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021; 41 (2): 101–105. doi: 10.18699/SSMJ20210214

8. Обухов Д.К., Цехмистренко Т.А., Никитюк Д.Б. Структурные преобразования префронтальной коры человека в постнатальном онтогенезе. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2016; 15 (1): 8–13.

9. García-Marín V., Blazquez-Llorca L., Rodriguez J.R., DeFelipe J., Gonzalez-Soriano J. Differential distribution of neurons in the gyral white matter of the human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol*. 2010; 518 (23): 4740–4759. doi: 10.1002/cne.22485

10. Balandina I.A., Zheleznov L.M., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Adv Gerontol*. 2017; 7 (1): 95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039

11. Михайленко А.А., Литвиненко И.В., Аношина Е.А., Бобков А.В., Павлова Н.В. Перекрестная афазия. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2015; 4 (52): 228–235.

12. Кудренко А.С. Цитоархитектоника неокортекса пред- и постцентральной извилин и вентрального таламуса у плодов и новорожденных

при хронической внутриутробной гипоксии: автореф. дис. … канд. мед. наук. Тюмень, 2010.

13. Масловский С.Ю., Семенова М.А., Гаргин В.В. Возрастные изменения глиально-нейронального индекса лобной извилины головного мозга человека. *Укр. морфол. альм*. 2011; 9 (3): 178–179.

14. Бережная М.А. Анализ нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношений V слоя в верхних лобных извилинах головного мозга человека в зависимости от пола, возраста и полушария. *Вісн. пробл. біол. і мед.* 2014; 3 (2): 247–252.

15. Акулина М.В., Бирченко Н.С. Функциональная межполушарная асимметрия и особенности обменных процессов в коре больших полушарий. *Альманах современной науки и образования*. 2014; (3): 24–27.

16. Ендолов В.В., Бирченко Н.С. Особенности моторной составляющей межполушарной асимметрии мозга у детей со сколиозом. *Фундам. исслед.* 2005; (4): 13–15.

References

1. Martínez-Martínez M.A., Borrell V. Developmental mechanisms of cerebral cortex expansion and folding: evolving towards human uniqueness. *Biochemist*. 2015; 37 (5): 16–19. doi:10.1042/BIO03705016

2. Ten Donkelaar H.J., Lammens M., Aronica E., van Bokhoven H., Ulzen K. K.-V., Hori A. Clinical neuroembryology: development and developmental disorders of the human central nervous system. Springer, 2014. 677 p.

3. Porro C.A., Francescato M.P., Diamond M.E., di Prampero P.E., Cettolo V., Zuiani C., Bazzocchi M., Baraldi P. Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci*. 1996; 16 (23): 7688–7698. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-23-07688.1996

4. Arablinski A.V. Computer and magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute brain diseases. *Medicinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2010; 19 (2): 21–24. [In Russian].

5. Evsikov G.Yu., Morozov S.P., Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E. The significance of functional magnetic resonance imaging of the cerebrum for surgical treatment of intracerebral pathological formations affecting the central gyri. *Nejrokhirurgiya = Neurosurgery*. 2004; (4): 27–29. [In Russian].

6. Bakulin I.S., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Voxel-based morphometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2018; 99 (6): 287–294. [In Russian]. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-6-287-294

7. Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of mature age and in senile age in mesocephals. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41 (2): 101–105. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210214

8. Obukhov D.K., Tsekhmistrenko T.A., Nikityuk D.B. Structural transformations of human prefrontal cortex in postnatal ontogenesis. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = Systems Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2016; 15 (1): 8–13. [In Russian].

9. García-Marín V., Blazquez-Llorca L., Rodriguez J.R., DeFelipe J., Gonzalez-Soriano J. Differential distribution of neurons in the gyral white matter of the human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol*. 2010; 518 (23): 4740–4759. doi: 10.1002/cne.22485

10. Balandina I.A., Zheleznov L.M., Balandin A.A., Kosareva P.V., Borodulin D.V., Amarantov D.G. Comparative organometric characteristic of the cerebellum of the young and old age. *Adv Gerontol*. 2017; 7 (1): 95–99. doi: 10.1134/S2079057017010039

11. Mikhaylenko A.A., Litvinenko I.V., Anoshina E.A., Bobkov A.V., Pavlova N.V. Cross aphasia. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015; 4 (52): 228–235. [In Russian].

12. Kudrenko A.S. Cytoarchitectonics of neocortex of pre- and postcentral gyrus and ventral thalamus in fetuses and newborns in chronic intrauterine hypoxia: abstract dis. on competition of a scientific degree. Abstract of thesis… cand. med. sci. Tyumen, 2010. [In Russian].

13. Maslovsky S.Yu., Semenova M.A., Gargin V.V. Age-related changes in the glial-neuronal index of the frontal gyrus of the human brain. *Ukrayins'kyy morfolohichnyy al'manakh = Ukrainian Morphological Almanac*. 2011; 9 (3): 178–179. [In Russian].

14. Berezhnaya M.A. Analysis of neuron-glial-capillary relationships of the V layer in the upper frontal gyrus of the human brain depending on gender, age and hemisphere. *Visnik problem biologii i meditsini = Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2014; 3 (2): 247–252. [In Russian].

15. Akulina M.V., Birchenko N.S. Functional hemispheric asymmetry and features of metabolic processes in the cerebral cortex. *Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya = Almanac of Modern Science and Education*. 2014; (3): 24–27. [In Russian].

16. Endolov V.V., Birchenko N.S. Features of motor component of interhemispheric brain asymmetry in children with scoliosis *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2005; (4): 13–15. [In Russian].

Сведения об авторах:

Владимир Александрович Баландин, ORCID: 0000-0001-5142-7117, e-mail: balandin.ru@mail.ru
Лев Михайлович Железнов, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8195-099, e-mail: lzm-a@mail.ru
Ирина Анатольевна Баландина, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir A. Balandin, ORCID: 0000-0001-5142-7117, e-mail: balandin.ru@mail.ru
Lev M. Zheleznov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8195-099, e-mail: lzm-a@mail.ru
Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 02.08.2021
Принята к публикации 21.09.2021

Received 02.08.2021
Accepted 21.09.2021

УДК 616.379-008.64 DOI: 10.18699/SSMJ20210611

Оригинальное исследование / Research article

Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с сахарным диабетом 2 типа: проспективное когортное исследование

О.Д. Рымар, А.О. Щетинина, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, Л.В. Щербакова, А.К. Кунцевич

НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Цель исследования – изучить связь потребления основных макронутриентов и продуктовых групп питания с риском фатальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2) и информированных о СД2. **Материал и методы.** В анализ включены данные 681 человека (284 мужчины и 397 женщин) с СД2, обследованных в 2003–2005 гг. в рамках проекта HAPIEE. Период наблюдения с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г., в среднем 14,7 ± 0,7 года. Развились фатальные сердечно-сосудистые (СС) события у 207 человек (107 мужчин, 100 женщин). Опросник о наличии СД2 включал информацию об осведомленности лиц о наличии СД2 («говорил ли Вам врач о том, что у вас СД2?»). Данные по фактическому питанию включали информацию о потреблении 147 продуктов. Оценка отношения шансов (HR) проведена с использованием регрессии Кокса. **Результаты и их обсуждение.** У мужчин, осведомленных о СД2, риск развития фатального СС события уменьшается при увеличении потребления «всесезонных» фруктов (HR 0,413; 95%-й доверительный интервал (95 % CI) 0,234–0,786) и возрастает при повышении потребления куриных яиц (HR 1,907 95 % CI 1,051–3,437) и алкоголя (HR 1,031; 95 % CI 1,001–1,061). У неосведомленных о СД2 мужчин при увеличении потреблении орехов риск развития фатальных СС событий снижается (HR 0,821; 95 % CI 0,679–0,992), при повышении потребления молочных продуктов – возрастает (HR 1,105; 95 % CI 1,000–1,221). У осведомленных о СД2 женщин потребление белого хлеба увеличивает (HR 1,489; 95 % CI 1,105–2,004), а потребление черного хлеба снижает риск наступления нежелательного исхода (HR 0,575; 95 % CI 0,424–0,818). **Заключение**. У мужчин с историей СД2 наиболее значимыми факторами риска оказались недостаточное потребление всесезонных фруктов и избыточное потребление куриных яиц. У женщин с СД2 в повышении риска нежелательного СС исхода имеет значение увеличение потребления белого хлеба, в его снижении – черного хлеба.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая смерть, макронутриенты, группы продуктов, отношение рисков.

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

Автор для переписки: Щетинина А.О., e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Для цитирования: Рымар О.Д., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Кунцевич А.К. Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с сахарным дибетом 2 типа: проспективное когортное исследование. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(6):91–100. doi: 10.18699/SSMJ20210611

Base mucronutrients and food groups consumption, associations with the risk of fatal cardiovascular disease development in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study

O.D. Rymar, A.O. Shchetinina, S.V. Mustafina, G.I. Simonova, L.V. Shcherbakova, A.K. Kuntsevich

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Abstract

Aim. To study the relation between the consumption of the main macronutrients and food groups with the risk of fatal outcomes from cardiovascular diseases (CVD) in people with newly diagnosed diabetes and those who are informed about type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Material and methods.** This prospective analysis included 681 people (284 men and 397 women) with T2DM at baseline HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) 2003 (05) – December 31, 2018 and averaged 14.7 ± 0.7 years. There were 207 incident CV mortality during follow-up period (107 men, 100 women). The questionnaire on the presence of T2DM included information on the awareness of individuals about the presence of T2DM ("Did the doctor tell you that you have T2DM?"). The actual nutrition data included information on the consumption of 147 foods. The hazard ratio was estimated using Cox regression. **Results and discussion.** In men who aware of T2DM, the risk of developing a fatal CV event decreases with an increase in the consumption of "all-season" fruits (HR 0.413; 95 % confidence interval (CI) 0.234-0.786) and increases with an increase in the consumption of chicken eggs (HR 1.907 95 % CI 1.051-3.437), and alcohol (HR 1.031; 95 % CI 1.001-1.061). In men who are unaware of T2DM, with an increase in nut consumption, the risk of developing fatal CV events decreases (HR 0.821; 95 % CI 0.679-0.992) and increases with increasing consumption of dairy products (HR 1.105; 95 % CI 1.000-1.221). In women aware of T2DM, consumption of white bread increases the risk (HR 1.489; 95 % CI 1.105-2.004), on the contrary, consumption of black bread reduces the risk of an undesirable outcome (HR 0.575; 95 % CI 0.424-0.818). **Conclusions.** In men who aware of T2DM, the most significant risk factors were the poor all-season fruits intake and excessive chicken eggs consumption. In women with type 2 diabetes, an increase in white bread consumption is of importance to increasing the risk of an undesirable CV outcome, and an increase in black bread consumption counts for reducing the risk.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular death, macronutrients, food groups, hazard ratio.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Shchetinina A.O., e-mail: ivaninskaya@mail.ru
Citation: Rymar O.D., Shchetinina A.O., Mustafina S.V., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Kuntsevich A.K. Base mucronutrients and food groups consumption, associations with the risk of fatal cardiovascular disease development in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):91–100. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210611

Введение

Хорошо известно, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) очень неоднородны в отношении их сердечно-сосудистого (СС) события [1]. Правильное питание – важная часть образа жизни и основа лечения людей с диабетом. Идеального процентного соотношения белков, жиров и углеводов в рационе для всех пациентов с СД не существует. Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей. Как правило, полезным для снижения массы тела и достижения целевых уровней глюкозы крови у большинства лиц с диабетом может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей). Неоднозначны данные о значении пищевых компонентов в снижении риска фатальных СС событий у лиц с СД2 [2, 3]. В настоящее время связь между потреблением основных макронутриентов и продуктовых групп питания в составе рациона и риском СС

смерти остается неясной и имеет популяционные различия [4, 5].

Материал и методы

В настоящий анализ включены данные 681 человека (284 мужчины и 397 женщин) 45–69 лет с СД2, обследованных в 2003–2005 гг. в рамках проекта HAPIEE (Health, Alcoholand Psychosocial factors In Eastern Europe) [6]. Период наблюдения длился с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем 14,7 ± 0,7 года. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации: данные из «Медицинских свидетельств о смерти» за период с 01.02.2003 по 31.12.2018, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску, информация о фатальных событиях, полученная при проведении повторных скринингов в 2006–2008 и 2015–2017 гг., и двух почтовых опросов. Причины смерти были установлены в соответствии с кодами МКБ-10, проанализированы все причины смерти класса болезней системы кровообращения (I00-I99). За 15-летний период наблюдения у 207 человек (107 мужчин и 100 женщин) развились фатальные СС события, у 474 человек (177 мужчин и 297 женщин) не развились.

Всем участникам настоящего исследования на базовом скрининге проведено клинико-лабораторное обследование, которое включало проводившийся с помощью стандартных структурированных опросников сбор информации о важнейших факторах СС риска. Опросник о наличии СД2 включал информацию об осведомленности лиц о наличии СД2 («говорил ли Вам врач о том, что у вас СД2?»). При положительном ответе оценивалась получаемая сахароснижающая терапия. СД2 устанавливали на основании информации, полученной от участников исследования, указавших на наличие у них СД2, а также лиц без истории СД2, у которых впервые на базовом скрининге определен уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л (критерии Американской диабетической ассоциации, 1998 г.).

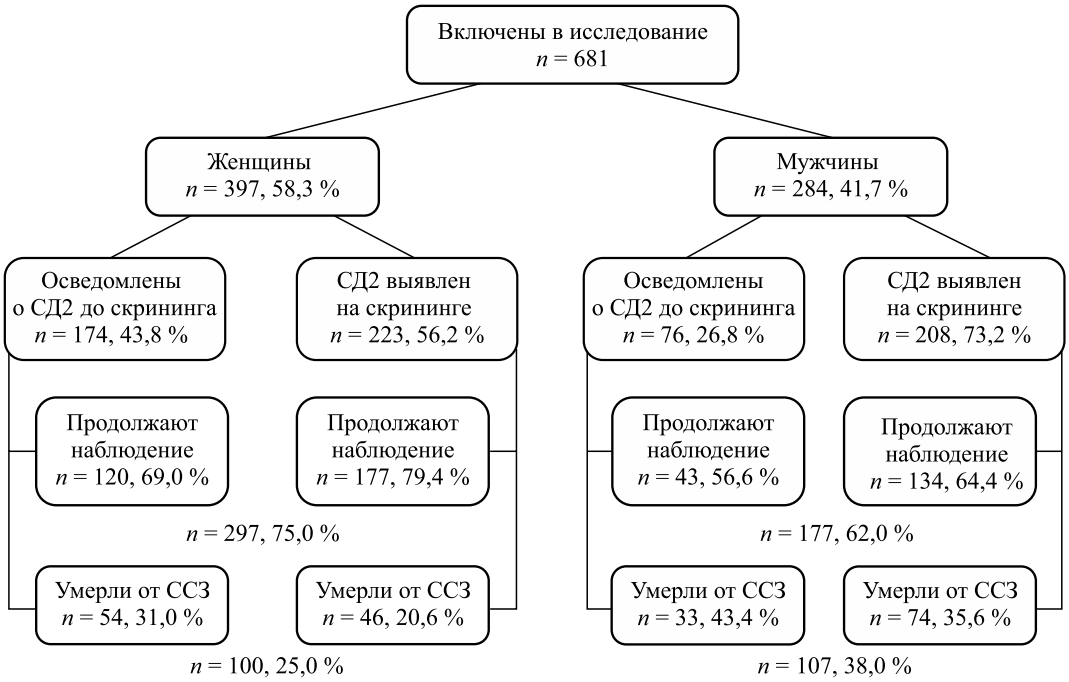
Для оценки фактического питания использовали адаптированный опросник по определению частоты потребления пищевых продуктов (Food Frequency Questionnaire) [7]. В анкету были включены 147 продуктов. Питание оценивали за предшествующие 3 месяца при ответе на 9 вопросов по частоте потребления порции определенного продукта – от «никогда или реже одного раза в месяц» до «до шести и более раз». Опрос проводил подготовленный интервьюер. В настоящий анализ включены следующие группы продуктов: фрукты + ягоды, всесезонные фрукты (8 позиций), овощи, бобовые, все виды орехов, сладости, молочные продукты, мясные продукты, рыба, яйца куриные, жиры, масла, белый хлеб, черный хлеб. С использованием специально построенной программы для ЭВМ и таблиц химического состава пищевых веществ [8, 9] получена информация о содержании основных нутриентов (г/день, %) в суточных рационах питания от общей энергоценности (ЭЦ), рассчитан средний уровень потребления (г/день) основных продуктовых групп.

Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Полученные результаты представлены для номинальных данных как абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – как M±SD, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента (t), различия рассматривали как достоверные при p <0,05. Для оценки связи факторов риска и их комбинаций с риском фатальных СС исходов использовали методы многофакторных моделей пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В модели включались непрерывные и категориальные переменные.

Результаты

Все пациенты были разделены на две группы: осведомленных на момент базового обследования о наличии у них СД2 (n = 250) и неосведомленных о наличии у них данного заболевания (диагноз СД2 выставлен впервые; n =431); фатальные СС события развились соответственно в 87 и 120 случаях (рисунок).

Оценка потребления основных макронутриентов и продуктовых групп (табл. 1, 2) выявила различия в структуре питания обследованных в зависимости от осведомленности о наличии у них СД2: как у мужчин, так и у женщин с впервые выявленным диабетом имели место более высокая величина ЭЦ, гликемического индекса (ГИ) и гликемической нагрузки (ГН) рациона питания, большее потребление (при учете возраста, индекса массы тела (ИМТ) и ЭЦ) общих углеводов, сахаров, сложных углеводов, меньшее потребление белков, общих жиров, насыщенных жирных кислот (НЖК), пищевых волокон (ПВ), натрия. Различий в содержании мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и холестерина (ХС) в пище не обнаружено. Не осведомленные о СД2 мужчины по сравнению с осведомленными меньше потребляли всесезонных фруктов, зерновых, черного хлеба и молочных продуктов, боль-



Частота фатальных СС исходов за 15-летний период у осведомленных и неосведомленных о СД2 мужчин и женщин
Frequency of fatal CV outcomes over a 15-year period in men and women informed and uninformed about T2DM

ше – белого хлеба, женщины – меньше зерновых, бобовых, черного хлеба, молочных продуктов и больше – белого хлеба и сладостей.

При сравнении ЭЦ, содержания основных нутриентов в суточной ЭЦ рационов питания (%), потребления продуктовых групп установлено, что у мужчин, как осведомленных, так и с впервые выявленным СД2, по сравнению с женщинами определены более высокие величины ЭЦ рациона питания (см. табл. 1, $p < 0{,}001$) и доля потребления сложных углеводов (осведомленные мужчины – 18,42 ± 6,02 %, осведомленные женщины – 15,90 ± 6,59 %, $p = 0{,}004$; мужчины с впервые выявленным СД2 – 21,11 ± 5,75 %, женщины с впервые выявленным СД2 – 18,80 ± 5,97 %, $p < 0{,}001$), меньшая доля потребления ПНЖК (соответственно 11,40 ± 4,30 и 12,81 ± 3,96 %, $p = 0{,}014$; 10,00 ± 4,32 и 11,62 ± 3,00 %, $p < 0{,}001$), сахаров (соответственно 15,30 ± 4,30 и 18,71 ± 3,96 %, $p < 0{,}001$; 18,21 ± 5,76 и 21,70 ± 4,48 %, $p < 0{,}001$). Мужчины больше, чем женщины, потребляли белого хлеба (см. табл. 1, $p < 0{,}001$), мясных продуктов ($p < 0{,}001$), яиц ($p < 0{,}001$), женщины – бобовых (как осведомленные, $p = 0{,}010$, так и неосведомленные, $p = 0{,}005$). Доля потребления общих жиров у мужчин с впервые выявленным СД2 ниже, чем у женщин (соответственно 43,12 ± 3,44 и 44,51 ± 5,28 %, $p = 0{,}021$). Осведомленные о наличии у них СД2 женщины больше, чем мужчины, потребляли всесезонных фруктов (табл. 2).

При проведении сравнительного анализа данных потребления основных макронутриентов и продуктовых групп на базовом обследовании у лиц с историей СД2, у которых развились и не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, обнаружено, что в рационе питания мужчин с фатальными СС исходами было больше ХЛС и яиц (соответственно 471,78 ± 133,28 и 367,79 ± 133,18 г/день, $p = 0{,}001$; 27,91 ± 18,77 и 14,45 ± 18,75 г/день, $p = 0{,}003$), меньше – всесезонных фруктов и орехов (соответственно 66,78 ± 74,45 и 112,04 ± 74,43 г/день, $p = 0{,}050$; 2,21 ± 8,91 и 6,38 ± 8,90 г/день, $p = 0{,}005$). Женщины с историей СД2 с фатальным исходом по сравнению с группой, в которой не произошли фатальные СС события, потребляли больше белого и меньше черного хлеба (соответственно 46,10 ± 44,54 и 29,15 ± 43,36 г/день, $p = 0{,}024$; 45,98 ± 46,67 и 64,46 ± 45,44 г/день, $p = 0{,}019$). Неосведомленные о СД2 женщины, у которых развились фатальные СС события, по сравнению с женщинами без фатального исхода потребляли больше сложных углеводов (соответственно 100,62 ± 28,99 и 111,05 ± 30,31 г/день, $p = 0{,}042$), имели больший ГИ (соответственно 52,13 ± 3,83 и 53,50 ± 4,00, $p = 0{,}043$).

С применением многофакторного регрессионного анализа Кокса проведен расчет отношения шансов (HR) сердечно-сосудистой смерти при увеличении на 1 SD потребления изучаемых групп продуктов у осведомленных и неосведомленных

Таблица 1. *Содержание основных макронутриентов питания у лиц, информированных о наличии у них СД2 (осведомленные) и с впервые установленным диабетом (неосведомленные)*

Table 1. *Main macronutrient content in diet of persons informed about the presence of T2DM and with newly diagnosed T2DM*

Основные нутриенты питания (г/день)	С	Мужчины		*p*	Женщины		*p*
		осведомленные, *n* = 74	неосведомленные, *n* = 207		осведомленные, *n* = 174	неосведомленные, *n* = 223	
ЭЦ, ккал/день	1	2408 ± 713	2798 ± 818	< 0,001	2017 ± 551	2373 ± 654	< 0,001
	3	2431 ± 783	2789 ± 777	0,001	2024 ± 607	2367 ± 612	< 0,001
Белки	1	100,82 ± 30,71	103,61 ± 30,82	0,504	83,17 ± 24,26	89,43 ± 28,49	0,021
	2	110,85 ± 14,90	100,02 ± 14,72	< 0,001	90,83 ± 13,35	83,45 ± 13,27	< 0,001
Общие жиры	1	121,49 ± 40,63	133,16 ± 44,21	0,048	103,51 ± 33,08	118,20 ± 38,61	< 0,001
	2	135,69 ± 19,18	128,08 ± 18,96	0,004	114,20 ± 15,75	109,86 ± 15,67	0,008
НЖК	1	39,65 ± 14,96	43,87 ± 15,77	0,046	32,25 ± 11,31	37,48 ± 13,98	< 0,001
	2	44,46 ± 8,26	42,15 ± 8,17	0,041	35,97 ± 5,99	34,58 ± 5,96	0,024
МНЖК	1	41,94 ± 15,69	46,52 ± 17,10	0,044	33,71 ± 12,28	39,56 ± 14,77	< 0,001
	2	47,09 ± 9,20	44,68 ± 9,09	0,056	37,61 ± 6,84	36,54 ± 6,81	0,132
ПНЖК	1	27,84 ± 11,32	29,16 ± 12,37	0,422	27,35 ± 11,35	29,44 ± 11,24	0,068
	2	30,31 ± 10,23	28,27 ± 10,13	0,146	29,29 ± 9,76	27,92 ± 9,70	0,173
ХС, мг/день	1	414,16 ± 180,14	453,16 ± 224,51	0,179	288,75 ± 114,99	347,71 ± 157,80	< 0,001
	2	458,79 ± 182,92	437,20 ± 180,70	0,388	319,55 ± 107,23	323,67 ± 106,60	0,709
Общие углеводы	1	195,24 ± 69,76	265,83 ± 86,31	< 0,001	169,70 ± 62,10	229,16 ± 69,56	< 0,001
	2	220,63 ± 43,43	256,75 ± 42,87	< 0,001	187,30 ± 38,12	215,44 ± 37,90	< 0,001
Сахара	1	92,31 ± 38,87	126,90 ± 45,44	< 0,001	93,55 ± 35,52	126,39 ± 46,95	<0,001
	2	103,10 ± 31,42	123,05 ± 31,94	< 0,001	104,26 ± 27,57	118,04 ± 27,47	< 0,001
Сложные углеводы	1	102,93 ± 45,53	138,92 ± 55,21	< 0,001	76,15 ± 38,43	102,77 ± 36,37	< 0,001
	2	117,53 ± 35,09	133,71 ± 34,67	0,001	83,04 ± 30,34	97,40 ± 30,16	< 0,001
ПВ	1	22,88 ± 8,72	23,08 ± 8,31	0,856	22,34 ± 7,45	23,35 ± 10,08	0,268
	2	24,83 ± 6,60	22,39 ± 6,53	0,007	24,12 ± 7,40	21,97 ± 7,36	0,005
ГИ, единиц	1	51,52 ± 4,32	54,85 ± 3,38	< 0,001	48,93 ± 4,48	52,42 ± 3,88	< 0,001
	2	51,47 ± 3,70	54,87 ± 3,68	< 0,001	48,92 ± 4,18	52,42 ± 4,16	< 0,001
ГН, единиц	1	102,06 ± 39,52	146,83 ± 48,80	< 0,001	84,88 ± 35,54	121,35 ± 38,02	< 0,001
	2	115,74 ± 27,78	141,93 ± 27,48	< 0,001	93,86 ± 24,00	114,34 ± 23,89	< 0,001
Натрий	1	5,04 ± 1,70	5,48 ± 1,82	0,071	4,12 ± 1,25	4,53 ± 1,39	0,003
	2	5,59 ± 0,95	5,28 ± 0,93	0,016	4,49 ± 0,70	4,24 ± 0,70	0,001

Примечание. С – стандартизация: 1 – без стандартизации, 2 – при учете влияющих факторов (возраст, ЭЦ питания и ИМТ), 3 – при учете возраста и ИМТ.

Таблица 2. *Потребление основных групп продуктов питания лицами, информированными о наличии у них СД2 (осведомленные) и с впервые установленным диабетом (неосведомленные) (базовый скрининг HAPIEE)*

Table 2. *Consumption of the main food groups (g/day) by persons informed about the presence of T2DM and with newly diagnosed T2DM (baseline screening HAPIEE)*

Основные продуктовые группы, г/день	Мужчины			Женщины		
	осведомленные, *n* = 74	неосведомленные, *n* = 207	*p*	осведомленные, *n* = 174	неосведомленные, *n* = 223	*p*
«Всесезонные» фрукты	98,52 ± 75,08	73,75 ± 74,25	0,016	113,93 ± 89,95	103,99 ± 89,58	0,285
Овощи	283,16 ± 137,00	254,37 ± 135,41	0,125	311,32 ± 177,40	280,19 ± 176,32	0,089
Зерновые	89,84 ± 49,79	75,72 ± 49,21	0,038	93,05±58,04	72,25 ± 57,63	0,001
Бобовые	12,10 ± 10,75	10,11 ± 10,65	0,175	15,46 ± 13,45	12,68 ± 13,40	0,046
Орехи	5,40 ± 10,72	4,09 ± 10,64	0,371	4,48 ± 7,25	3,72 ± 7,26	0,312
Белый хлеб	66,65 ± 52,37	87,95 ± 51,80	0,003	37,76 ± 47,48	59,76 ± 47,33	< 0,001
Черный хлеб	61,32 ± 47,04	37,45 ± 46,48	<0,001	59,93 ± 43,39	35,35 ± 42,85	< 0,001
Сладости	58,64 ± 56,42	101,69 ± 55,69	<0,001	59,32 ± 48,80	88,31 ± 48,52	< 0,001
Мясные продукты	233,17 ± 77,92	207,99 ± 77,03	0,019	168,50 ± 58,95	160,66 ± 58,67	0,197
Рыба	44,20 ± 28,77	39,57 ± 28,35	0,268	41,68 ± 25,46	36,83 ± 25,23	0,064
Яйца	22,35 ± 25,54	22,31 ± 25,18	0,991	11,62 ± 13,85	13,53 ± 13,74	0,180
Молочные продукты	158,23 ± 127,97	118,83 ± 126,49	0,025	159,21 ± 107,37	113,33 ± 106,75	< 0,001
Молоко	165,53 ± 199,26	120,58 ± 196,85	0,099	111,45 ± 133,09	88,01 ± 132,43	0,088
Жиры, масло	35,29 ± 17,20	34,87 ± 16,99	0,857	34,37 ± 14,51	34,05 ± 14,48	0,830

Примечание. Стандартизация по ЭЦ, ИМТ и возрасту.

о наличии у них СД2 лиц. Обнаружена линейная связь с логарифмом функции риска (табл. 3): среди мужчин, осведомленных о СД2, риск развития фатального СС события снижается при возрастании потребления «всесезонных» фруктов и повышается при увеличении потребления куриных яиц и алкоголя; у неосведомленных о СД2 мужчин при повышении потребления орехов риск развития фатальных СС событий уменьшается, при увеличении потребления молочных продуктов – возрастает; у осведомленных о СД2 женщин потребление белого хлеба увеличивает риск наступления нежелательного исхода, а черного хлеба – снижает.

Обсуждение

По данным настоящего анализа, у мужчин и женщин независимо от информированности о наличии СД2 фактическое питание было несбалансированным, с увеличением доли жиров и снижением содержания углеводов: калорийность рациона обеспечивается белками на 13,5–15 %, общими углеводами – на 34–40 %, общими жирами – на 43–46 %. Лица, которые не знали, что имеют повышенный уровень глюкозы, больше потребляли общих углеводов, сахаров, сложных углеводов и меньше ПВ, натрия, белков, общих жиров, НЖК, чем обследованные с историей СД2. Значимого различия в потреблении МНЖК, ПНЖК и ХЛС пищи не наблюдалось. Можно отметить, что лица с историей СД2 были ближе к рекомендуемому потреблению нутриентов, чем обследованные с впервые выявленным нарушением углеводного обмена, хотя их питание также не в полном объеме отвечает рекомендациям. В обзоре данных по питанию лиц с диабетом и населения Норвегии в целом (средний возраст 63

Таблица 3. *Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса оценки связи потребления продуктов питания (увеличение на 1 SD) с риском фатального исхода от ССЗ у лиц, информированных о наличии у них СД2 (осведомленные) и с впервые установленным диабетом (неосведомленные), HR (95 % CI)*

Table 3. *Results of multivariate Cox regression analysis for assessing the relationship of food consumption (increase by 1 SD) with the risk of fatal outcome from CVD in persons informed about the presence of T2DM and with newly diagnosed T2DM, HR (95 % CI)*

Основные продуктовые группы	Мужчины		Женщины	
	осведомленные, n = 74	неосведомленные, n = 207	осведомленные, n = 174	неосведомленные, n = 223
«Всесезонные» фрукты	**0,413 (0,234–0,786)**	0,852 (0,618–1,172)	0,852 (0,670–1,173)	0,786 (0,570–1,173)
Овощи	0,923 (0,670–1,173)	1,000 (0,852–1,173)	0,923 (0,786–1,083)	0,923 (0,726–1,083)
Зерновые	0,951 (0,575–1,645)	1,051 (0,818–1,349)	1,000 (0,778–1,283)	0,905 (0,605–1,283)
Бобовые	0,923 (0,638–1,344)	1,207 (0,904–1,629)	1,030 (0,842–1,255)	0,760 (0,533–1,094)
Орехи	0,799 (0,616–1,038)	**0,821 (0,679–0,992)**	0,945 (0,841–1,063)	0,920 (0,787–1,075)
Белый хлеб	0,951 (0,636–1,349)	1,105 (0,861–1,417)	**1,489 (1,105–2,004)**	1,221 (0,905–1,645)
Черный хлеб	1,000 (0,669–1,489)	1,105 (0,861–1,489)	**0,575 (0,424–0,818)**	0,861 (0,575–1,283)
Сладости	0,951 (0,990–1,009)	1,051 (0,997–1,005)	1,000 (0,995–1,006)	1,105 (0,996–1,009)
Мясные продукты	0,852 (0,993–1,004)	0,852 (0,995–1,001)	0,725 (0,991–1,001)	0,852 (0,992–1,003)
Рыба	1,270 (0,740–2,160)	0,887 (0,675–1,197)	1,094 (0,740–1,610)	0,860 (0,562–1,348)
Яйца	**1,907 (1,051–3,437)**	1,417 (0,905–2,211)	1,815 (0,403–7,823)	1,816 (0,778–4,176)
Молочные продукты	1,051 (0,905–1,161)	**1,105 (1,000–1,221)**	1,000 (0,905–1,161)	0,951 (0,818–1,61)
Молоко	1,000 (0,923–1,173)	1,000 (0,923–1,083)	1,000 (0,852–1,173)	1,083 (0,852–1,271)
Жиры, масло	1,078 (0,738–1,604)	1,046 (0,847–1,299)	1,307 (0,942–1,801)	1,094 (0,761–1,558)
Натрий (на 1 г/день)	1,177 (0,793–1,749)	1,063 (0,816–1,384)	0,732 (0,463–1,155)	0,892 (0,558–1,426)
Алкоголя/прием	**1,031 (1,001–1,061)**	0,994 (0,979–1,009)	0,781 (0,479–1,274)	0,940 (0,688–1,284)

Примечание. 95 % CI – 95%-й доверительный интервал; стандартизация по возрасту, ИМТ, ЭЦ, уровню образования, семейному положению, курению, наличию артериальной гипертензии, физической активности; полужирным шрифтом выделены статистически значимые изменения HR.

года) отмечено, что, как и в нашем исследовании, лица с СД2 углеводов потребляют меньше, а белков и жиров – больше, их набор продуктов был более здоровым [10].

В предыдущих исследованиях, посвященных изучению связи потребления жиров и белков со смертностью, получены противоречивые результаты. Учеными Великобритании установлено, что увеличение потребления женщинами насыщенных жиров на 100 г в неделю повышало риск смерти от ИБС (HR 1,40, 95 % CI 1,09–1,79, p = 0,019) [11]. Напротив, в испанском исследовании PREvenciónconDIetaMEDiterránea (PREDIMED) с включением 7038 участников с высоким риском ССЗ и 6-летним периодом наблюдения показана обратная зависимость между общим потреблением жиров и общей смертностью и смертностью от ССЗ [4]. В настоящем исследовании содержание ХС в пище лиц обоего пола с историей СД2 и с впервые выявленным СД2 было выше нормы, как и у лиц, у которых в последующие годы развились фатальные СС события. Ряд рекомендаций по здоровому питанию не регламентирует потребление ХС, в других оно ограничено до 300 мг/день [12]. По данным литературы, влияние пищевого ХС на уровень ХС плазмы крови слабее, чем рацион питания с жирными кислотами. При следовании рекомендациям по снижению потребления НЖК это, как правило, приводит к сокращению потребления пищевого ХС.

Результаты настоящего анализа свидетельствуют, что у мужчин с СД2 риск СС смерти связан с увеличением потребления ХС с пищей (HR = 1,002, 95 % CI 1,001–1,002), у женщин – снижается при увеличении потребления ПВ (HR = 0,961, 95 % CI 0,931–0,993). N.J. Koert et al. представили результаты проспективного когортного исследования среди 6192 человек с подтвержденным СД2 (средний возраст 57,4 года, средняя продолжительность СД2 4,4 года исходно) из Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC). Его целью было выяснить, связаны ли потребление ПВ, качество и количество углеводов с риском смерти от всех причин и от ССЗ в большой европейской когорте мужчин и женщин с подтвержденным СД. Потребление нутриентов оценивалось на исходном уровне (1992–2000 гг.) с помощью утвержденных диетических вопросников. Проведен анализ пропорциональных рисков Кокса. В течение среднего периода наблюдения 9,2 года была зарегистрирована 791 смерть, в том числе 306 – от ССЗ. Потребление ПВ снижало риск смерти от всех причин (HR [95 % CI]: 0,83 [0,75–0,91]) и от ССЗ (0,76, 0,64–0,89]). Не наблюдалось значимых ассоциаций для ГН, ГИ, углеводов, сахара или крахмала. ГН (1,42 [1,07–1,88]), потребление углеводов (1,67 [1,18–2,37]) и сахаров (1,53 [1,12–2,09]) повышают риск смерти от всех причин у лиц с нормальной, но не избыточной массой тела (p ≤0,04). Авторы исследования заключают, что увеличение потребления клетчатки связано со снижением риска смертности, а высокая ГН, повышение потребления углеводов и сахара увеличивают риск смерти от всех причин у людей с СД2 с нормальной массой тела [13].

У осведомленных о СД2 мужчин потребление куриных яиц увеличивает, а всесезонных фруктов – уменьшает фатальный СС риск. У мужчин с впервые выявленным СД2 риск снижается при повышении потребления орехов и возрастает при увеличении потребления молочных продуктов. У женщин, осведомленных о СД2, увеличение потребления черного хлеба снижает, а белого – повышает риск смерти от ССЗ. Полученные нами данные соответствуют результатам ряда популяционных исследований. Наличие связи потребления яиц с риском смерти от всех причин подтверждают результаты проспективного когортного исследования в США (21327 участников, 40–86 лет), в котором при сравнении максимального квинтиля потребления (≥ 7 яиц/нед.) с контролем (<1 яйцо/нед.) у лиц с СД2 риск увеличивался (2,01 [1,26–3,20]) [14]. В другом исследовании жителей США (29615 участников) при более высоком потреблении яиц риск смерти от всех причин возрастал на 8 % (1,08 [1,04–1,11]) [15].

В статье G. Liu et al. приведен проспективный анализ, в который вошли 16217 мужчин и женщин с ранее или впервые выявленным СД2. Зарегистрировано 3336 случаев ССЗ и 5682 – смерти. Риски для участников, которые потребляли 5 или более порций орехов в неделю (1 порция = 28 г), по сравнению с теми, кто потреблял менее одной порции в месяц, были меньше: 0,83 [0,71–0,98] для общей заболеваемости ССЗ, 0,80 [0,67–0,96] для заболеваемости ИБС, 0,66 [0,52–0,84] для смертности от ССЗ и 0,69 [0,61–0,77] для смертности от всех причин. При этом более высокое потребление лесных орехов было связано с уменьшением риска ССЗ, ИБС и смертности от ССЗ, рака и всех причин, а арахиса – только с более низкой смертностью от всех причин (p < 0,001). Кроме того, по сравнению с участниками, которые не изменили потребление орехов, лица, увеличившие содержание орехов в рационе после установки диагноза диабета, имели более низкий риск ССЗ, ИБС и смертности от ССЗ на 11, 15 и 25 % соответственно. Зависимости сохранялись при анализе подгрупп, стратифицированных по полу, ИМТ, статусу курения, продолжительности СД2. Авторы заключают, что более высокое

потребление орехов, особенно лесных, связано с более низкой частотой ССЗ и смертности среди лиц с диабетом. В настоящее время механизм позитивных эффектов потребления орехов у лиц с СД2 не ясен. Частично их можно объяснить уникальным питательным составом орехов, включая НЖК, ПВ, витамины (токоферолы, фолаты), минералы (кальций, калий, магний) и фитохимические вещества (флавоноиды и фитостерины) [16]. Метаанализ 15 исследований показал снижение риска смерти от всех причин на 20 % при потреблении орехов (0,81 [0,77–0,85]), в том числе лесных (0,80 [0,74–0,86]) и арахиса (0,85 [0,82–0,89]), что свидетельствует о пользе увеличения доли этих продуктов в рационе питания [15].

Позитивное влияние потребления фруктов и овощей подтверждают данные ряда метаанализов. Так, анализ 15 проспективных исследований показал, что увеличение содержания фруктов и овощей в рационе питания связано со снижением смертности от всех причин на 10 % (0,90 [0,87–0,93]) [17]; установлено снижение риска смерти от ССЗ при повышенном потреблении лицами с СД2 бобовых (10449 участников) (0,72 [0,60–0,88]) и фруктов (0,90 [0,81–0,99]), но не овощей (0,85 [0,85–1,07]) [18].

Заключение

Результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о роли потребления отдельных продуктовых групп питания как «нетрадиционного» фактора развития фатального СС события у лиц с СД2 при учете таких показателей, как возраст, ИМТ, ЭЦ, курение, уровень образования, семейное положение, артериальная гипертензия. У мужчин с историей СД2, в отличие от лиц с впервые выявленным СД2, наиболее значимыми факторами риска оказались недостаточное потребление всесезонных фруктов и избыточное потребление куриных яиц. У женщин с СД2 в увеличении риска нежелательного СС исхода имеет значение увеличение потребления белого хлеба и в снижении риска – увеличение потребления черного хлеба.

Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., ... Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сах. диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., ... Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. [In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1

2. Jiao J., Liu G., Shin H.J., Frank B.H., Rimm E.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Zong G., Sun Q. Dietary fats and mortality among patients with type 2 diabetes: analysis in two population based cohort studies. *BMJ*. 2019;366:l4009–l4009. doi: 10.1136/bmj.l4009

3. Nöthlings U., Schulze M.B., Weikert C., Boeing H., van der Schouw Y.T., Bamia C., Benetou V., Lagiou P., Krogh V., Beulens J.W.J., … Trichopoulo A. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J. Nutr.* 2008;138(4):775–781.doi: 10.1093/jn/138.4.775

4. Guasch-Ferré M., Babio N., Martínez-González M.A., Corella D., Ros E., Martín-Peláez S., Estruch R., Arós F., Gómez-Gracia E., Fiol M., Santos-Lozano J.M., Serra-Majem L., Bulló M., Toledo E., Barragán R., Fitó M., Gea A., Salas-Salvadó J., PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am. F. Clin. Nutr*. 2015.102(6):1563–1573. doi: 10.3945/ajcn.115.116046

5. Virtanen H.E.K., Voutilainen S., Koskinen T.T., Mursu J., Kokko P., Ylilauri M.P.T., Tuomainen T.-P., Salonen J.T., Virtanen J.K. Dietary proteins and protein sources and risk of death: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2019;109(5):1462–1471. doi: 10.1093/ajcn/nqz025

6. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютина С.К., Денисова Д.В., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. *Сах. диабет*. 2017; 20(5):329–334. doi: 10.14341/DM8744

Mustafina S.V., Rymar O.D., Malyutina S.K., Denisova D.V., Shcherbakova L.V., Voevoda M.I. Prevalence of diabetes in the adult population of Novosibirsk. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(5):329–334. [In Russian]. doi: 10.14341/DM874410.14341/DM9291

7. Brunner E., Stallone D., Juneja M., Bingham S., Marmot M. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br. J. Nutr*. 200;86:405–414. doi: 10.1079/bjn2001414

8. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник. Ред. И.М. Скурихин, В.А. Тутельян. М.: ДеЛи принт, 2002:236 с.

Chemical composition of Russian food products: A reference book. Eds. I.M. Skurikhin, V.A. Tutel'yan. Moscow:DeLi print, 2002:236 p. [In Russian].

9. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A.,

Boavida J.-M., Capodanno D., ... ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J.* 2021;42 (34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

10. Aas A.-M., Johansson L., Bjerkan K., Lorentsen N. Do Norwegians with diabetes have a healthier diet than the general population? *Nors Epidemiologi*. 2013;23(1):61–74. doi: 10.5324/nje.v23i1.1604

11. Boniface D.R., Tefft M.E. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002;56(8):786–792. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601509

12. Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами). Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиол. ж.* 2017;(6):7–85. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):7–85. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

13. Burger K.N.J., Beulens J.W.J., van der Schouw Y.T., Sluijs I., Spijkerman A.M.W., Diewertje S., Boeing H., Kaaks R., Teucher B., Dethlefsen C., ... Nöthlings U. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(8):e43127. doi: 10.1371/journal.pone.0043127

14. Djousse L., Gaziano J.M. Egg consumption and cardiovascular disease and mortality the physicians' health study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87(4): 964–969. doi: 10.1093/ajcn/87.4.964

15. Zhong V.W., van Horn L., Cornelis M.C., Wilkins J.T., Ning H., Carnethon M.R., Greenland P., Mentz R.J., Tucker K.L., Zhao L., ... Allen N.B. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019;321(11):1081–1095. doi: 10.1001/jama.2019.1572

16. Liu G., Guasch-Ferré M., Hu Y., Li Y., Hu F.B., Rimm E.B., Manson J.E., Rexrode K.M., Sun Q. Nut consumption in relation to cardiovascular disease incidence and mortality among patients with diabetes mellitus. *Circ. Res*. 2019;124(6):920–929. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314316

17. Aune D., Keum N.N., Giovannucci E., Fadnes L.T., Boffetta P., Greenwood D.C., Tonstad S., Vatten L.J., Riboli E., Norat T. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Medicine*. 2016;14(1):207. doi: 10.1186/s12916-016-0730-3

18. Nothlings U., Schulze M.B., Weikert C., Boeing H., van der Schouw Y.T., Bamia C., Benetou V., Lagiou P., Krogh V., Joline W.J., … Trichopoul A. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a european diabetic population. *J. Nutr.* 2008;138: 775–781. doi: 10.1093/jn/138.4.775

Сведения об авторах:

Оксана Дмитриевна Рымар, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.ru
Анна Олеговна Щетинина, ORCID: 0000-0001-7658-7053, e-mail: ivaninskaya@mail.ru
Светлана Владимировна Мустафина, д.м.н., ORCID 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Галина Ильинична Симонова, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com
Лилия Валерьевна Щербакова, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Александр Константинович Кунцевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2191-1706, e-mail: akkun2006@rambler.ru

Information about the authors:

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail:orymar23@gmail.ru
Anna O. Shchetinina, ORCID: 0000-0001-7658-7053, e-mail: ivaninskaya@mail.ru
Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Galina I. Simonova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4030-6130, e-mail: g.simonova2019@gmail.com
Liliya V. Shcherbakova, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru
Aleksandr K. Kuntsevich, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2191-1706, e-mail: akkun2006@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.11.2021
После доработки 15.11.2021
Принята к публикации 17.11.2021

Received 02.11.2021
Revision received15.11.2021
Accepted 17.11.2021

УДК 614.2:614.44:616.9 DOI: 10.18699/SSMJ20210612

Оригинальное исследование / Research article

О состоянии здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в период пандемии (некоторые итоги 2020 года)

В.М. Чернышев[1, 2], М.И. Воевода[3], О.В. Стрельченко[2], Л.С. Шалыгина[4], И.Ф. Мингазов[5]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
[2] Сибирский окружной медицинский центр ФМБА России
630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, 15
[3] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[4] Министерство здравоохранения Новосибирской области
630007, г. Новосибирск, Красный просп., 18
[5] Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Пандемия COVID-19 стала огромным испытанием для всей системы здравоохранения, медицинских учреждений и врачей. Результаты деятельности отрасли оказались недостаточно эффективными, в связи с чем необходимо проанализировать не только то, что напрямую связано с коронавирусной инфекцией, но и последствия, к которым привела пандемия. Цель настоящей работы – проанализировать результаты и последствия деятельности здравоохранения и состояние здоровья населения Сибирского федерального округа (СФО) во время пандемии COVID-19. **Материал и методы.** Использованы статистические данные Минздрава России, Росстата, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также данные по СФО. Изучены научные публикации по рассматриваемой проблеме. **Результаты и их обсуждение.** В связи с началом пандемии COVID-19 в России, в том числе в СФО, были проведены серьезные противоэпидемические мероприятия, изменился порядок оказания медицинской помощи населению, что не лучшим образом сказалось на состоянии его здоровья. Так, число посещений на одного жителя округа в целом сократилось на 16,2 %, в поликлинике – на 19,5 %, на дому выросло на 44,4 %. Количество посещений с профилактической целью уменьшилось на 6 %, а охват диспансерным наблюдением – на 11,2 %. Увеличился до 40,6 % удельный вес больных с онкологическими заболеваниями в 3–4 стадиях. Уровень госпитализации по СФО сократился на 17,2 %, количество оперированных больных – на 17,8 %, а послеоперационных осложнений увеличилось на 43,7 % (с 1,07 до 1,54 %). Общая смертность населения составила в 2020 г. 14,5 на 1000 населения, т.е. увеличилась на 18 % по сравнению с 2019 г., при этом только на 1/3 была за счет COVID-19. В 2020 г. на 510 тысяч человек сократилась численность россиян. **Заключение.** Результаты деятельности здравоохранения, существенное ухудшение здоровья населения и осложнение демографической ситуации в стране в период пандемии свидетельствуют о серьезных недостатках в организации оказания медицинской помощи населению, прежде всего в экстремальных ситуациях, и требуют глубокого анализа и принятия адекватных мер по совершенствованию структуры и функционирования отрасли в любых условиях.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, организация медицинской помощи, здравоохранение, население.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Автор для переписки: Чернышев В.М., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru

Для цитирования: Чернышев В.М., Воевода М.И., Стрельченко О.В., Шалыгина Л.С., Мингазов И.Ф. О состоянии здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в период пандемии (некоторые итоги 2020 года). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):101–109. doi: 10.18699/SSMJ20210612

On the state of public health and healthcare Siberian Federal District during the pandemic (some results of 2020)

V.M. Chernyshev[1, 2], M.I. Voevoda[3], O.V. Strelchenko[2], L.S. Shalygina[4], I.F. Mingazov[5]

[1] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[2] *Siberian District Medical Center of the FMBA of Russia*
630007, Novosibirsk, Kainskaya str., 15
[3] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2
[4] *Ministry of Health of the Novosibirsk Region*
630007, Novosibirsk, Krasny ave., 18
[5] *Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor*
630108, Novosibirsk, Parkhomenko str., 7

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic has become a huge challenge for the entire healthcare system, medical institutions and doctors. The results of the industry's activities turned out to be insufficiently effective, and therefore it is necessary to analyze not only what is directly related to the coronavirus infection, but also the consequences that the pandemic has led to. **Goal.** To analyze the results and consequences of health care activities and the health status of the population of the Siberian Federal District during the COVID-19 pandemic. **Material and methods.** The statistical data of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rosstat, the Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare (TSNIIOIS), the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, as well as data for the Siberian Federal District were used. Scientific publications on the problem under consideration have been studied. **Results and discussion**. In connection with the beginning of the COVID-19 pandemic in Russia, as in all countries of the world, serious anti-epidemic measures were carried out, the procedure for providing medical care to the population changed, the consequences of which did not have the best effect on their health, including in the Siberian Federal District. The number of visits per resident of the district as a whole decreased by 16.2 %, in the polyclinic by 19.5 %, at home increased by 44.4 %. The number of visits for preventive purposes decreased by 6 %, and the coverage of dispensary observation by 11.2 %. The proportion of patients with oncological diseases in stages 3-4 increased to 40.6 %. Hospitalization of the SFO declined by 17.2 %, the number of operated patients 17.8 %, and postoperative complications have increased by 43.7 % from 1.07 to 1.54 %. Total mortality amounted to in 2020 for 14.5 per 1,000 population, i.e. increased by 18 % compared to 2019 year, while only 1/3 was due to COVID-19. In 2020, the number of Russians decreased by 510 thousand people. **Conclusions.** The results of health care activities, a significant deterioration in the health of the population and the complication of the demographic situation in the country during the pandemic, indicate serious shortcomings in the organization of medical care to the population, primarily in extreme situations, and requires a deep analysis and adequate measures to improve the structure and functioning of the industry in any conditions.

Key words: pandemic, COVID-19, organization of medical care, healthcare, population.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Chernyshev V.M., e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Citation: Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Strelchenko O.V., Shalygina L.S., Mingazov I.F. On the state of public health and healthcare Siberian Federal District during the pandemic (some results of 2020). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(6):101–109. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210612

Введение

Пандемия COVID-19 стала огромным испытанием для всей системы здравоохранения, медицинских учреждений и врачей [1]. Опасные вспышки коронавирусных инфекций, которые имели место ранее, в 2003 и 2009 гг., не послужили предостережением для мирового сообщества, в связи с чем оно оказалось не подготовленным к очередной вспышке, переросшей в пандемию. Ученые считают, что, возможно, вирус SARS-CoV-2 будет еще долгое время циркулировать в популяции, либо до появления у двух третей на-

селения иммунитета в результате вакцинации или перенесенного заболевания, либо до получения препарата для этиотропного лечения. В результате всем медицинским организациям необходимо адаптировать практику работы к новым условиям и проблемам. Для этого следует проанализировать не только то, что напрямую связано с коронавирусной инфекцией, клиникой, эпидемиологией, вопросами профилактики и т.д., но и созданный ею «побочный эффект», серьезно повлиявший на оказание нековидной медицинской помощи.

Цель настоящей работы – проанализировать результаты и последствия деятельности здравоохранения и состояния здоровья населения Сибирского федерального округа (СФО) во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

Использованы статистические данные Минздрава России, Росстата, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также данные по СФО. Изучены научные публикации по рассматриваемой проблеме.

Результаты и их обсуждение

Как показала практика организации работы систем здравоохранения многих, если ни всех стран мира, в условиях пандемии COVID-19 создается «побочный эффект» (spillover effect) на нековидную медицинскую помощь. Онкологи США отметили уменьшение выявляемости онкологических заболеваний, так как скрининговые обследования постоянно откладываются. Это неизбежно приведет к росту выявления онкологических заболеваний на более поздних стадиях и увеличению смертности от них. В августе 2020 г. ученые из США опубликовали данные о том, что количество скрининговых исследований злокачественных новообразований уменьшилось на 86–90 %. В Великобритании и Франции весной 2020 г. (в период первого пика эпидемии) около 40–50 % пациентов с хроническими заболеваниями не получили лечения.

В октябре 2020 г. в Великобритании установлено, что большинство больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями не получают ни плановую амбулаторную, ни хирургическую помощь, ни реабилитацию. В США по результатам национального опроса, проведенного в июне 2020 г., более половины взрослого населения страны отметили, что они или члены их семьи с марта пропустили либо отложили медицинские обследования или лечение, причем в 82 % случаев это произошло по инициативе медицинской организации. Около 14 % респондентов сообщили, что у них или членов их семей вследствие необращения к врачу произошло ухудшение здоровья. Появилась проблема, связанная с «накопленным эффектом», т.е. с увеличением числа пациентов с хроническими заболеваниями, нуждающихся в медицинской помощи [2].

В связи с началом пандемии COVID-19 в России, как и во всех странах мира, были проведены серьезные противоэпидемические мероприятия, предусматривающие в значительной своей части ограничения контактов, обращений в поликлиники и госпитализаций в стационары [3].

Принятые меры нашли свое отражение в организации работы и результатах деятельности медицинских организаций СФО. Так, число посещений на одного жителя округа в целом сократилось на 16,2 %, что существенно ниже, чем в других странах (например, в США количество амбулаторных визитов уменьшилось на 25 %). Наиболее существенным это снижение было в Алтайском крае (24,4 %), Республике Хакасия (21,3 %), далее следуют Томская и Иркутская области (на 20,8 и 20,2 % соответственно), замыкает список Новосибирская область (на 8,3 %). Сокращение произошло в основном за счет посещений врача в поликлинике (на 19,5 %), особенно выраженно – в Томской области (на 27,7 %), Алтайском крае (на 26,6 %), Республике Хакасия (на 25,0 %), менее всего – в Новосибирской области (на 11,2 %). Количество посещений на дому выросло во всех субъектах, в среднем по округу на 44,4 %. Соответственно, изменилась и структура врачебных посещений: с профилактической целью в целом по округу их количество сократилось с 37,0 % в 2019 г. до 34,8 % в 2020 г., а по поводу заболеваний, естественно, увеличились с 63,0 до 65,2 %. Уменьшилось количество пролеченных в дневных стационарах при больничных и амбулаторно-поликлинических учреждениях (на 29,3 и 22,0 % соответственно), а также охват диспансерным наблюдением (на 11,2 %, с 35,6 на 100 зарегистрированных заболеваний в 2019 г. до 32,0 в 2020 г.) [1, 4].

Существенные изменения произошли в организации стационарной помощи. Уровень госпитализации по СФО сократился на 17,2 %. В Республике Хакасия, Омской области и Алтайском крае этот показатель составил 23,9, 19,8 и 19,6 % соответственно. Наименьшее снижение произошло в Республике Тыва (на 9,5 %), а уровень госпитализации в ней в 1,4 раза больше, чем по округу в целом [4].

Произошедшие изменения в работе медицинских организаций, введение ограничений на по-

сещение поликлиник, нежелание самих граждан обращаться в медицинские организации при заболеваниях, запрет на проведение массовых мероприятий, изоляция и самоизоляция населения и другие противоэпидемические мероприятия привели к изменению некоторых показателей, характеризующих состояние здоровья. Так, на 3,6 % снизилась первичная заболеваемость и на 6,6 % – общая. Вероятнее всего, в связи с изоляцией и прекращением работы части предприятий количество травм, отравлений и некоторых других воздействий внешних причин уменьшилось с 96,9 до 88,5 на 1000 населения, т.е. на 8,7 %. Изоляция и продленные школьные каникулы, вероятно, способствовали тому, что почти на треть увеличилось выявление ожирения у детей (с 4,0 до 5,3 на 1000 детей). Уже в прошлом году повысился до 40,6 % удельный вес больных с онкологическими заболеваниями в 3–4 стадиях. Первичная онкозаболеваемость в 2020 г. снизилась до 11,3 на 1000 населения (в 2019 г. этот показатель составлял 14,1), в связи с чем следует ожидать роста как заболеваемости, так и увеличения выявляемости данной патологии в 3-4 стадиях в текущем году. По уточненным Росстатом данным [4, 5] произошел рост смертности от онкологических заболеваний в 2020 г. до 228,1 на 100 000 населения по сравнению с 2019 г. (226,6).

В сложившейся ситуации произошел вполне ожидаемый рост удельного веса заболеваний органов дыхания в структуре первичной заболеваемости населения (с 42,6 % в 2019 г. до 46,6 % в 2020 г.), при этом у взрослых он составил 44,6 % (соответственно с 147,3 до 213,0 на 1000 населения).

На сложившуюся в связи с пандемией обстановку, характеризующуюся ростом напряженности в обществе, «отреагировали» беременные. В структуре заболеваний, предшествовавших или возникших во время беременности, в 2020 г. высокий уровень приходился на угрозу прерывания беременности – 1462,1 (2019 г. – 1087,8) на 10000 беременных. Наиболее высокий показатель в Республике Алтай – 2226,8 на 10000 беременных. Снизился удельный вес нормальных родов (с 33,5 до 31,9 %) [4].

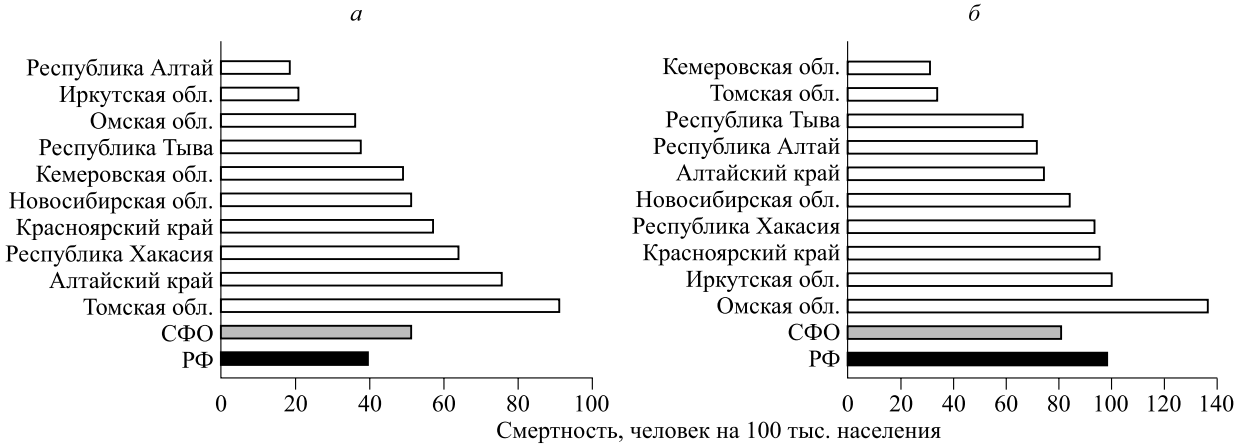
Ситуация с коронавирусной инфекцией может иметь негативный отложенный результат, связанный с приостановкой профосмотров, диспансеризации, плановой медицинской помощи и т.д. Это может вылиться через определенное время во всплеск заболеваемости.

Изменение порядка оказания стационарной медицинской помощи, прежде всего нековидным больным, повлекло существенное ухудшение некоторых показателей, характеризующих деятельность этой службы. Количество оперированных больных в СФО по сравнению с 2019 г. сократилось на 17,8 %, а вот количество послеоперационных осложнений увеличилось на 43,7 % (с 1,07 до 1,54 %). Наибольшее их количество выявлено в Томской области (2,46 %), в Омской области и в Красноярском крае оно составило по 1,78 %, в Республике Алтай было минимальным (0,09 %) [4].

Несмотря на заверения руководства и страны, и нашей отрасли, что с пандемией мы справились достаточно успешно, самый важный, результирующий, показатель – общая смертность населения – свидетельствует о том, что далеко не все благополучно. Она составила 14,6 на 1000 населения, увеличившись на 18 % по сравнению с 2019 г., в то время как в европейских странах рост был существенно меньше. Так, в Великобритании, Испании, Италии, Франции, Польше, Бельгии и Нидерландах он был на уровне 9 %, в Австрии, Литве, Германии и Швейцарии не превысил 5 %, а в Дании, Болгарии, Норвегии умерло меньше, чем в 2019 г. По данным Евростата, средний рост общей смертности населения в европейских странах составил 6,3 %, в США этот показатель – 15 % [1, 6–8].

В январе 2021 г. Росстат оценивал сокращение населения страны по итогам 2020 г. на 510 тыс. человек. Более существенное сокращение населения зафиксировано в последний раз в 2005 г. – тогда этот показатель составил 564,5 тыс. человек. В конце декабря 2020 г. вице-премьер Татьяна Голикова отмечала, что распространение коронавируса повлияло на смертность в России и осложнило демографическую ситуацию. Она отметила, что увеличение общей смертности только на 1/3 обусловлено COVID-19, еще на 20 % – его сочетанием с другими заболеваниями, а почти в 50 % случаев явилось следствием недостатков в организации оказания медицинской помощи в условиях пандемии. По уточненным данным Росстата, в Российской Федерации в 2020 г. от COVID-19 умер 144691 человек [9].

Происходит дальнейшее снижение рождаемости, в 2020 г. составившей в СФО 10,0 на 1000 населения. Традиционно она самая высокая в округе в Республиках Алтай (13,3) и Тыва (20,2), а самая низкая (тоже традиционно) – в Алтайском крае (8,6) и Кемеровской области (8,5). Такая динамика смертности и рождаемости привела к тому, что в округе уже 4 года вновь наблюдается естественная убыль, которая достигла в 2020 г. –5,1 на 1000 населения. Только в двух субъектах имеет место прирост населения – в Республиках Алтай (2,1) и Тыва (10,8). Самая же высокая убыль населения в Алтайском крае (–7,9) и Кемеровской области (–7,7).



Смертность от пневмоний (а) и от коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 (б), на 100 тыс. населения за 2020 г.
Mortality from pneumonia (a) and from coronavirus infection caused by COVID-19 (б) per 100 thousand population in 2020

Существенные изменения в естественном движении населения не могли не отразиться на средней продолжительности предстоящей жизни в СФО, которая сократилась на 1,52 года по сравнению с 2019 г., притом что ранее увеличивалась на 0,3–0,5 года ежегодно. Наиболее высоким этот показатель сохранился в Томской (71,2), Новосибирской и Омской (70,3) областях, самым низким он был в Иркутской области (68,3) и Республике Тыва (66,3 года) [4, 5].

Заболеваемость COVID-19 в СФО составила в 2020 г. 29,5 на 1000 населения (по РФ – 33,8), при этом максимальной она была в Республиках Алтай – 65,7 (4-е место в РФ, превышение среднероссийского показателя в 1,9 раза), Тыва – 49,2 (17-е место, превышение в 1,5 раза), Хакасия – 46,5 (21-е место в РФ, превышение в 1,4 раза) и Красноярском крае 45,4 (24-е место в РФ, превышение в 1,3 раза), минимальной – в Кемеровской области – 12,9. Среди возрастных групп наибольшая заболеваемость была у лиц старше трудоспособного возраста (37,4 на 1000 населения соответствующего возраста), а наименьшая – у подростков (17,8) и детей (9,5).

Стационарную медицинскую помощь получили 206379 больных COVID-19, из них умерло 14107 человек, средний показатель летальности по округу составил 6,8 %. Наиболее высоким он был в Новосибирской (8,3 %), Омской (11,7 %) и Томской (8,5 %) областях. Летальность среди лиц старше трудоспособного возраста была наибольшей (10,9 % в целом по СФО), в Красноярском крае, Омской и Томской областях она превысила 13 %. Наименьшей летальность как среди всех пролеченных с диагнозом COVID-19, так и среди лиц старше трудоспособного возраста была в Республике Тыва [4].

По уточненным данным Росстата за 2020 г., наибольшая смертность от пневмоний зарегистрирована в Томской области и Алтайском крае (рис., *а*), а смертность от COVID-19 – в Омской и Иркутской областях (рис., *б*).

В связи с развитием и затяжным характером эпидемии COVID-19 и вероятностью возникновения других, даже более опасных эпидемий, система здравоохранения потребует еще больших человеческих ресурсов. Кроме того, в результате возрастающих нагрузок и выгорания на работе часть медицинских работников могут уйти из профессии. В частности, по онлайн-опросу сообщества медицинских сестер в США в мае 2020 г. более 60 % респондентов сказали, что они планируют уйти из профессии или поменять место работы. В связи с эпидемией особо необходимы врачи-инфекционисты, врачи санитарно-гигиенической группы, эпидемиологи, а также санитарно-гигиенические специалисты со средним медицинским образованием. В учреждениях здравоохранения в связи с эпидемической угрозой необходимо будет расширить штат уборщиков помещений и работников пищеблоков (так как пациенты должны принимать пищу в палатах) [2].

Среди многочисленных проблем в здравоохранении округа особого внимания заслуживает ситуация с медицинскими кадрами. Пока она еще не достигла критического состояния, но организация оказания медицинской помощи в условиях пандемии показала актуальность необходимости не только обеспечения достаточного количества медицинских работников, но и перераспределения их между амбулаторно-поликлинической и стационарной службами, что позволило бы расширить объем ее оказания в амбулаторных ус-

ловиях и уделять больше внимания вопросам профилактики и качественного проведения диспансеризации. Количество врачей (физических лиц) в целом по округу в 2020 г. увеличилось на 91 человека (0,14 %), а обеспеченность ими – на 0,53 % (с 37,6 до 37,8 на 10000 населения), однако это связано прежде всего с уменьшением численности населения СФО (на 0,64 % за 2020 г.). Укомплектованность врачами (физическими лицами) медицинских организаций практического здравоохранения округа продолжает снижаться и составила в прошлом году 54,9 % (в 2019 г. – 58,8 %). По-прежнему актуальной остается укомплектованность участковой службы. В 2020 г. только число участковых педиатров увеличилось на 56 человек (на 1,6 %), в то время как количество участковых терапевтов уменьшилось на 76 человек (–1,6 %), врачей общей практики – на 59 (–12,7 %).

Активно сокращается обеспеченность населения специалистами со средним медицинским образованием. За 2020 г. их стало на 1,9 % меньше, а соотношение численности среднего медицинского персонала и врачей продолжает снижаться вместо запланированного увеличения, составив 2,29 (в 2019 г. – 2,35), что, конечно же, исключает частичное перераспределение функций [4].

Сложные финансовые условия, в которых ныне находятся медицинские организации, создают угрозу нового витка сокращения кадров, удобным предлогом для которого является временное перепрофилирование учреждений в инфекционные, сокращение объемов плановой медицинской помощи, приостановка профосмотров и диспансеризации и т.д.

Нынешняя ситуация выявила ограниченность в возможностях применения телемедицинских технологий с точки зрения следующих позиций: врач может проводить телемедицинскую консультацию или дистанционное наблюдение из своего кабинета в медицинской организации. Однако неурегулированными являются вопросы о допустимости выполнения этих же функций врачом из своей квартиры, сложности использования телемедицинских технологий пациентами пожилого возраста, невозможности постановки диагноза без личного присутствия пациента (без очного посещения и т.д.). В то же время имеется множество сфер, где такое ограничение является излишним; телевизиты получают все большее распространение и хорошо зарекомендовали себя, особенно во время пандемии, а до нее способствовали расширению доступности медицинской помощи населению.

В США количество телевизитов к врачу с марта по июнь 2020 г. увеличилось в 2 раза (с 13 до 27 % всех посещений врача). Министерство здравоохранения США в 2020 г. запустило специальный сайт «Телемедицина» с информационными материалами для пациентов, их семей, а также медицинских учреждений. На портале описано, чем отличаются телевизиты от обычного посещения врача, каковы их преимущества и как к ним пациенту подготовиться. Медицинским организациям даны рекомендации по применению дистанционных технологий при оказании медицинской помощи, приведены особенности их оплаты, а также выписки электронных рецептов на наркотические препараты.

В настоящее время за рубежом полагают, что телевизиты к врачу могут использоваться в следующих случаях: очередной визит к врачу общей практики; визит к врачу только для выписки рецептов на лекарства; необходимость консультации по здоровому образу жизни и питанию; психологическая консультация; срочная необходимость медицинской помощи, не требующая госпитализации, например, цистит, приступ болей в спине, аллергия; наблюдение за маломобильными больными, например, после ортопедических операций; групповая работа и обучение, например, больных с диабетом, с ожирением и др. [2].

В отечественном здравоохранении в связи с пандемией произошли некоторые изменения в организации оказания медицинской помощи населению с целью ее совершенствования. С осени 2020 г. в Москве реализуется программа разделения помощи при COVID-19 больным со среднетяжелым течением с использованием специально построенных инфекционных госпиталей и нековидной медицинской помощи в стационарных медицинских учреждениях. Эти временные госпитали изначально планировались для работы в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции, и при их строительстве применены все противоэпидемические принципы для инфекционного стационара. Реализуется принцип цифровой клиники: электронные истории болезни, QR-коды у пациентов и т.д. Госпитали оснащены высокоточным оборудованием, таким как компьютерные томографы, пульсоксиметры и т.д. Результаты данного подхода можно будет проанализировать по прошествии времени [2, 10].

При пребывании больного в медицинском учреждении проводятся мероприятия по разделению потоков больных. Например, в поликлинике г. Омска в настоящее время существует 4 потока пациентов: пациенты с острыми формами заболеваний, здоровые «за справками», хронические больные на повторный прием и диспансеризация. «Здоровые больные», т.е. пришедшие на профосмотр, диспансеризацию и прививки, по-

сле термометрии направляются сразу в отделение медицинской профилактики и не пересекаются с пациентами с острыми недугами и хроническими больными [2].

Заслуживает внимания опыт Методистской больницы Хьюстона, где внедрили инновацию «виртуальное ожидание приема» (virtual waiting room) для уменьшения скопления пациентов в реальном приемном отделении [2]. Больной по электронному приложению сообщает о своем приезде в клинику, а администратор ему отвечает, через сколько примерно времени он сможет выйти из своей машины (или из кафетерия) и пройти к врачу. Это сводит к минимуму пребывание обратившихся в зале ожидания, позволяет пациентам сразу проходить в смотровые кабинеты и уменьшает их поток внутри клиники. Второе нововведение заключалось в чередовании виртуальных и личных встреч пациентов с врачами. Таким образом, часть медиков принимали пациентов лично, в то время как другие врачи вели прием с помощью телемедицинских технологий. Это помогло контролировать и снизить поток пациентов на прием, не уменьшая доступность медицинской помощи. Такое нововведение также позволило врачам клиники часть времени самим проводить на удаленной работе [2].

Ситуация с распространением коронавируса показала, что система обязательного медицинского страхования оказалась не способной эффективно функционировать в экстремальных условиях. Это можно было бы списать на общие финансовые и организационные проблемы, однако, несмотря на те же экстремальные условия, система бюджетного финансирования функционирует достаточно четко (невзирая на то, что в 2020 г. пришлось уже трижды вносить изменения в Бюджетный кодекс). Основные недостатки системы обязательного медицинского страхования проявились в следующем: отсутствие гарантий софинансирования со стороны федерального бюджета; сложность «перенастройки» способов оплаты деятельности медицинских организаций (отсутствие четких механизмов компенсации медицинским организациям потерь от снижения плановых объемов медицинской помощи, профосмотров и диспансеризации и т.д.); страховые медицинские организации оказались вне финансовых рисков и т.д. Поэтому необходима реализация целого комплекса мер, направленных на совершенствование системы обязательного медицинского страхования: создание механизма финансовой ответственности страховых медицинских организаций; совершенствование оплаты медицинской помощи путем включения в них способов, компенсирующих выпадающие доходы и дополнительные расходы медицинских организаций на период простоев из-за перепрофилирования, нахождения в режиме ожидания (по аналогии со сметой) и др. Требуется методологическое решение вопросов о количестве, специализации, размещении, мощности, кадровом обеспечении медицинских организаций государственной системы здравоохранения с учетом повышения готовности к новым эпидемиологическим угрозам. Фактически это должно произойти в рамках установления новых (уточненных) требований к разработке региональных программ модернизации, с утверждением новых сроков и т.д. То есть нужна концептуальная ревизия в этой сфере [1, 11, 12].

Следует отметить, что выделяемые федеральные средства являются источником дополнительных выплат и никак не улучшают финансового положения медицинских организаций, получивших средства на эти цели. Средства на основную заработную плату (с учетом установленных действующими системами оплаты труда выплат компенсационного и стимулирующего характера) медицинские организации должны изыскивать сами. Поэтому нужно иметь в виду, что федеральные выплаты – это способ поддержки медицинских работников, но никак не улучшения финансового положения медицинских организаций.

Начинать готовиться к возврату к функционированию общества (и здравоохранения, в частности) в нормальных условиях нужно не тогда, когда заболеваемость будет иметь четкую и неуклонную тенденцию к снижению, а уже сейчас – на перспективу во избежание очередной спешки. Потребуется поэтапный возврат отрасли в нормальное русло, на что понадобятся новые затраты. Появятся и новые проблемы, пути решения которых нужно продумывать сегодня.

Заключение

Результаты деятельности здравоохранения, существенное ухудшение здоровья населения и осложнение демографической ситуации в стране в период пандемии свидетельствуют о серьезных недостатках в организации оказания медицинской помощи населению, прежде всего в экстремальных ситуациях, и требуют глубокого анализа и принятия адекватных мер по совершенствованию структуры и функционирования отрасли в любых условиях.

Список литературы

1. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении (аналитический доклад). Ред. В.И. Стародубов. Режим доступа:

http://www.noav.ru/wp-content/uploads/2020/05/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf

2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Технологии организации медицинской помощи во время и после эпидемии COVID-19. *Оргздрав: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ*. 2020;6(4):4–22. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001

3. Медицинская помощь в период пандемии коронавируса оказывается по-новому. Режим доступа: https://vnru.ru/news/46946-meditsinskaya-pomoshch-v-period-pandemiii-koronavirusa-okazyvaetsya-po-novomu.html

4. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2020 г. Сборник статистических и аналитических материалов. Вып. 20. Ред. О.В. Стрельченко. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2021. 256 с.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

6. Оперативные демографические показатели за январь–декабрь 2020 года. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/70843/document/116838

7. Оперативная сводка на 01.01.2021. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/privat/?ELEMENT_ID=16455

8. Число умерших по причинам смерти. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/

9. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по субъектам Российской Федерации за 2020 год. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/

10 Стрельченко О.В., Воевода М.И., Заиграев А.Л., Чернышев В.М. Информатизация как важнейший фактор успешного развития учреждения здравоохранения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):110–115. doi: 10.15372/SSMJ20190216

11. Батенева Т. Какие проблемы в системе здравоохранения РФ выявила пандемия. Режим доступа: https://rg.ru/2020/06/03/kakie-problemy-v-sisteme-zdravoohraneniia-rf-vyiavila-pandemiia.html

12. Резюме сессии «Как обеспечить устойчивое развитие системы здравоохранения России» IX Международного конгресса «Оргздрав-2021». Москва, 25–27 мая 2021. Режим доступа: https://orgzdrav2021.vshouz.ru/data/session/summary/2021-05-25-stage1-11-30.pdf

References

1. Impact of the coronavirus COVID-19 on the situation in Russian healthcare (analytical report). Ed. V.I. Starodubov. Available at: http://www.noav.ru/wp-content/uploads/2020/05/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf [In Russian].

2. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. The technologies of health care management during COVID-19. *Orgzdrav: novosti, mneniya, obucheniya. Vestnik VSHOUZ = Orgzdrav: News, Opinions, Training. Bulletin of VSHOUZ*. 2020;6(4):4–22. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001

3. Medical care during the coronavirus pandemic is provided in a new way. Available at: https://vnru.ru/news/46946-meditsinskaya-pomoshch-v-period-pandemiii-koronavirusa-okazyvaetsya-po-novomu.html [In Russian].

4. The main indicators of public health and healthcare of the Siberian Federal District in 2020. Collection of statistical and analytical materials. Issue 20. Ed. O.V. Strelchenko. Novisibirsk: Siberian University Publishing House, 2021. 256 p. [In Russian].

5. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in of the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021 256 p. [In Russian].

6. Operational demographic indicators for January – December 2020. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/70843/document/116838 [In Russian].

7. Operational summary for 01.01.2021. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/privat/?ELEMENT_ID=16455 [In Russian].

8. Number of deaths due to causes of death. Available at: https://rosstat.gov.ru/ [In Russian].

9. Life expectancy at birth by the subjects of the Russian Federation for 2020. Available at: https://rosstat.gov.ru/ [In Russian].

10. Strelchenko O.V., Voevoda M.I., Zaigraev A.L., Chernyshev V.M. Informatization as the most important factor in the successful development of a healthcare institution. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(2):110–115. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190216

11. Bateneva T. What problems in the healthcare system of the Russian Federation revealed the pandemic. Available at: https://rg.ru/2020/06/03/kakie-problemy-v-sisteme-zdravoohraneniia-rf-vyiavila-pandemiia.html [In Russian].

12. Summary of the session «How to ensure the sustainable development of the Russian healthcare system» of the IX International Congress «Orgzdrav-2021». Moscow, May 25–27, 2021. Available at: https://orgzdrav2021.vshouz.ru/data/session/summary/2021-05-25-stage1-11-30.pdf [In Russian].

Сведения об авторах:

Владимир Михайлович Чернышев, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Михаил Иванович Воевода, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru
Оксана Владимировна Стрельченко, к.м.н., e-mail: somc.glav@mail.ru
Лада Станиславовна Шалыгина, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8802-424X, e-mail: l.shalygina@mail.ru
Ильдар Файзрахманович Мингазов, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir M. Chernyshev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: chernyshe-vladimir@yandex.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru
Oksana V. Strelchenko, candidate of medical sciences, e-mail: somc.glav@mail.ru
Lada S. Shalygina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8802-424X, e-mail: l.shalygina@mail.ru
Ildar F. Mingazov, ORCID: 0000-0003-1412-4461, e-mail: mif2050@mail.ru

Поступила в редакцию 10.11.2021
После доработки 16.11.2021
Принята к публикации 19.11.2021

Received 10.11.2021
Revision received 16.11.2021
Accepted 19.11.2021