

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



6

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,436
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

2020/том 75/№6

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488. Свободная цена.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»: 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел.: +7 (499) 737-78-04.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Science editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev

Editorial secretary: L.S. Kokov

Editorial board:

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

2020/ 75 (6)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488. Free price.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd: 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel.: +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ***Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан*Модуляция интестинального микробиома
в формировании язвенного колита

577

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИММУНОЛОГИИ***О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко,
М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко*Роль липидов в механизмах сигнализации толл-
подобных рецепторов

585

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ***Ю.А. Лутохина, О.В. Благова, А.Г. Шестак, М.Е. Поляк,
А.А. Букаева, Е.В. Заклязьминская, Н.В. Вариончик,
В.П. Седов, Е.А. Коган, С.А. Александрова, А.В. Недоступ*Сочетание аритмогенной дисплазии правого
желудочка и некомпактного миокарда левого
желудочка как особая форма кардиомиопатии:
клиника, диагностика, генетическая природа,
течение

594

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ***А.С. Беденко, Л.М. Антоненко, А.Н. Баринов*Нарушения метаболизма в патогенезе различных
причин головокружения и неустойчивости

605

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОФТАЛЬМОЛОГИИ***В.В. Рахманов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Ю.С. Астахов,
С.Ю. Астахов*Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной
глаукомы

609

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ***В.В. Ростовская, Н.А. Хватынец, Г.И. Кузовлева,
К.М. Матюшина*Балльная система оценки нарушений уродинамики
верхних мочевых путей у детей первых трех лет
жизни с врожденным гидронефрозом

617

О.П. Ковтун, П.Б. Цывян, Т.В. Маркова, Т.В. Чумарная
Ремоделирование сердца недоношенных детей

631

**INTERNAL DISEASES:
CURRENT ISSUES***G.R. Bikbavova, M.A. Livzan*Modulation of Intestinal Microbiome in the Formation
and Progression of Ulcerative Colitis**IMMUNOLOGY:
CURRENT ISSUES***O.Yu. Kytikova, T.P. Novgorodtseva, Yu.K. Denisenko,
M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko*The Role of Lipids in the Signaling Mechanisms of Toll-
Like Receptors**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES***Y.A. Lutokhina, O.V. Blagova, A.G. Shestak, M.E. Polyak,
A.A. Bukaeva, E.V. Zaklyazminskaya, N.V. Varionchik,
V.P. Sedov, E.A. Kogan, S.A. Alexandrova, A.V. Nedostup*Combination of Arrhythmogenic
Right Ventricular Dysplasia with Left
Ventricular Non-Compaction as a Special Form
of Cardiomyopathy: Clinic, Diagnostics, Genetic,
Natural Course

575

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:
CURRENT ISSUES***A.S. Bedenko, L.M. Antonenko, A.N. Barinov*Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Various
Causes of Dizziness and Instability**OPHTHALMOLOGY:
CURRENT ISSUES***V.V. Rakhmanov, D.I. Sokolov, S.A. Selkov, Yu.S. Astakhov,
S.Yu. Astakhov*Role of Cytokines in the Pathogenesis
of Glaucoma**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES***V.V. Rostovskaya, N.A. Khvatynets, G.I. Kuzovleva,
K.M. Matyushina*The Rating System of Urodynamics Upper Urinary
Tract in Children under Three Years Old with Congenital
Hydronephrosis*O.P. Kovtun, P.B. Tsyvian, T.V. Markova, T.V. Chumarnaya*
Remodeling of the Heart of the Premature Child

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Д.В. Шевырев, В.А. Козлов

Роль гомеостатической пролиферации и мутаций генов МНС в развитии ревматоидного артрита

638

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

А.В. Ткачук, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова, Т.В. Никонова, Е.А. Трошина

Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза. Взаимное влияние патологий

647

О.В. Круско, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Беленькая, М.А. Рашидова, И.Н. Данусевич, Я.Г. Наделяева, Л.М. Лазарева, Л.И. Колесникова

Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста

653

RHEUMATOLOGY: CURRENT ISSUES

D.V. Shevyrev, V.A. Kozlov

The Role of Homeostatic Proliferation and Mutations in MHC Genes in the Development of Rheumatoid Arthritis

ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

A.V. Tkachuk, M.S. Mikhina, L.I. Ibragimova, T.V. Nikonova, E.A. Troshina

Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction, Including Autoimmune Genesis. Mutual Influence of Pathologies

O.V. Krusko, L.F. Sholokhov, L.V. Belenkaya, M.A. Rashidova, I.N. Danusevich, Ya.G. Nadelyaeva, L.M. Lazareva, L.I. Kolesnikova

Features of the Functional State of the Pituitary-Ovarian Systems in Women with Polycystic Ovary Syndrome at Different Periods of Reproductive Age

576

Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан

Омский государственный медицинский университет,
Омск, Российская Федерация

Модуляция интестинального микробиома в формировании язвенного колита

Целью подготовки обзора является обобщение имеющейся информации о влиянии факторов окружающей среды и микробиома кишечника на возникновение и развитие язвенного колита, роли продуктов метаболизма бактерий в патогенезе этого заболевания. Изучив литературные источники, мы пришли к выводу, что образ жизни в эпоху постиндустриального общества оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению его разнообразия у больных, страдающих язвенным колитом, в частности к уменьшению числа резидентной флоры с противовоспалительной активностью, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и увеличению числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Внутри филумов *Firmicutes* и *Proteobacteria* изменяется пропорциональное соотношение. Совокупность факторов агрессии (нарушения состава кишечного микробиома, наличия агрессивных кишечных метаболитов) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, снижается ее барьерная функция. Через дефекты слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота, факторы окружающей среды

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А. Модуляция интестинального микробиома в формировании язвенного колита. Вестник РАМН. 2020;75(6):577–584. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1238>

Введение

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости язвенным колитом (ЯК) [1]. Патофизиология этого заболевания включает генетическую предрасположенность, дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоз, факторы окружающей среды и образ жизни [2]. Цель данного обзора — обобщение имеющейся информации о влиянии факторов окружающей среды и микробиоты кишечника на возникновение и развитие ЯК, роли продуктов метаболизма бактерий в патогенезе этого заболевания. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по следующим ключевым словам: язвенный колит, микробиота толстой кишки, барьерная функция желудочно-кишечного тракта.

Язвенный колит: эпидемиология и предрасполагающие факторы образа жизни

577

Показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), полученные организацией The Global Burden of Disease в результате комплексных региональных и глобальных медицинских статистических исследований и опубликованные в авторитетном журнале The Lancet в 2019 г., демонстрируют, что число больных ВЗК в период с 1990 по 2017 г. увеличилось с 3,7 млн до более 6,8 млн. Так как пациенты, страдающие ЯК, нуждаются в пожизненной терапии, большая часть экономических расходов приходится на лечение. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВЗК наблюдаются в Северной Америке, где их распространенность колеблется от 252 до 439 случаев на 100 тыс. населения [3]. Регистрация высокой заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах объясняется совокупностью факторов:

G.R. Bikbavova, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Modulation of Intestinal Microbiome in the Formation and Progression of Ulcerative Colitis

In recent decades, an increase in the incidence of ulcerative colitis has been observed throughout the world. The purpose of this review is to generalize the available information on the influence of environmental factors and intestinal microbiome on the occurrence and development of ulcerative colitis, the role of bacteria metabolism products in the pathogenesis of the disease. Studied literature, we came to the conclusion that lifestyle in the era of post-industrial society has a significant impact on the microbial composition of the intestine and leads to changes in its diversity in patients suffering from ulcerative colitis. The changes include a decrease in the number of residential flora with anti-inflammatory activity, which synthesize short-chain fatty acids, and an increase in the number of potentially pathogenic and pathogenic microorganisms. Within the phylums *Firmicutes* and *Proteobacteria*, the proportional ratio changes. The combination of aggression factors (deterioration of the intestinal microbiome composition, the presence of aggressive intestinal metabolites) leads to intestinal mucosa permeability disfunction, impairing its barrier function. Food and bacterial agents can penetrate deeper layers of the intestinal wall through mucosal defects, which then stimulate the development of inflammatory and immune responses.

Keywords: ulcerative colitis, microbiome, environmental factors

For citation: Bikbavova GR, Livzan MA. Modulation of Intestinal Microbiome in the Formation and Progression of Ulcerative Colitis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):577–584. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1238>

улучшением социально-экономических и санитарных условий окружающей среды в современном обществе, изменениями в рационе питания, доступностью проведения эндоскопического исследования, уровнем осведомленности как пациентов, так и врачей о данной нозологии [4]. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости ЯК в регионах с ранее низким ее уровнем, таких как страны Азии, Южной Америки, где постепенно укореняется западный образ жизни и питания [5, 6].

Очевидно, что в современном обществе увеличение количества больных ЯК происходит параллельно с изменением образа жизни [7] и основных подходов к питанию, когда широко используются полуфабрикаты, высококалорийная пища, модификаторы вкуса, животные белки, сахар и рафинированные углеводы, искусственные подсластители [8]. Общая концепция связи ЯК с питанием основана на данных эпидемиологических исследований и обозначается как «вестернизация» диеты [5]. Хотя попытки определить специфические продукты, употребление которых однозначно приводит к развитию ЯК, не увенчались успехом, перспективна комплексная оценка влияния рациона питания на возникновение различных заболеваний вообще и ЯК в частности.

Помимо влияния рациона питания существенную роль в возникновении ЯК играют и другие причины: физиологические, географические, гигиенические, факторы окружающей среды, поведенческие факторы и стресс, а также генетическая предрасположенность. Как внешний фактор риска, способствующий возникновению ВЗК, рассматривается также прием некоторых лекарственных препаратов (изотретиноина, нестероидных противовоспалительных средств, оральных контрацептивов, антибиотиков) [9–12]. Предполагается, что в северных широтах к повышению заболеваемости ВЗК приводят пониженное воздействие ультрафиолетового излучения (оно способствует уменьшению уровня активного витамина D), гиподинамия, редкое пребывание на свежем воздухе как следствие современного образа жизни [13]. Относительно поведенческих и физиологических факторов известно, что аппендэктомия в молодом возрасте оказывает профилактический эффект в отношении развития ЯК, а бывшие курильщики имеют больший шанс заболеть ЯК [14]. Существует гипотеза, объясняющая рост распространенности аутоиммунной патологии в целом и ЯК в частности, суть которой состоит в том, что в современном обществе уменьшается контакт с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов и детергентов [15]. Обсуждается роль искусственного вскармливания в возникновении ЯК [14]. Стресс также играет важную роль в патогенезе ЯК: предполагается, что он может инициировать или вызывать новую атаку ВЗК и являться потенциальным триггером ЯК [16, 17].

Взаимодействие центральной нервной системы (ЦНС) и микробиоты привело к появлению нового термина «ось микробиота–кишка–мозг». Этот термин относится к системе двусторонней связи, которая позволяет кишечным микробам влиять на ЦНС, а ЦНС — модулировать функции кишечника. Доказательством этой связи являются многочисленные исследования, которые показали, что стрессовые события в жизни человека могут изменить состав микробиоты кишечника [18]. Острый или хронический стресс усиливает проницаемость кишечника, ослабляет плотные межклеточные контакты и увеличивает транслокацию бактерий в кишечную стенку. Избыточная

микробная нагрузка приводит к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и неадекватной реакции иммунной системы [19].

Изучение причин, факторов и механизмов возникновения ЯК невозможно без выяснения роли генетических факторов. На сегодняшний день известно более 200 генных локусов, ассоциированных с ВЗК [20], которые модулируют барьерную функцию слизистой оболочки толстой кишки и иммунный ответ хозяина. Метаанализ 21 исследования с участием 86 824 больных ЯК [21], проведенный в Университете Дж. Хопкинса, указывает на то, что 12% больных ЯК имеютотягощенный наследственный анамнез по ВЗК. Однако генетическая предрасположенность без воздействия факторов окружающей среды не является достаточной для дебюта ЯК [22].

Существует точка зрения, что совокупность различных факторов образа жизни оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника (рис. 1) и приводит к ее изменению при ЯК. Важная характеристика кишечной микробиоты — ее индивидуальная изменчивость, обусловленная генетической предрасположенностью.

Современные представления о составе и функции микробиоты кишечника

Лауреат Нобелевской премии J. Lederberg предложил термин «микробиом» для обозначения всего коллективного генома микробиоты. Микробиота — термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем. Микробиота кишечника находится в симбиозе со своим хозяином, состоит из более 100 трлн микробов и содержит как минимум в 150 раз больше генов, чем геном человека [23]. Путем метагеномного секвенирования микробиома кишечника методом «shotgun-sequencing» (метод «дробовика») обнаружено 1952 неклассифицированных вида бактерий в дополнение к 553 видам, ранее культивируемым из кишечника человека [24].

За последние столетия состав кишечной микробиоты претерпел существенные изменения. Становление микробиоты человечества связано с развитием сельского хозяйства (употреблением молока и кисломолочных продуктов, круп, хлеба), урбанизацией, увеличением численности и плотности населения и, как следствие, ростом инфекционной патологии. Потребность в эффективных методах обеззараживания воды, централизованном водоснабжении отразилась на составе микробного пейзажа человека [25]. Другим значимым периодом, который повлиял на качественный и количественный состав микробиоты кишечника, стала промышленная революция — изменение подходов к питанию, быстрая ликвидация бактерий с помощью антибиотиков и современных средств гигиены [26]. Кроме того, в эпоху постиндустриального общества значимыми факторами качества жизни современного человека стало длительное пребывание в помещениях и, соответственно, недостаток витамина D [27], малоподвижный образ жизни также вносит свой вклад в увеличение распространенности иммуноопосредованных заболеваний. Очевидно, что указанные факторы влияют на микробиоту, которая, в свою очередь, сказывается на функции иммунной системы, что приводит к росту аутоиммунных заболеваний.

Микробиом различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около

10^1 микробных клеток на грамм содержимого, 12-перстная кишка — около 10^3 клеток, тощая кишка — 10^4 клеток, подвздошная и ободочная кишки — соответственно 10^7 и 10^{12} микробных клеток на грамм содержимого [28]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. Преобладающими микроорганизмами являются облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [29]. Разнообразие бактерий выше в содержимом просвета кишечника, чем в слое пристеночной слизи [30], за счет факультативной микробиоты (случайной, добавочной), поступающей с пищей, количество ее изменяется даже в течение суток. Вместе с организмом хозяина микробное кишечное сообщество образует своего рода «суперорганизм», выполняющий множество функций. Состав кишечной микрофлоры у каждого человека стабилен, индивидуален и адаптирован именно к его потребностям.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуаторной функции ЖКТ [31]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма: активизируются медиаторы воспаления, увеличивается проницаемость клеточных мембран, усиливаются аллергические проявления, мутагенная и канцерогенная активность, развиваются другие патологические состояния [32].

Микробиота толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонию, разнообразие которых зависит от состава химуса. Важнейшая роль микробиоты кишечника заключается в расщеплении компонентов пищи, метаболизм которых не может выполнить макроорганизм (к таким компонентам относятся, например, ксилотриозы, ксилотриозы, расщепляющиеся с участием ферментов рода *Bacteroides*). Фруктоолигосахариды и олигосахариды метаболизируются ферментами бактерий рода *Lactobacillus*

и *Bifidobacterium*. Пищевые волокна, сахара и белки, которые не перевариваются ферментами макроорганизма в тонкой кишке, ферментируются микробиотой. Основными продуктами ферментации пищевых волокон являются КЦЖК — ацетат, пропионат, бутират [33]. КЦЖК принимают участие в регуляции перистальтики кишечника, контроле реакций воспаления, поддержании уровня глюкозы, усиливают кровообращение стенки кишки, кроме того, они обладают антиканцерогенным действием. Бутират имеет противовоспалительный эффект посредством ингибирования активности NF- κ B и увеличивает митохондриальную активность. Физиологические эффекты КЦЖК связаны с взаимодействием их с рецепторами, ассоциированными с G-белками. К ним относятся рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, экспонированные на иммунокомпетентных клетках, колоноцитах и адипоцитах [34]. Бутират активирует рецептор GRP109A и подавляет воспалительный процесс в толстой кишке, ацетат и пропионат активируют рецептор клеточной поверхности GPR43 и вызывают хемотаксис нейтрофилов [35].

На основании молекулярного анализа методом секвенирования 16S рРНК известно, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена четырьмя известными типами бактерий (табл. 1) — *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [28, 36].

По данным исследования Human Microbiome Project (HMP) и Metagenomics of Human Intestinal Tract (Meta-HIT), у взрослых кишечная микробиота представлена двумя преобладающими типами бактерий — *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [37, 38]. Выделены три основных энтеротипа: это устойчивые кластеры на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, которые определяются преобладанием какого-либо рода бактерий [39]. В энтеротипе-1 преобладает род *Bacteroides*, в энтеротипе-2 — *Prevotella*, в энтеротипе-3 — *Ruminococcus*. Энтеротип-1 с высоким содержанием *Bacteroides* и низким содержанием *Prevotella* обнаружен у людей, находящихся на длительной западной диете с высоким содержанием животного белка и насыщенных жиров. Энтеротип-2 характеризуется высоким содержанием *Prevotella*, низким содержанием *Bacteroides* и связан с растительной диетой, богатой клетчаткой, простыми сахарами и растительными соединениями, в то время как энтеротип-3 был обнаружен с немного более высокой популяцией рода *Ruminococcus* в пределах типа *Firmicutes* [40].

Таблица 1. Основные типы и роды микроорганизмов, составляющих микробиоту кишечника человека

Тип	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Proteobacteria</i>
Род	<i>Bacillus</i> <i>Acetobacter</i> <i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Roseburia</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Helibacterium</i> <i>Heliospirillum</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Spiroplasma</i> <i>Sporomusa</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Alistipes</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Chlorobium</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Chlamidia</i> <i>Prostheco bacter</i> <i>Verrucomicrobium</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Arthrobacter</i> <i>Micrococcus</i> <i>Francia</i> <i>Mycobacterium</i>	<i>Enterobacteraceae</i> <i>Escherichia</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Escherichia</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Klebsiella</i> <i>Moraxella</i>

Известное исследование, проведенное в 2010 г. С. De Filippo et al., продемонстрировало существенные различия в микробиоте кишечника у детей, живущих в сельских общинах центральной части Западной Африки (государство Буркина-Фасо), по сравнению с детьми, живущими в Европе. Кишечная микробиота африканских детей была богата *Bacteroides* и бедна *Firmicutes* и *Enterobacteraceae*, в то время как у европейских детей результаты были совершенно противоположными [41]. Авторы предположили, что эти данные связаны с радикально отличающимися диетическими привычками: в Африке преобладает диета с высоким содержанием пищевых волокон, а в Европе — традиционная западная диета.

Микробиота кишечника и язвенный колит

Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают прямое воздействие на состав микробиоты толстой кишки и косвенное — через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [42]. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [43]. В исследовании нескольких поколений азиатских эмигрантов в США было продемонстрировано, что эмиграция в Соединенные Штаты приводит к уменьшению микробного видового разнообразия микробиоценоза кишечника. Внутри типа *Bacteroidetes* бактериальные штаммы рода *Prevotella*, чьи ферменты разрушают растительное волокно, вытесняются штаммами рода *Bacteroides* в зависимости от срока проживания в США: отношение *Bacteroides* к *Prevotella* увеличилось в 10 раз, коррелируя с годами, проведенными в США [44].

Постоянный непосредственный контакт слизистой оболочки ЖКТ с микробными и пищевыми антигенами привел к формированию механизмов его защиты от патогенных микроорганизмов, комменсалов и продуктов их метаболизма. Барьерная функция кишечника обеспечивается комплексом, сочетающим слизистый, эпителиальный и иммунный (врожденный и адаптивный) барьеры. Слизистая часть барьера толстой кишки представлена двойным слоем. Толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое слизи. Пристеночный слой слизи содержит секреторные иммуноглобулины А, антибактериальные субстанции (дефензины, лизоцим и рибонуклеазы). Энтероциты связаны между собой межклеточными контактами, представленными белками катенинами, окклюдинами, клаудинами. Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудинов [45]. М-клетки, которые также входят в состав эпителия, из просвета полости захватывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенное, и далее формируется иммунный ответ [32].

При ВЗК под влиянием комплекса факторов (генетических, микробных, диетических, психологических) развивается дисфункция кишечного барьера. Повышение его проницаемости способствует транслокации микроорганизмов и продуктов микробного происхождения в слизистый слой и эпителий кишечника, что приводит к активации иммунного ответа.

Существует точка зрения [46, 47], что весь микробный состав кишечника можно условно разделить на две группы — микроорганизмы с противо- и провоспалительной активностью. Грань между ними нечеткая, «полезными» традиционно считаются представители комменсальной (живущей в тесной связи с организмом, не причиняя при этом вреда) микрофлоры, а «вредными» — условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [48], однако при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры и становятся патогенными.

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как *Firmicutes* (*Faecalibacterium* и *Roseburia*), особенно бутират-продуцирующих бактерий, и *Bacteroides*, а с другой — увеличивается доля провоспалительных бактерий, называемых патобионтами, к которым относится большое количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов типа *Proteobacteria*. Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается. В острую фазу ВЗК изменяется кишечная проницаемость и комменсальные бактерии и микробные антигены перемещаются из просвета кишки в подслизистую оболочку, вызывая местное и системное воспаление, активацию иммунных клеток, которые, в свою очередь, высвобождают многочисленные провоспалительные цитокины [49].

Значительное обогащение микрофлоры за счет бактерий рода *Ruminococcus* ассоциируется с регионами с высокой распространенностью ВЗК [50]. Было обнаружено, что *Ruminococcus gnavus*, распространенный кишечный микроб, содержание которого значительно увеличивается при ВЗК, выделяет уникальный олигосахарид L-рамнозы, индуцирующий образование основного провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) [51].

Существует гипотеза возникновения ЯК в результате избыточного воздействия сероводорода на слизистую оболочку толстой кишки, однако эта гипотеза осложняется тем фактом, что в низких концентрациях сероводород оказывает противовоспалительное действие [52]. Ученые пришли к выводу, что гипотезу о «токсине сероводорода» целесообразно рассматривать в зависимости не только от его концентрации, но и от толерантности организма к его определенной концентрации, когда при повышении порогового значения происходит повреждение слизистой оболочки толстой кишки [53]. Диета с высоким содержанием животного белка приводит к избыточному образованию серы, что влияет не только на состав кишечной микробиоты, но и косвенно — на снижение образования муцина. При избыточном употреблении красного мяса сульфатредуцирующие бактерии *Desulfovibrio* выделяют H₂S, который хотя и не повреждает ДНК, но непосредственно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [54].

Некоторые исследователи связывают увеличение численности групп микроорганизмов с провоспалительной активностью с генетическими особенностями организма хозяина (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*). Поступающие с пищей углеводы, белки, жиры, сахара также модулируют уровень патобионтов и комменсальной микрофлоры (диета с высоким содержанием жира и/или белка — *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio spp.*, *Desulfuromonas spp.*, *Erysipelotrichaceae*,

Bacteroides fragilis), а также защитных микробных метаболитов, например КЦЖК [55]. Было продемонстрировано, что ксенобиотики, относящиеся к чужеродным химическим веществам, также могут изменять кишечную микробиоту [56].

Ученые уделяют внимание и функциональным возможностям микробиоты, поскольку «что они делают» представляется не менее важным, чем «кто они такие». Сравнение фекальной и пристеночной микробиоты у пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев методом пироквенирования гена 16SpPНК показало, что микробная функция у больных ВЗК страдает больше, чем состав микробов: изменения коснулись 12% метаболических путей по сравнению с 2% родов микроорганизмов. Значимо изменилась представленность метаболических путей окислительного стресса, углеводного обмена, биосинтеза аминокислот, транспорта и поглощения нутриентов [57]. Изменения кишечного микробиоценоза могут быть как причиной ВЗК, так и его следствием и усугублять воспаление [58].

Существенное влияние на микробиоту кишечника оказывает сахар. Родина сахара — Индия, где его производили из сахарного тростника еще за 3 тыс. лет до н.э. В Европу сахар привезли римляне. До этого источником сахара был мед, доступный в очень ограниченных количествах и только в определенное время года. До промышленной революции среднегодовое потребление сахара в США составляло 6,8 кг на человека в год, в то время как в 1970 г. оно превышало 55 кг, а в 2000 г. — 69 кг [59]. В исследовании на мышах, проведенном в Канаде, продемонстрировано, что двухдневное высокое содержание сахара в диете изменяет микробный состав кишечника главным образом за счет снижения *Lachnospiraceae* и других микробов, продуцирующих КЦЖК, а также приводит к уменьшению микробного разнообразия, повышению уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α и IL-1β), увеличению кишечной проницаемости и отсутствию способности к восстановлению поврежденной слизистой оболочки толстой кишки [60].

Описано участие дыхательной цепи переноса электронов (электрон-транспортная цепь, ЭТЦ) трансмембранными белками — переносчиками электронов, необходимых для поддержания энергетического баланса. ЭТЦ переносит электроны и протоны в акцепторы электронов. В случае аэробного дыхания акцептором является молекулярный кислород, в случае анаэробного дыхания акцептором могут быть нитраты, нитриты, сера, сульфаты, углекислый газ и т.д. При ВЗК дыхательные акцепторы электронов, образующиеся в результате воспаления, становятся стрессорами для окружающих тканей и являются субстратом для поддержания роста условно-патогенной микрофлоры, что приводит к окислительному стрессу как для макроорганизма, так и для микробиома кишечника в виде уменьшения разнообразия нормальной микрофлоры и пролиферации факультативных анаэробных бактерий *Enterobacter* и *Escherichia* [61].

Для описания изменений микробиоценоза при различных нозологиях D. Gonze et al. предложили «принцип Анны Карениной»: «Все здоровые микробиомы похожи друг на друга, каждый дисбиотический микробиом дисбиотичен по-своему» [62]. По нашему мнению, это актуально и для ЯК. В основе этого принципа лежат общие и динамические (временные) различия микробиоты кишечника, которые более выражены у пациентов, страдающих ЯК, чем у здоровых людей. Дисбиоз микрофлоры при ЯК имеет свои особенности. Знание его поможет в будущем улучшить дифференциальную диагностику заболеваний кишечника при помощи специфического «микробного отпечатка» и изменить подходы к профилактике и лечению.

Заключение

Образ жизни в эпоху постиндустриального общества у людей с генетической предрасположенностью оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника (рис. 1) и приводит к ее изменению при ВЗК, уменьше-

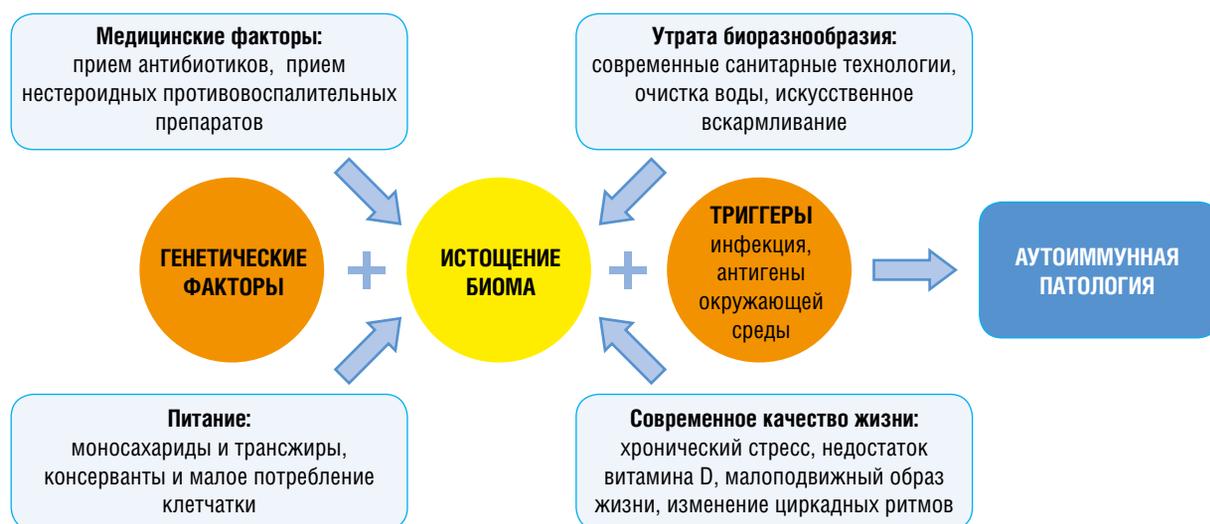
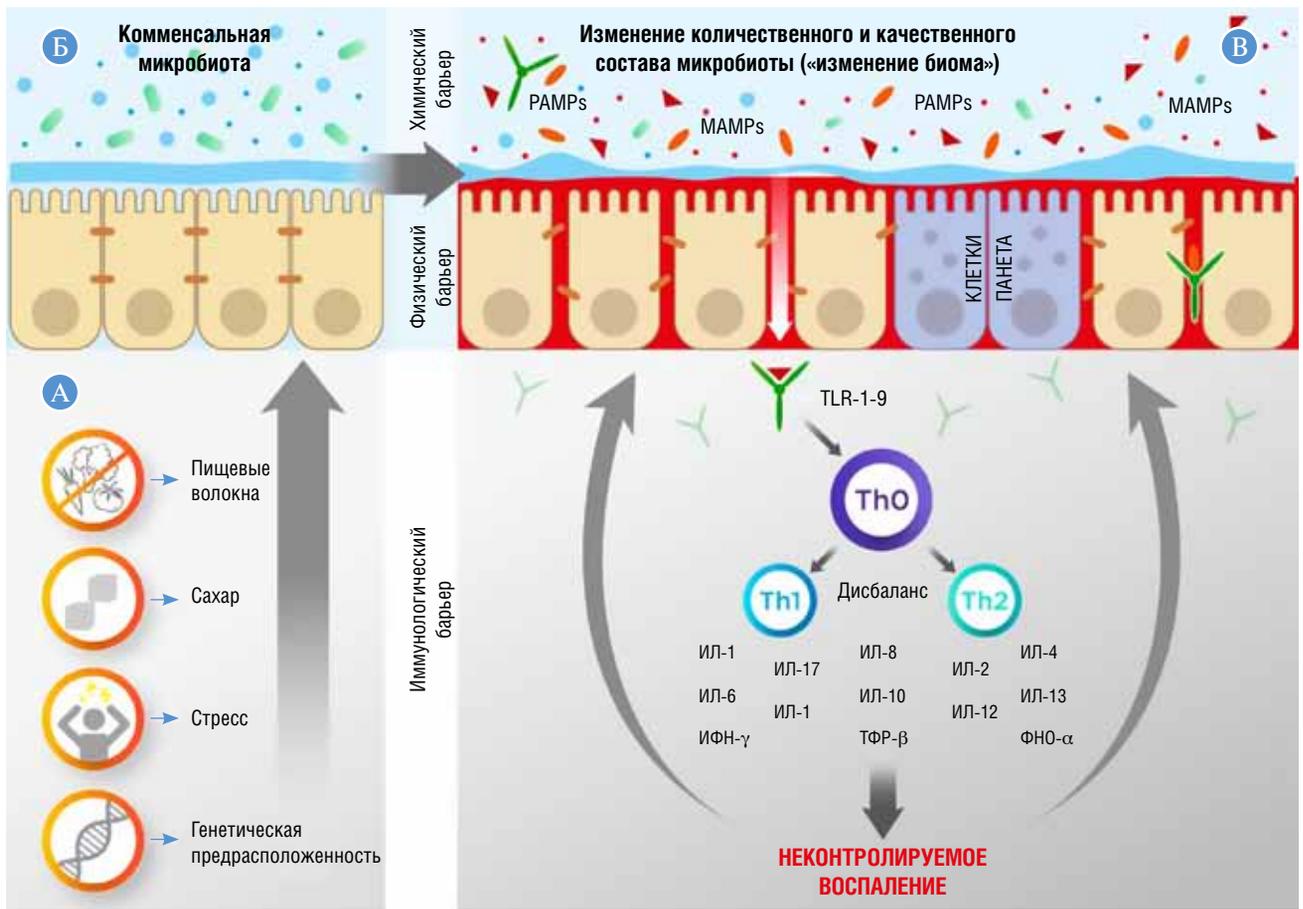


Рис. 1. Теория «истощения биома»

На качественный и количественный состав кишечной микрофлоры влияют различные факторы: использование антибактериальных препаратов, вид вскармливания в младенчестве, современные санитарные технологии, особенности питания, хронический стресс, малоподвижный образ жизни, дефицит витамина D, изменение циркадных ритмов. У людей с генетической предрасположенностью происходят нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа к антигенам собственной кишечной микрофлоры под влиянием вышеуказанных факторов окружающей среды и образа жизни.



582

Рис. 2. Упрощенная схема этапов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите

В норме барьерная функция кишечника (Б) определяется состоянием плотных контактов эпителия, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. При ЯК комбинация генетических факторов и определенных факторов окружающей среды (А), обуславливающих повреждение структуры микробиоты кишечника и нарушение проницаемости слизистой оболочки кишки, влечет ухудшение барьерной функции кишечника (В). Первая линия иммунной защиты направлена на недопущение проникновения антигенов в слизистую оболочку и элиминацию чужеродных антигенов с последующей активацией антигенспецифического иммунного ответа. Врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание патоген- и микроб-ассоциированных молекулярных структур (РАМР, МАМР) и приводит к активации приобретенного иммунитета. Двумя главными системами паттерн-распознающих рецепторов являются Толл-подобные рецепторы (TLR) и молекулы NOD. При ВЗК в толстой кишке обнаруживаются клетки Панета как следствие повышенной потребности в противомикробной защите. В норме эти клетки присутствуют только в тонкой кишке. После презентации антигенов Т-хелперам и макрофагам происходит трансформация наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы первого и второго типа (Th1, Th2). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о значимости дисрегуляции иммунного ответа на эндогенные бактерии желудочно-кишечного тракта.

нию числа резидентной флоры, увеличению количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Эта концепция получила название «теория истощения биома» при ЯК (рис. 2). Изучив литературные источники, мы пришли к выводу, что у больных ЯК отмечается снижение диверсификации кишечной микробиоты: уменьшение доли противовоспалительных микроорганизмов, синтезирующих КЦЖК, таких как *Firmicutes*, и увеличение доли «патобионтов», к которым относится тип *Proteobacteria*. Внутри филума *Firmicutes* изменяется пропорциональное соотношение: снижение *Roseburia* и *Faecalibacterium* семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, повышение содержания *Ruminococcus gnavus*. Внутри филума *Proteobacteria* отмечается увеличение содержания факультативных анаэробов *Enterobacteraceae*, *Escherichia coli*, а также сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* и, как следствие, избыточное количество сероводорода, что негативно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки.

Совокупность факторов агрессии — нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов — приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, снижению ее барьерной функции, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов за счет клаудинов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. По причине дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [63]. При ЯК воспаление опосредовано клетками Th1, Th2 и Th17 с участием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-33, ФНО-α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) [64].

Таким образом, в связи с растущими показателями заболеваемости ЯК во всем мире необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза этого заболевания для создания эффективных методов профилактики и возможности таргетной терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация подготовлена ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

ЛИТЕРАТУРА

- Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019;94(1):155–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–1770. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32126-2)
- The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterology & Hepatology.* 2020;5(1):17–30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
- Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr.* 2017;171:999–1005. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2571>
- Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313–321. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
- Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(3):363–372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.003>
- Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720–727. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., и др. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита // *Архив внутренней медицины.* — 2019. — № 3. — С. 188–194. [Bikbavova GR, Livzan MA, Sovalkin VI, et al. Modern lifestyle and its impact on the ulcerative colitis incidence. *Archiv Vnutrennei Medicini.* 2019;(3):188–194. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>
- Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):255–263. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.966753>
- Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394–2400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x>
- Hviid A, Svansson H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49–54. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.219683>
- Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):907–912. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.387>
- Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012;61(12):1686–1692. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301574>
- Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable environmental factors in inflammatory bowel disease. *Cur Gastroenterol Rep.* 2017;19(5):21. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0562-0>
- Sasaki M, Klapproth J-MA. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct.* 2012;2012:704953. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/704953>
- Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189>
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., и др. Психологический стресс — фактор риска развития язвенного колита? // *Доказательная гастроэнтерология.* — 2019. — Т. 8. — № 2. — С. 37–42. [Bikbavova GR, Livzan MA, Sovalkin VI, et al. Is psychological stress a risk factor for ulcerative colitis? *Dokazatel'naya Gastroenterologia.* 2019;8(2):37–42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802137>
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019;25(5):552–566. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.552>
- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Cur Neuropharmacol.* 2016;14(8):892–900. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>
- Uniken VW, Voskuil MD, Dijkstra G, et al. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol.* 2017;241(2):146–58. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4817>
- Childers RE, Eluri S, Vazquez C, et al. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Crohn's Colitis.* 2014;8(11):1480–1497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.008>
- Khalif I, Shapina M. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):230–233. doi: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000370>
- Ursell L, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterol.* 2014;146(6):1470–1476. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
- Almeida A, Mitchell AL, Boland M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019;568(7753):499–504. doi: <https://doi.org/10.1099/acmi.ac2019.po0041>
- Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Infections and autoimmunity are friends or foes? *Trends Immunol.* 2009;30(8):409–414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.005>
- Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):422–426. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.74.5.422>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra070553>
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. doi: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009)
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1131–1140. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i8.1131>

31. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet. Gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(9):962. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9090962>
32. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. *Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Mazankova LN, Rybalchenko OV, Nikolaeva IV. *Microdisbiosis i endogennye infekcii: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow, GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.)].
33. Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. doi: <https://doi.org/10.1159/000444066>
34. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
35. Kim S, Kim JH, Park BO, Kwak YS. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. *BMB Rep*. 2014;47(3):173–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
36. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature0882>
37. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
38. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–349. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12508>
39. Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A Guide to Enterotypes across the Human Body: Meta-Analysis of Microbial Community Structures in Human Microbiome Datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002863>
40. Wu GD, Chen J, Homann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
41. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
42. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, et al. The role of diet in the aetio-pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;15(9):525–535. doi: [10.1038/s41575-018-0022-9](https://doi.org/10.1038/s41575-018-0022-9)
43. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776–780. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aau5812>
44. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. *Cell*. 2018;175(4):962–972. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.029>
45. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции // *Consilium Medicum*. — 2018. — Т. 20. — № 12. — С. 99–104. [Vialov SS. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):99–104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180062>
46. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res*. 2013;23(10):1704–1714. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.151803.112>
47. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:34–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
48. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(12):887–894. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2245>
49. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
50. Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med*. 2017;9(1):103. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0490-5>
51. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn’s disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(26):12672–12677. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1904099116>
52. Yang G. Hydrogen sulfide in cell survival: A double-edged sword. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(1):33–47. doi: <https://doi.org/10.1586/ecp.10.131>
53. Barton LL, Ritz NL, Fauque GD, Lin H.C. Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2241–2257. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4689-5>
54. Anantharaman K, Hausmann B, Jungbluth SP, et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME J*. 2018;12(7):1715–1728. doi: <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0078-0>
55. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127–138. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.2.127>
56. Iszatt N, Janssen S, Lenters V, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome*. 2019;7(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0645-2>
57. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
58. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.75>
59. Food Availability (Per Capita) Data System (Table: Sugar and sweeteners) [updated 2019 Aug 26; cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.ers.usda.gov/data-products/food-availability-per-capita-data-system>
60. Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):12294. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48749-2>
61. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):213–227. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>
62. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.004>
63. Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита // *Практическая медицина*. — 2012. — Т. 9. — № 65. — С. 133–136. [Makeikina MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Prakticheskaya medicina*. 2012;9(65):133–136. (In Russ.)]
64. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329–342. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3661>

584

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент [**Galiya R. Bikbavova**, MD, Associate Professor]; **адрес:** 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12 [**address:** 12 Lenina str., 644099, Omsk, Russia]; **e-mail:** galiya1976@mail.ru, **SPIN-код:** 6103-6690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор [**Maria A. Livzan**, MD, Professor]; **e-mail:** mlivzan@yandex.ru, **SPIN-код:** 1961-4082, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

О.Ю. Кытjikова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко,
М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
Владивосток, Российская Федерация

Роль липидов в механизмах сигнализации Толл-подобных рецепторов

Толл-подобные рецепторы (TLRs) являются важными участниками врожденных и адаптивных иммунных реакций, вовлеченных в инициацию воспалительного процесса в ответ на стимулирующее влияние эндогенных (аллармины) и экзогенных (патогены вирусов, бактерий, грибов) лигандов. В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и неинфекционные воспалительные заболевания сопровождаются активацией систем воспалительного ответа и развитием хронического воспаления, связанного с нарушениями в регуляции системы TLRs. В связи с этим активно изучается лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит с участием липидов. Свои сигнальные функции TLRs реализуют в уникальных микродоменах цитоплазматической мембраны — липидных рафтах, координирующих множество клеточных процессов. Способность к активации TLRs обнаружена для насыщенных жирных кислот (SFAs), как экзогенных, так и эндогенных. С другой стороны, TLRs могут быть ингибированы омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (PUFAs), что способствует блокированию воспалительного процесса. В результате активации TLRs запускается сигнальный каскад, который индуцирует производство активных форм кислорода и азота. Развитие оксидативного стресса сопровождается образованием окисленных форм фосфолипидов (Ox-PLs), которые также индуцируют развитие хронического воспаления. В то же время для Ox-PLs характерна не только провоспалительная, но и противовоспалительная активность, что обуславливает необходимость проведения глубоких исследований их роли в реализации данных процессов. В предельной обзорной статье рассматриваются и обсуждаются механизмы, с помощью которых SFAs, PUFAs и Ox-PLs модулируют активацию TLRs в липидных рафтах. Проведение научных исследований по детализации этих механизмов будет способствовать разработке стратегии снижения риска хронических заболеваний, которые вызваны воспалительными реакциями, опосредованными TLRs.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, липиды, липидные рафты, окисленные фосфолипиды, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты

Для цитирования: Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Роль липидов в механизмах сигнализации толл-подобных рецепторов. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):585–593. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1179>

Толл-подобные рецепторы и воспаление

Воспаление — типовой общепатологический процесс, основными инициаторами которого являются сахара, белки, бактериальные липополисахариды (LPS) и липо-олигосахариды, известные как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs) [1]. Кроме того, в воспалении участвуют

молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMPs), к которым относят аллармины (ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), группа кальций-связывающих белков S100, белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), мочевиная и гиалуриновая кислота, фибриноген и др.).

Обнаружение экзо- или эндогенных молекул, образованных от патогенных микроорганизмов или ассоцииро-

O.Yu. Kytjikova, T.P. Novgorodtseva, Yu.K. Denisenko, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

The Role of Lipids in the Signaling Mechanisms of Toll-Like Receptors

Toll-like receptors (TLRs) are important players in innate and adaptive immune responses involved in the initiation of the inflammatory process in response to the stimulating influence of endogenous (allarmine) and exogenous ligands (pathogens viruses, bacteria, fungi). It has now become apparent that not only viral and bacterial infections but non-infectious inflammatory diseases are accompanied by the activation of inflammatory response systems and the development of chronic inflammation associated with disorders in the regulation of the TLRs system. In this regard, the ligand-independent activation of TLRs, which occurs with the participation of lipids, is actively studied. Their signalling functions of TLRs implemented in unique microdomains does membrane lipid rafts that coordinate many cellular processes. The ability to activate TLRs has been found for saturated fatty acids (SFAs), both exogenous and endogenous. On the other hand, TLRs can be inhibited by omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which can block the inflammatory process. The activation of TLRs triggers a signal cascade that induces the production of reactive oxygen and nitrogen species. The development of oxidative stress is accompanied by the formation of oxidized forms of phospholipids (Ox-PLs), which also induce the development of chronic inflammation. At the same time, Ox-PLs is characterized not only by pro-inflammatory but also anti-inflammatory activity, which necessitates in-depth studies of their role in the implementation of these processes. This review article discusses the mechanisms by which SFAs, PUFAs, and Ox-PLs modulate TLRs activation in lipid rafts. Research into the details of these mechanisms will contribute to the development of a strategy to reduce the risk of chronic diseases caused by inflammatory reactions mediated by TLRs.

Keywords: toll-like receptors, lipids, lipid rafts, oxidized phospholipids, saturated and polyunsaturated fatty acids

For citation: Kytjikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The Role of Lipids in the Signaling Mechanisms of Toll-Like Receptors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):585–593. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1179>

ванных с повреждением, а также последующая активация специфического иммунного ответа, направленного на их элиминацию, происходят с участием рецепторов распознавания паттерна, или образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs). PRRs представляют собой белки, локализованные на поверхности клеток иммунной системы. К ним относятся толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs), которые являются важными участниками врожденных и адаптивных иммунных реакций, вовлеченных в патогенез воспалительного процесса. Поэтому TLRs служат предметом пристального внимания исследователей [2, 3].

TLRs — трансмембранные рецепторные белки, локализованные не только на поверхности клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, В- и Т-клетки, натуральные киллеры) [4], но и на неиммунных (эпителиальные клетки урогенитального, респираторного и желудочно-кишечного тракта, фибробласты, кератиноциты, кардиомиоциты и др.), а также стволовых клетках [3]. В настоящее время известно 13 TLRs млекопитающих (TLRs 1–13). Стоит отметить, что TLR11, TLR12 и TLR13 не обнаружены у человека и присутствуют только у мышей [3].

TLRs способны распознавать как PAMPs, так и DAMPs, которые являются для них экзо- и эндогенными лигандами соответственно [5]. Каждый TLRs млекопитающих распознает определенные молекулярные паттерны [6]. Лигандами для TLRs, экспрессируемых на мембране клетки (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10), служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов, для эндосомальных TLRs (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) — нуклеиновые кислоты микробов.

Важное условие активации TLRs — димеризация данных рецепторов [7], которая сопровождается активацией внутриклеточных сигнальных путей [8]. Структура TLRs представлена двумя доменами. N-концевая часть TLRs имеет LRR-домен (leucine-rich repeat domain), C-концевая часть — TIR-домен (toll/interleukin-1 receptor and resistance domain) [9]. TLR через TIR-домен передает сигнал на киназы, которые активируют факторы транскрипции (ядерный фактор κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), активирующий протеин-1 (activator protein-1, AP-1) и интерферон-регуляторные факторы (interferon regulatory factor, IRF)), ответственные за индукцию иммунного ответа и развитие воспаления [2]. Данный сигнальный путь осуществляется через адапторные молекулы MyD88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адапторы), TICAM1 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) и TICAM2 (TIR-containing adapter molecule). Все TLRs (кроме TLR3, передающего сигнал посредством TRIF) реализуют свое действие с участием MyD88. TLR4 активирует как MyD88-, так и TRIF-зависимые сигнальные пути, поэтому является уникальным рецептором [9]. В случае MyD88-зависимого сигнального пути сигнал через цитозольную киназу (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1) поступает на фактор β , ассоциированный с фактором некроза опухоли α (TNF- α) (TNF-receptor associated factor 6, TRAF-6), запуская киназу, активированную трансформирующим фактором роста- β (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1). Результатом фосфорилирования ИКК α , β , γ (киназный комплекс, связывающий И κ B), происходящего при участии TAK1, инициируется деградация И κ B — ингибитора провоспалительного транс-

крипционного фактора NF- κ B. Кроме активации NF- κ B-сигнального пути, TAK1 передает сигнал на митоген-активируемые протеинкиназы p38 (p38 mitogen-activated protein kinase), Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal kinases), MAPK (mitogen activated protein kinases), активирующие провоспалительный ядерный транскрипционный фактор AP-1. В случае TRIF-зависимого пути адапторная молекула TRIF передает сигнал на киназу TBK1, которая активирует в клетках IRF-сигнальный путь.

Основная функция TLRs — участие в развитии провоспалительного иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции [10]. Наибольшая вовлеченность в распознавание лигандов принадлежит TLR2 и TLR4 [8, 11].

Так, TLR2 является рецептором, распознающим компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и микобактерий [12]. Довольно широкий диапазон распознавания бактериальных структур обусловлен способностью TLR2 образовывать гетеродимеры с другими TLRs (TLR1 или TLR6) в липидных рафтах [13]. В отсутствие лиганда TLR2, TLR1 и TLR6 могут также образовывать мультимеры, которые способны инициировать сигнальные механизмы в липидных рафтах [14, 15].

TLR4 распознает PAMPs грамотрицательных бактерий, в основном LPS, способствующего активации TLRs в липидных рафтах. Кроме того, этот процесс сопровождается привлечением белков Hsp70 и Hsp90, активацией NADPH-оксидазы 2 или gp91phox (NOX2, цитохром b-245, бета-цепь), а также CD14 и CD44, что подтверждает их связь с активацией TLRs-сигнализации [16]. На ранних этапах развития воспалительной реакции LPS переносится внеклеточным LPS-связывающим белком (LPS-binding protein, LBP) на CD14, который затем передает LPS на TLR4, ассоциированный с адапторным белком MD2 (воспалительный путь CD14–TLR4–MD2) [17, 18]. В результате взаимодействия LPS с TLR4 индуцируется синтез макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкины 1 и 6 (interleukin, IL-1, IL-6), хемокины и адипокины, которые связываются с рецепторами на других макрофагах, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. Их основные функции направлены на активацию иммунного ответа и уничтожение патогена.

Если стимуляция TLRs экзогенными лигандами хорошо документирована в литературе, то их взаимоотношения с эндогенными лигандами находятся в стадии активного изучения.

В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и метаболические заболевания, такие как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и ожирение, а также ревматоидный артрит, аллергопатологии и ряд других неинфекционных воспалительных заболеваний сопровождаются слабой активацией систем воспалительного ответа и развитием хронического системного низкоинтенсивного воспаления [19]. Такая реакция иммунной системы развивается в ответ на постоянно действующие триггерные факторы слабой интенсивности и характеризуется незначительным повышением активности иммунных клеток и уровня провоспалительных цитокинов. Хроническое системное низкоинтенсивное воспаление тесно связано с нарушениями в регуляции TLRs [20].

Наряду с активацией TLRs эндогенными лигандами (алларминами) в последние годы активно изучается лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит

с участием липидов — холестерина [21, 22], экзогенных и эндогенных жирных кислот [11, 23], окисленных форм фосфолипидов (Ox-PLs), образованных в результате развития оксидативного стресса при запуске сигнального каскада [24]. Участие липидов в осуществлении TLR-опосредованной сигнализации и развитии воспаления является новым направлением исследований, заслуживающим всестороннего внимания и детализации [8, 11].

Толл-подобные рецепторы и липидные рафты

В связи с пристальным вниманием исследователей к молекулярным механизмам развития заболеваний значительное число научных работ посвящено изучению функционирования мембранных структур клетки, в частности ее липидного компонента, вовлеченного в процессы регуляции важнейших клеточных процессов [25–30].

Ключевую роль в данных процессах играют липидные рафты (lipid raft), представляющие собой наноразмерные (10–200 нм), гетерогенные, высокодинамичные микродомены цитоплазматической мембраны, координирующие клеточные процессы посредством осуществления сигнализации [31]. Результаты исследований последних лет продемонстрировали значимость липидных рафтов в реализации различных функций клеток млекопитающих и патогенных микроорганизмов [32]. Была выяснена важность липидных рафтов в модуляции врожденных и приобретенных иммунных реакций [33]. Установлено, что различные рецепторы, присутствующие на иммунных клетках, ассоциируются с липидными рафтами и инициируют сигнальные каскады, ведущие к воспалению [34]. Поэтому липидные рафты прежде всего рассматриваются в качестве платформ, на которых концентрируется ряд активированных рецепторов [35].

Липидные рафты локализуются преимущественно на наружном слое плазматической мембраны и рассматриваются как продукт взаимодействия между холестерином, сфинголипидами и специфическими мембранными белками [36]. Формирование липидного рафта осуществляется липид–липидными, липид–белковыми и белок–белковыми взаимодействиями [37, 38]. В настоящее время существуют три канонические модели рафтов: рафты с гетерогенной и однородной структурами и рафт, центр которого максимально обогащен холестерином и сфинголипидами. Рафты способны объединяться в более крупные структуры, при этом на мембране клетки могут одновременно существовать как микродомены, так и липидные платформы. Липидные рафты имеют и физические, и функциональные особенности, и их изменения могут сопровождаться нарушениями клеточной сигнализации [39].

Известно, что липидные рафты ассоциированы с сигнальными белками, среди которых представлены белки с глицерофосфатидилинозитолом, трансмембранные белки, а также фосфатазы, тирозинкиназы, G-протеины и G-протеин-связанные рецепторы. Встраивание белков в липидный рафт сопровождается его стабилизацией, а последующее связывание лигандов со сфинголипидами активирует процесс передачи клеточного сигнала в цитоплазму и ядро клетки [38]. Поэтому нарушение структуры липидного рафта может сопровождаться ингибированием активности сигнальных белков, присутствующих в них.

Липидный состав биомембран и физико-химические свойства липидных рафтов регулируются присутствием

в них холестерина [40], поддержанием ионного баланса кальция (Ca^{2+}) [41] и наличием насыщенных жирных кислот [25].

В липидных рафтах присутствуют кальциевые каналы, играющие важную роль в регуляции клеточных функций как в норме, так и при развитии патологии [42]. Разрушение липидных рафтов блокирует перемещение Ca^{2+} в клетках, что может оказывать существенное влияние на полноценность сигнальных каскадов [43].

Холестерин легко встраивается между сфинголипидами, при этом его содержание в рафтах в несколько раз выше, чем в мембране, благодаря чему микрокластеры характеризуются большей высотой, ригидностью и упорядоченностью. Нарушение обмена холестерина также сопровождается разрушением или нарушением функций рафта и, соответственно, сигнальных путей клетки [21]. Отложение холестерина в мембранах макрофагов, целостность которых влияет на внутриклеточные процессы и различные метаболические реакции, является триггером для активации TLRs и NF- κ B-сигнального пути, а также транскрипции провоспалительного интерлейкина 1β (interleukin $IL1\beta$) [21, 22]. В первую очередь активируется TLR4, позднее подключается TLR3 [44]. Липидные рафты макрофагов, лишенных ATP-связывающих касетных транспортеров A1 (ATP binding cassette protein A1, ABCA1) — основного белка обратного транспорта холестерина, характеризуются повышенным уровнем холестерина и активностью TLR4 и TLR9 после воздействия на клетки лигандов этих рецепторов [45]. Это свидетельствует о том, что ABCA1 нивелирует воспаление, уменьшая активность TLRs за счет снижения уровня холестерина липидного рафта [46]. Показано, что для активации макрофагов необходима синтаза жирных кислот (fatty acid synthase, FASN), активность которой регулируется белками, связывающими регуляторные элементы стерола (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) [47]. Ингибирование FASN сопровождается расщеплением SREBP1 (одной из трех изоформ SREBP) и снижением уровня холестерина в клетке.

Примечательно, что отложение холестерина может также вызывать провоспалительные реакции в клетках с помощью TLR-независимых механизмов. Макрофаги, имеющие повышенный уровень холестерина в мембране, секретируют TNF- α и IL-6 через активацию стрессиндуцируемого белка CHOP (C/EBP homologous protein, CHOP), участвующего в регуляции транскрипции, клеточного цикла и апоптоза [45].

Помимо холестерина, физико-химические свойства липидных рафтов регулируются жирными кислотами [48]. Данные R.G. Carroll et al. подчеркивают тесную связь между синтезом холестерина и синтезом жирных кислот, которая играет важную роль в активации макрофагов и продукции провоспалительного интерлейкина $IL1\beta$ [47]. В то же время существуют данные, указывающие на то, что уровень сфинголипидов в липидных рафтах слабо зависит от изменения содержания холестерина, но чувствителен к состоянию цитоскелета [49].

Сфинголипиды (церамиды и лизосфинголипиды) вносят структурный вклад в липидный бислой клеточных мембран, где связываются со стероидами с образованием липидных рафтов. Изменение уровня сфинголипидов влияет на активность сигнальных путей, которые они регулируют [50]. Сфинголипиды также являются медиаторами некоторых внеклеточных стимулов и типичными переносчиками белка [51]. Дисбаланс церамидов тесно взаимосвязан с нарушением TLR4-опосредованной ау-

тофагии, что подтверждает вовлеченность производных жирных кислот в механизмы TLRs-сигнализации [52].

Особый интерес среди жирных кислот представляет докозагексаеновая кислота (DHA), которая обладает способностью ремоделировать липидом рафта [53]. При включении DHA в фосфолипиды плазматической мембраны происходит структурная реорганизация обогащенных холестерином микродоменов рафта [54].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли производных жирных кислот в TLR-опосредованной сигнализации и их участии в воспалении.

Жирные кислоты как сигнальные молекулы для толл-подобных рецепторов

Как показано в ряде исследований, TLRs могут быть активированы эндогенными (аллармины) и экзогенными (патогены вирусов, бактерий, грибов) лигандами [11, 23] и ингибированы PUFAs [8, 11]. Наряду с каноническими способами активации TLRs через специфические лиганды существует лиганд-независимая активация TLRs, которая происходит с участием насыщенных жирных кислот (SFAs) [11, 23].

Способность SFAs (как экзогенных жирных кислот, поступающих с пищей, так и эндогенных, высвобождающихся из гепатоцитов и адипоцитов) активировать TLRs является предметом пристального изучения. SFAs не только вовлечены в формирование липидных рафтов, но и способствуют транслокации и лиганд-независимой димеризации TLRs в эти микродомены, где данные рецепторы рекрутируются и активируются [8]. По данным D.H. Hwang et al., активация TLRs с участием SFAs должна оцениваться именно в контексте биофизических взаимоотношений в плазматической мембране, а не с позиций взаимодействия лиганда и рецептора [8].

Установлена связь между индукцией SFAs TLR-опосредованного воспаления и развитием метаболических заболеваний. SFAs, как и LPS, посредством воспалительного пути CD14–TLR4–MD2 способны инициировать развитие хронического воспаления. Известно, что TLRs играют значительную роль в патогенезе воспаления, опосредованного инсулинорезистентностью [55]. Диета с высоким содержанием жиров приводит к изменению микрофлоры кишечника (которая является источником LPS) и активации TLR4 [56]. Нарушение кишечной флоры при сахарном диабете (СД) 2 типа также играет ключевую роль в индукции развития воспаления, опосредованного инсулинорезистентностью, за счет увеличения в плазме уровня LPS и активации TLR4 [55]. Терапевтическая модуляция микрофлоры кишечника повышает чувствительность к инсулину через TLRs-сигнализацию. Это наблюдение является чрезвычайно важным в отношении разработки новых терапевтических подходов к ожирению, инсулинорезистентности и СД 2 типа.

SFAs активируют преимущественно TLR2- и TLR4-провоспалительные сигнальные пути, однако механизм такой избирательности полностью не ясен [23, 57]. Существуют результаты, демонстрирующие, что SFAs активируют только TLRs, содержащие липид-связывающие карманы (lipid binding pocket). Так, J.Y. Kang et al. делят TLRs на две подгруппы: первая включает LRR с тремя поддоменами (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR10), вторая — LRR с одним поддоменом (TLR3, TLR5, TLR7, TLR8,

TLR9) [58]. TLRs первой подгруппы в отличие от второй содержат липид-связывающие карманы, что создает структурные искажения на границах поддоменов первой подгруппы и способствует прямому взаимодействию SFAs с ее рецепторами. SFAs индуцируют димеризацию и транслокацию TLR4 и TLR2 в липидные рафты плазматической мембраны [11, 22]. Димеризация является важным условием активации TLRs и касается не только LRR-домена, но и домена TIR [7]. Это сопровождается активацией сигнальных молекул, включая цитозольный фактор нейтрофилов 1 или p47-phox (neutrophil cytosolic factor 1) и MyD88 [8].

Для активации TLR4 или TLR2 требуется более 100 мкм SFAs, и данные значения шире границ диапазона, в пределах которого происходит стимуляция TLRs под влиянием LPS. Известно, что LPS являются производным SFAs и лигандом для TLR4 и TLR2. Продемонстрировано, что удаление SFAs блокирует активацию TLRs. На склонность к активации TLR2 и TLR4 может влиять баланс стимулирующих SFAs и ингибирующих PUFAs [8].

Известно, что TLRs могут быть ингибированы PUFAs [11]. Около 50 PUFAs тормозят TLRs-сигнализацию путем ингибирования димеризации TLRs в липидных рафтах [59]. Обогащение макрофагов PUFA (семейства n-3 и n-6) сопровождается ингибированием активности ядерного фактора NF-κB, опосредованной действием LPS, способствует увеличению фагоцитарной активности клеток, подавляет синтез провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α [18].

Все PUFAs ингибируют как индуцированную SFAs, так и TLR4/2 лиганд-индуцированную активацию TLR4 или TLR2 [57]. Так, PUFAs заметно изменяют структуру липидного рафта, содержащего TLR4, и его рецептор CD14. Вероятно, TLR4 и CD14 находятся вне липидных рафтов и рекрутируются в микродомены только при наличии стимуляции [18]. В то же время С. Hellwing et al. не обнаружили связи между обогащением макрофагов PUFAs и изменением активности TLR2 [25]. Несмотря на то что данные рецепторы тесно связаны с липидными рафтами, они менее чувствительны к реорганизации их структуры экзогенными жирными кислотами. Авторы данного исследования предположили, что TLR2, присутствующий в липидных рафтах нестимулированных клеток, может быть мономерным или быть связанным с TLR1 или TLR6. TLR2 может существовать как неактивный гетеродимер в отсутствие лиганда. Таким образом, TLR2, TLR1 и TLR6, в отличие от TLR4 и CD14, находятся в липидных рафтах и при отсутствии стимуляции [8]. По данным D.H. Hwang et al., PUFAs ингибирует активацию не только TLR4 и TLR2/1 или TLR2/6, но и других TLR [8]. Детализация существующих связей между жирными кислотами и TLRs позволит улучшить понимание механизмов, с помощью которых SFAs активируют, а PUFAs ингибируют провоспалительные сигнальные пути. Дальнейшее изучение механизма такой модуляции поможет разработать стратегию снижения риска хронических заболеваний, вызванных воспалительными реакциями, опосредованными TLRs.

Окисленные фосфолипиды как регуляторы активности толл-подобных рецепторов

Рекрутирование TLRs в липидные рафты и их димеризация частично связаны с НАДФН-оксидазозависимой генерацией активных форм кислорода и образовани-

ем активных форм азота [24]. Развитие оксидативного стресса сопровождается образованием окисленных форм фосфолипидов, которые являются маркерами различных хронических заболеваний и патологических состояний [60, 61]. Накопление в интиме артерий липопротеинов низкой плотности сопровождается образованием Ох-PLs, способствующих развитию метаболических нарушений [60]. Метаболическая эндотоксемия как результат диеты с высоким содержанием жиров приводит к развитию оксидативного стресса и образованию Ох-PLs, которые посредством воспалительных путей CD36–TLR4–TLR6 или CD14–TLR4–MD2 индуцируют развитие хронического воспаления [56]. Ох-PLs способны инициировать TLR4-воспалительный ответ как через MyD88-зависимые, так и через TRIF-зависимые сигнальные пути, что способствует экспрессии NF-κB и индукции медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов, адипонектинов), вовлеченных в развитие и прогрессирование хронических заболеваний (рис.).

Кроме того что Ох-PLs являются маркерами заболеваний, они обладают способностью регулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции посредством их участия в осуществлении внутриклеточных сигнальных механизмов [30]. Ох-PLs могут функционировать в качестве лигандов для рецепторов мусорщика (scavenger receptors) и С-реактивного белка [62]. Ох-PLs стимулируют несколько типов рецепторов, расположенных

на поверхности клетки или в ядре, в том числе сопряженные с G-белками рецепторы (G protein-coupled receptor 120, GPR120), рецепторы тирозинкиназы, рецепторы PPARs — рецепторы, активированные пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor, PPARγ и PPARα), и TLRs [63].

В настоящее время имеются научные данные, демонстрирующие не только провоспалительный, но и противовоспалительный эффект Ох-PLs, что открывает перспективы изучения их роли в качестве регуляторов специфической сигнальной функции липидного рафта [64].

Результаты исследований D.R. Voelker et al. показали, что поверхностно-активные фосфолипиды легких играют важную роль в регуляции инфекционных, а также врожденных иммунных процессов посредством ингибирующих взаимодействий с TLR2 и TLR4 [65]. Липидные аналоги поверхностно-активных фосфолипидов легких менее эффективны, однако демонстрируют выраженный ингибирующий эффект активации TLR4 и продукции TNF-α [66]. Известно, что ингибирование JNK- и ERK-путей в клетке блокирует продукцию TNF-α под действием TLR4.

Идентифицировано несколько видов Ох-PLs, которые обладают противовоспалительным и/или иммуносупрессивным эффектом за счет ингибирования активации TLRs [67]. В исследовании P. Bretscher et al. показано, что модификация фосфолипида 1-пальмитоил-

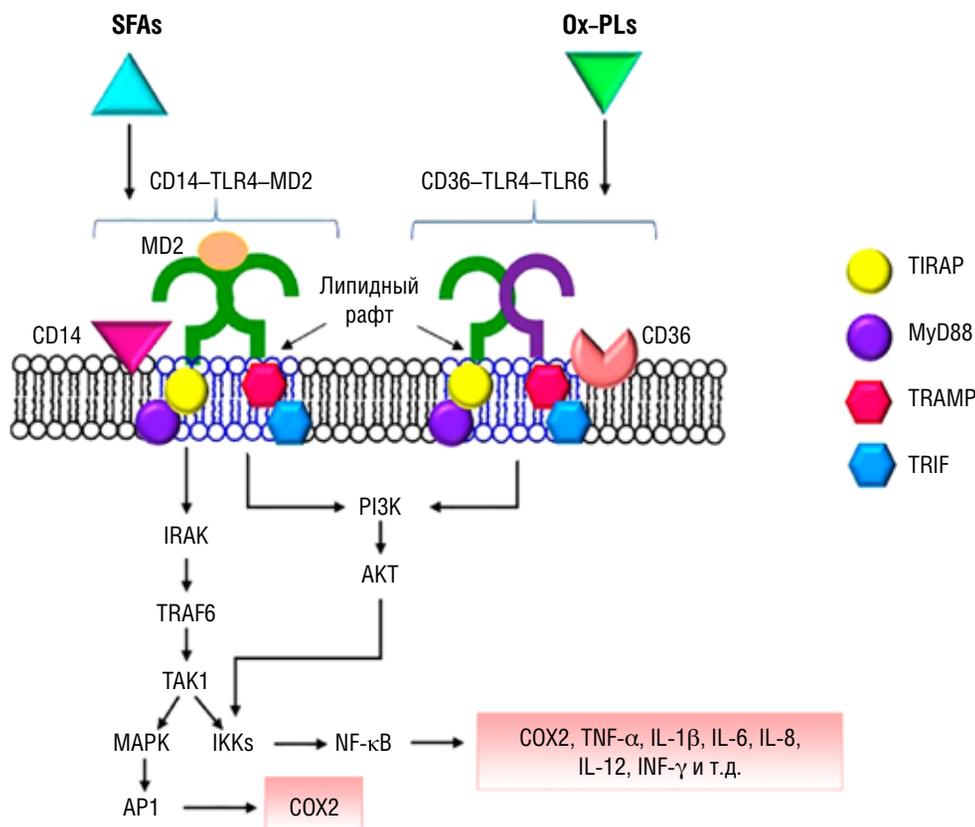


Рисунок. Схема активации провоспалительного TLRs-сигналинга насыщенными жирными кислотами и окисленными фосфолипидами. Насыщенные жирные кислоты (SFAs) и окисленные фосфолипиды (Ох-PLs) действуют как немикробные агонисты TLRs или косвенно стимулируют их активацию, вызывая воспалительный ответ. Комплексы CD14–TLR4–MD2 и CD36–TLR4–TLR6 распознают соответственно SFA и Ох-PLs. Провоспалительный внутриклеточный сигналинг осуществляется через MyD88-зависимый и/или MyD88-независимый пути, что, в свою очередь, способствует экспрессии провоспалительных факторов транскрипции, таких как NF-κB, который играет решающую роль в индукции медиаторов воспаления (цитокины, хемокины или ко-стимулирующие молекулы), участвующих в развитии и прогрессировании многих хронических заболеваний. COX2 — циклооксигеназа 2

2-арахидоноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (1-palmitoyl-2-arachidonoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, PАРС) реактивным кислородом генерирует образование его окисленной формы с противовоспалительным эффектом независимо от используемого в экспериментальных условиях метода, хотя и с различной эффективностью и кинетикой. В то же время подчеркивается, что требуется определенная степень окисления PАРС [67]. Окисленный PАРС (Ох-PАРС) активирует синтез эндогенных, проразрешающих простаноидов через ядерный фактор Nrf2 (transcription factor nuclear factor E2-related factor 2). Кроме того, Ох-PLs ингибируют окислительный взрыв в нейтрофильных гранулоцитах, не влияя на жизнеспособность или другие функции этих клеток. Таким образом, окисление PLs может служить обратной связью, предотвращающей повреждение тканей неконтролируемым окислительным взрывом.

Доказанным противовоспалительным эффектом Ох-PLs является их способность блокировать острые воспалительные реакции, индуцированные LPS. Вероятно, что Ох-PLs ингибируют действие LPS с помощью многокомпонентного механизма, нацеленного на несколько этапов распознавания LPS [68]. Существуют результаты исследований, указывающие на то, что Ох-PАРС приводит к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов лигандами TLR4 и TLR2 [64, 69]. Данный эффект может возникнуть из-за блокирования окисленными фосфолипидами взаимодействий LPS с LBP и CD14 [69]. Кроме того, Ох-PLs ингибируют связывание LPS с MD-2. Решающее значение для представления рецептору TLR4 липополисахарида имеют LBP, CD14 и MD-2, поэтому инактивация этих белков ингибирует действие LPS. В дополнение к TLR4 CD14 представляет PAMPs бактерий для TLR2, объясняя, почему Ох-PLs ингибируют активацию TLR2 и TLR4, но не других TLRs, которые являются CD14-независимыми. Ох-PLs также ингибируют образование сигнального комплекса TLR4 с рецепторами за счет нарушений структуры липидных рафтов [64]. Ох-PLs блокируют транслокацию рецепторного комплекса LPS в липидный рафт и изменяют распределение кавеолина-1 (caveolin-1) — представителя семейства белков, формирующих структуру кавеол и участвующих в процессах эндоцитоза, липидном обмене и регуляции сигнальных каскадов.

Предварительное воздействие Ох-PLs на дендритные клетки, вовлеченные в формирование адаптивного иммунного ответа за счет влияния на дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток по типу Th1, ингибировало генерацию интерферон-гамма (interferon-gamma, IFN-γ). Так как IFN-γ продуцирует Th1, нарушение его генерации способствует выработке Th2 Т-клеток, синтезирующих IL-4. В целом эти результаты продемонстрировали сильную противовоспалительную активность Ох-PLs. Неизвестно, ингибирует ли Ох-PLs лиганд-индуцированную активацию других TLRs, таких как TLR9 [69]. Возможно, Ох-PLs имеет частичную агонистическую активность и низкоуровневый Ох-PLs может блокировать механизм обратной связи при воспалении, в то время как участки локализованного или интенсивного накопления Ох-PLs могут приводить к его активации.

Таким образом, Ох-PLs не только являются маркерами заболеваний, но и обладают способностью регулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции посредством их участия в осуществлении внутриклеточных

сигнальных механизмов. Несоответствие между потенциальной про- и противовоспалительной биоактивностью ОхPLs до настоящего времени не разрешено и служит предметом дальнейших исследований.

Заключение

В настоящее время стало очевидным, что не только вирусные и бактериальные инфекции, но и неинфекционные метаболические заболевания сопровождаются дисрегуляцией иммунных процессов и развитием хронического воспаления низкой интенсивности, отягчающего течение и прогресс многих патологических состояний [19]. Значительную роль в инициации воспаления играет большое семейство Toll-подобных рецепторов, реализующих свои функции в липидных рафтах клеточных мембран. TLRs являются не только первой линией защиты от чужеродных агентов, но и ключевым звеном в активации врожденного и адаптивного иммунного ответа, поэтому могут рассматриваться как важная таргетная мишень для создания новых фармпрепаратов [20]. На сегодняшний день разрабатываются подходы использования антагонистов TLR, основанные на специфическом ингибировании данных рецепторов и супрессии воспаления [70]. Многообещающим практическим использованием агонистов TLR стало создание на их основе вакцин с компонентами, активирующими толл-подобные рецепторы [71]. Ряд таких вакцин протестирован в клинических исследованиях (вирус гриппа, гепатит В), другие проходят доклинические испытания (онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания). В настоящее время открываются большие перспективы исследования липидов и их окисленных форм в качестве регуляторов специфической функции липидного рафта и TLRs-сигнализации. Как выяснилось за последние годы, уникальные свойства жирных кислот встраиваться в клеточную мембрану и влиять на ее текучесть, жесткость и активность экспрессии рецепторного аппарата опосредуются в первую очередь за счет изменения физико-химических свойств липидных рафтов и триггерного сигнала для транслокации TLRs. С другой стороны, жирные кислоты являются важными лигандами, активирующими внутриклеточный молекулярный сигналинг через TLR-4 и TLR-2. Эффективность использования n-3 PUFAs при различных метаболических заболеваниях, сопровождающихся хроническим вялотекущим воспалением, такие как ожирение, метаболических синдром, сахарный диабет и др., идеально вписалась в молекулярную концепцию модуляции транскрипции воспалительных и противовоспалительных внутриклеточных факторов с помощью PUFAs при взаимосвязи с толл-подобными рецепторами. Патофизиологическое обоснование фармакологического применения отдельных n-3 PUFAs при хроническом воспалении открывает новые перспективы терапевтических стратегий для данных веществ. Еще одной очень интересной группой липидов, опосредующих свои функции через TLRs и обсуждаемых в данном обзоре, являются окисленные фосфолипиды, которые способны инициировать TLR4 воспалительный ответ через MyD88-зависимые и TRIF-зависимые сигнальные пути. Интересно, что для Ох-PLs характерна не только провоспалительная, но и противовоспалительная активность. Противоречивые данные об иммуномодулирующих свойствах липидов и их окисленных де-

риватов требуют дальнейших глубоких исследований детализации клеточно-молекулярных механизмов их взаимосвязи с TLRs. Проведение научных исследований по выявлению этих механизмов в дальнейшем будет способствовать созданию программ по снижению риска развития хронических заболеваний, вызванных воспалительными TLRs опосредованными реакциями.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.Ю. Кытjikова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — редактирование текста и графического материала; М.В. Антонюк — проверка и редактирование текста; Т.А. Гвозденко — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Hagar JA, Powell DA, Aachoui Y, et al. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. *Science*. 2013;341:1250–1253. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1240988>
- Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
- Sallustio F, Curci C, Stasi A, et al. Role of Toll-Like Receptors in Actuating Stem/Progenitor Cell Repair Mechanisms: Different Functions in Different Cells. *Stem Cells Int*. 2019;6795845. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6795845>
- Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;332:16–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.012>
- Schaefer L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns. *J Biol Chem*. 2014;289(51):35237–35245. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.619304>
- De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74:181–189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.02.025>
- Scior T, Alexander C, Zaehring U. Reviewing and identifying amino acids of human, murine, canine and equine TLR4/MD-2 Receptor complexes conferring endotoxic Innate Immunity Activation by LPS/Lipid A, or antagonistic Effects by Eritoran, in Contrast to Species-Dependent modulation by Lipid IVa. *Comput Struct Biotechnol J*. 2013;5:e201302012. doi: <https://doi.org/10.5936/CSBJ.201302012>
- Hwang DH, Kim JA, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:24–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
- Mirotti L, Alberca Custodio RW, Gomes E, et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol*. 2017;8:47. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00047>
- Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, Ladomenou F. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019;38(2):70–78. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1588267>
- Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):635–645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>
- Gong T, Yang Y, Jin T, et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol*. 2018;39(5):393–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.009>
- Frazaio JB, Errante PR, Condino-Neto A. Toll-like receptors' pathway disturbances are associated with increased susceptibility to infections in humans. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2013;61(6):427–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0243-0>
- Bruchard M, Rebé C, Derangère V, et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):859–870. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3202>
- Koppenol-Raab M, Sjoelund V, Manes NP, et al. Proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol Cell Proteomics*. 2017;16(4 Suppl 1):S172–S186. doi: <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.064261>
- Kleveta G, Borzęcka K, Zdiourk M, et al. LPS induces phosphorylation of actin-regulatory proteins leading to actin reassembly and macrophage motility. *J Cell Biochem*. 2012;113(1):80–92. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.23330>
- Plociennikowska A, Hromada-Judycka A, Borzecka K, et al. Cooperation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(3):557–581. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1762-5>
- Schoeniger A, Fuhrmann H, Schumann J. LPS- or Pseudomonas aeruginosa-mediated activation of the macrophage TLR4 signaling cascade depends on membrane lipid composition. *Peer J*. 2016;4:e1663. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.1663>
- Engin AB. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:327–343. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_14
- Arleevskaya MI, Larionova RV, Brooks WH, et al. Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(2):172–181. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08742-z>
- Varshney P, Yadav V, Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology*. 2016;149(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12617>
- Ruysschaert JM, Loney C. Role of lipid microdomains in TLR-mediated signalling. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848(9):1860–1867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.03.014>
- Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002–2013. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.D029546>
- Li Y, Deng SL, Lian ZX, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Nitrooxidative Stress in Mammals. *Cells*. 2019;8(6):pii:E576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>
- Hellwing C, Tigistu-Sahle F, Fuhrmann H, et al. Lipid composition of membrane microdomains isolated detergent-free from PUFA supplemented RAW264.7 macrophages. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(3):2602–2612. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.26138>
- Кытjikова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 9–14. [Kytjikova OJu, Antonjuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2018;15(4):9–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9578>
- Kytjikova O, Novgorodtseva T, Antonyuk M, et al. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina*. 2019;55(6):284. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>

28. Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Vitkina TI, et al. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology. *Russian Open Medical Journal*. 2019;8(1):e0106. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0106>
29. Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Zhukova NV, et al. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids in Health and Disease*. 2013;12:117. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-117>
30. Lydic TA, Goo Y-H. Lipidomics unveils the complexity of the lipidome in metabolic diseases. *Clin Transl Med*. 2018;7:4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0182-9>
31. Diaz-Rohrer BB, Levental KR, Simons K, et al. Membrane raft association is a determinant of plasma membrane localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:8500–8505. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1404582111>
32. Farnoud AM, Toledo AM, Konopka JB, et al. Raft-Like Membrane Domains in Pathogenic Microorganisms. *Curr Top Membr*. 2015;75:233–268. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctm.2015.03.005>
33. Goñi FM. “Rafts”: A nickname for putative transient nanodomains. *Chem Phys Lipids*. 2019;218:34–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2018.11.006>
34. Georgieva R, Chachaty C, Staneva G. Docosahexaenoic acid promotes micron scale liquid-ordered domains. A comparison study of docosahexaenoic versus oleic acid containing phosphatidylcholine in raft-like mixtures. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848:1424–1435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.02.027>
35. Tulodziecka K, Diaz-Rohrer BB, Farley MM, et al. Remodeling of the postsynaptic plasma membrane during neural development. *Mol Biol Cell*. 2016;27:3480–3489. doi: <https://doi.org/10.1091/mbc.E16-06-0420>
36. Lorent JH, Diaz-Rohrer B, Lin X, et al. Structural determinants and functional consequences of protein affinity for membrane rafts. *Nat Commun*. 2017;8:1219. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01328-3>
37. Sezgin E, Levental I, Mayor S, et al. The mystery of membrane organization: composition, regulation and physiological relevance of lipid rafts. *Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):361–374. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
38. Lee I-H, Imanaka MY, Modahl EH, Lipid AP. Raft Phase Modulation by Membrane-Anchored Proteins with Inherent Phase Separation Properties. Torres-Ocampo. *ACS Omega*. 2019;4(4):6551–6559. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00327>
39. Kinoshita M. Raft-based sphingomyelin interactions revealed by new fluorescent sphingomyelin analogs. *J Cell Biol*. 2017;216:1183–1204. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.201607086>
40. Hou TY, Barhoumi R, Fan Y-Y, Rivera GM, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids suppress CD4(+) T cell proliferation by altering phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate [PI(4,5)P-2] organization. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(1):85–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.009>
41. Sciacca MFM, Lolicato F, Di Mauro G, et al. The role of cholesterol in driving iapp-membrane interactions. *Biophys J*. 2016;111(1):140–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.050>
42. Bwiler L, Isakson BE. Endoplasmic reticulum mediated signaling in cellular microdomains. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):162–175. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12675>
43. Bian X, Saheki Y, De Camilli P. Ca²⁺ releases E-Syt1 autoinhibition to couple ER-plasma membrane tethering with lipid transport. *EMBO J*. 2018;37(2):219–234. doi: <https://doi.org/10.15252/embj.201797359>
44. Suzuki M. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. *Circulation*. 2010;122(19):1919–1927. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961193>
45. Zhu X. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(11):3196–3206. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M006486>
46. Yvan-Charvet L. ABCA1 and ABCG1 protect against oxidative stress-induced macrophage apoptosis during efferocytosis. *Circ Res*. 2010;106(12):1861–1869. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217281>
47. Carroll RG, Zaslona Z, Galván-Peña S, et al. An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation. *J Biol Chem*. 2018;293(15):5509–5521. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001921>
48. Pinot M, Vanni S, Barelli H. Lipid cell biology. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science*. 2014;345:693–697. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1255288>
49. Frisz JF, Klitzing HA, Lou K, et al. Sphingolipid domains in the plasma membranes of fibroblasts are not enriched with cholesterol. *J Biol Chem*. 2013;288(23):16855–16861. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.473207>
50. Casares D, Escribá PV, Rosselló CA. Membrane Lipid Composition: Effect on Membrane and Organelle Structure, Function and Compartmentalization and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2167. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092167>
51. Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:281–296. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.138>
52. Kiefer K, Casas J, García-López R, Vicente R. Ceramide Imbalance and Impaired TLR4-Mediated Autophagy in BMDM of an ORM-DL3-Overexpressing Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1391. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061391>
53. Levental KR. Polyunsaturated lipids regulate membrane domain stability by tuning membrane order. *Biophys J*. 2016;110(8):1800–1810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.03.012>
54. Shaikh SR, Kinnun JJ, Wassall SR. How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1848(1Pt.B):211–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.04.020>
55. Prajapati B, Jena PK, Rajput P, et al. Understanding and modulating the Toll like Receptors (TLRs) and NOD like Receptors (NLRs) cross talk in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(3):190–200. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399810666140515112609>
56. Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>
57. Snodgrass RG, Huang S, Choi IW, et al. Inflammasome-mediated secretion of IL-1beta in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J Immunol*. 2013;191:4337–4347. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300298>
58. Kang JY, Lee JO. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu Rev Biochem*. 2011;80:917–941. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052909-141507>
59. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, et al. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem*. 2009;284:27384–27392. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.044065>
60. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):87. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
61. Wu M-Y, Li Ch-J, Hou M-F, et al. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034–2040. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18102034>
62. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology*. 2019;51(2):155–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.003>

63. Dana N, Vaseghi G, Haghjooy Javanmard S. Crosstalk between Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Toll-Like Receptors: A Systematic Review. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(1):12–21. doi: <https://doi.org/10.15171/apb.2019.003>
64. Walton KA, Cole AL, Yeh M, et al. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of toll-like receptors 4 and 2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1197–1203. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000079340.80744.B8>
65. Voelker DR, Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection. *J Biol Chem.* 2019;294(12):4282–4289. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.003229>
66. Kandasamy P, Numata M, Zemski Berry K, et al. Structural analogs of pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibit Toll-like receptor 2 and 4 signaling. *J. Lipid Res.* 2016;57:993–1005. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M065201>
67. Bretscher P, Egger J, Shamshiev A, et al. Phospholipid oxidation generates potent anti-inflammatory lipid mediators that mimic structurally related pro-resolving eicosanoids by activating Nrf2. *EMBO Mol Med.* 2015;7:593–607. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404702>
68. Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:169–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.001>
69. Erridge C, Kennedy S, Spickett CM, et al. Oxidized phospholipid inhibition of toll-like receptor (TLR) signaling is restricted to TLR2 and TLR4: roles for CD14, LPS-binding protein, and MD2 as targets for specificity of inhibition. *J Biol Chem.* 2008;283:24748–24759. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M800352200>
70. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Перспективы использования агонистов и антагонистов Toll-подобных рецепторов для профилактики и лечения вирусных инфекций // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21.— № 3. — С. 937–406. [Nikonova AA, Khaitov MR, Khaitov RM. Perspektivy ispol'zovaniya agonistov i antagonistov dorozhnyye-podobnykh retseptorov dlya profilaktiki i lecheniya virusnykh infektsiy. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2019;21(3):937–406. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-397-40626>
71. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunology.* 2016;5(5):e85. doi: <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кыткова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oxana Yu. Kytikova*, MD, PhD]; адрес: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 [address: 22 Kalinina str., 675000, Blagoveschensk, Russia]; e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatiana P. Novgorodceva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yulia K. Denisenko*, MD in Biology]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Antonyuk*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antonyukm@mail.ru, SPIN-код: 3446-4852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор [*Tatyana A. Gvozdenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vfdnz@mail.ru, SPIN-код: 7869-1692, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Ю.А. Лутохина¹, О.В. Благова¹, А.Г. Шестак²,
М.Е. Поляк², А.А. Букаева², Е.В. Заклязьминская^{2,3},
Н.В. Вариончик¹, В.П. Седов¹,
Е.А. Коган¹, С.А. Александрова⁴, А.В. Недоступ¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение

594

Обоснование. В литературе описаны лишь единичные случаи сочетания аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ) и некомпактного миокарда левого желудочка (ЛЖ). **Цель исследования** — изучить генетическую природу, диагностические признаки и клиническое течение сочетания аритмогенной дисплазии ПЖ и некомпактного миокарда ЛЖ. **Методы.** 58 пациентов с диагнозом «аритмогенная дисплазия ПЖ» (26 мужчин; средний возраст — $39,1 \pm 14,2$ года; средний срок наблюдения — 21,5 [6; 60] мес) и 125 пациентов с диагнозом «некомпактный миокард ЛЖ» (74 мужчины; средний возраст — $46,4 \pm 15,1$ года; средний срок наблюдения — 14 [3; 40] мес). Всем пациентам выполнены ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. МРТ сердца выполнена 53 (91,4%) пациентам с аритмогенной дисплазией ПЖ и 60 (48%) с некомпактным миокардом ЛЖ, МСКТ сердца — 18 (31%) пациентам с аритмогенной дисплазией ПЖ и 89 (71,2%) с некомпактным миокардом ЛЖ. Всем пациентам с сочетанием аритмогенной дисплазии ПЖ и некомпактного миокарда ЛЖ проведен поиск мутаций с применением панелей генов аритмогенной дисплазии ПЖ (PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP, TMMEM43, TGFB3, PLN, LMNA, DES, CTTNA3, EMD, SCN5A, LDB3, CRYAB, FLNC) и некомпактного миокарда ЛЖ (MYH7, MYBPC3, TAZ, TPM1, LDB3, MYL2, MYL3, ACTC1, TNNT2, TNNI3). **Результаты.** Сочетание аритмогенной дисплазии ПЖ и некомпактного миокарда ЛЖ выявлено у 9 больных, что составило 15,5% пациентов в когорте аритмогенной дисплазии ПЖ и 7,2% пациентов в когорте с некомпактным миокардом ЛЖ. Этих пациентов отличают от больных с изолированной аритмогенной дисплазией ПЖ или изолированным некомпактным миокардом ЛЖ агрессивные желудочковые нарушения ритма (частая желудочковая экстрасистолия, устойчивая желудочковая тахикардия с достоверно худшим эффектом антиаритмической терапии, адекватные срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора отмечены у всех больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором). От пациентов с изолированным некомпактным миокардом ЛЖ больных со смешанной кардиомиопатией отличали также увеличение ПЖ по данным эхокардиографии, снижение вольтажа QRS на ЭКГ, наличие АВ-блокады, отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. Дилатация ЛЖ со снижением его фракции выброса отличала пациентов со смешанной кардиомиопатией от больных с изолированной аритмогенной дисплазией ПЖ. Потенциально патогенные варианты (IV–V классов патогенности) и варианты неясного клинического значения (III класс патогенности) обнаружены как в десмосомных, так и в недесмосомных генах у 78% пациентов, в том числе у 3 (33%) — в гене DSP. **Заключение.** Сочетание аритмогенной дисплазии ПЖ и некомпактного миокарда ЛЖ встречается чаще, чем принято считать, может быть обусловлено мутациями как в десмосомных, так и в недесмосомных генах и обладает характерными особенностями, такими как агрессивные, резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма, приводящие к адекватным срабатываниям имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, и высокий риск внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, некомпактный миокард, желудочковая тахикардия, миокардит, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г., Поляк М.Е., Букаева А.А., Заклязьминская Е.В., Вариончик Н.В., Седов В.П., Коган Е.А., Александрова С.А., Недоступ А.В. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение. Вестник РАМН. 2020;75(6):594–604. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1245>

Обоснование

В современной кардиологии большое внимание уделяется сложной и клинически значимой проблеме диагностики и лечения первичных генетически детерминированных кар-

диомиопатий. Еще более сложный и практически не изученный вопрос — сочетание различных кардиомиопатий у одного пациента. В данной статье пойдет речь о сочетании аритмогенной дисплазии правого желудочка (АД ПЖ) и некомпактного миокарда левого желудочка (НКМ ЛЖ).

АД ПЖ — наследственное заболевание миокарда с преимущественным поражением правого желудочка (ПЖ), характеризующееся желудочковыми нарушениями ритма и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. Данная кардиомиопатия была описана в 1977 г. и изначально считалась редким заболеванием, однако по мере изучения клинических проявлений и разработки диагностических критериев АД ПЖ сведения о ее распространенности изменились: по данным различных исследований, частота АД ПЖ варьирует от 1:1000 до 1:5000 [2, 3].

НКМ ЛЖ характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими межтрабекулярными лакунами, выстланными эндокардом, не связанными с коронарным кровотоком и predisполагающими к образованию тромбов. Первое описание синдрома НКМ ЛЖ у взрослых, опубликованное в 1990 г. [4], как считается, принадлежит Т.К. Chin et al., однако в самостоятельный вид кардиомиопатии синдром НКМ ЛЖ был выделен только в 2008 г. [5]. Сведения о распространенности НКМ ЛЖ в популяции противоречивы. Среди здоровых взрослых его частота варьирует от 0,014 до 1,3% [6]. Достоверная частота НКМ ЛЖ среди детей неизвестна, однако на него приходится до 9% всех кардиомиопатий, диагностируемых у детей [7].

В литературе встречается лишь несколько описаний отдельных клинических случаев сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ. Поиск диагностических признаков, позволяющих заподозрить сочетание этих кардиомиопатий,

изучение генетической природы, клинического течения сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ и лечения являются интересной и перспективной проблемой.

Цель исследования — изучить генетическую природу, диагностические признаки и клиническое течение сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ.

Методы

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным, одноцентровым, сплошным, частично ретроспективным, частично проспективным. Пациенты, которые наблюдались в нашей клинике с марта 2015 г. с диагнозом АД ПЖ или НКМ ЛЖ ранее, а также набирались новые пациенты, которым диагноз АД ПЖ или НКМ ЛЖ был установлен впервые. И те и другие больные включались в исследование и обследовались в объеме, описанном ниже. По результатам клинического обследования выявлялись пациенты с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ. После включения в исследование пациенты продолжали наблюдаться в клинике (ежегодные повторные визиты с выполнением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, контролем системы имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) при ее наличии, титров антикардиальных антител). Для изучения особенностей диагностики, клинического течения и лечения смешанной кардиомио-

Y.A. Lutokhina¹, O.V. Blagova¹, A.G. Shestak², M.E. Polyak², A.A. Bukaeva², E.V. Zaklyazminskaya^{2, 3}, N.V. Varionchik¹, V.P. Sedov¹, E.A. Kogan¹, S.A. Alexandrova⁴, A.V. Nedostup¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ A.N. Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Combination of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia with Left Ventricular Non-Compaction as a Special Form of Cardiomyopathy: Clinic, Diagnostics, Genetic, Natural Course

Background. A few cases of combination of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVC) with left ventricular noncompaction (LVNC) have been described. **Aims** — to study the genetics, diagnostical features and clinical course of the combination of ARVC with LVNC.

Methods. 58 patients with ARVC diagnosis (26 men; mean age 39.1 ± 14.2 years; mean follow-up period — 21.5 [6; 60] months) and 125 patients with LVNC (74 men; mean age 46.4 ± 15.1 years; mean follow-up period — 14 [3; 40] months). All patients underwent electrocardiogram (ECG), echocardiography, 24-h ECG monitoring. Heart MRI was performed in 53 (91.4%) patients with ARVC and 60 (48%) with LVNC, heart CT — in 18 (31%) patients with ARVC and 89 (71.2%) with LVNC. For all patients with combination of ARVC and LVNC DNA-diagnostic was performed using both ARVC (PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP, TMEM43, TGFB3, PLN, LMNA, DES, CTTNA3, EMD, SCN5A, LDB3, CRYAB, FLNC) and LVNC (MYH7, MYBPC3, TAZ, TPM1, LDB3, MYL2, MYL3, ACTC1, TNNT2, TNI3) gene panels. **Results.** Combination of ARVC and LVNC was found in 9 patients (15.5% of patients from ARVC cohort and 7.2% from LVNC cohort). These patients were distinguished from patients with isolated ARVC or LVNC by aggressive ventricular arrhythmias (frequent premature ventricular beats, sustained ventricular tachycardia, significantly worse antiarrhythmic therapy effect, appropriate shocks of implanted cardioverter-defibrillators (ICD) in all patients with ICD). Patients with combination of ARVC + LVNC were also distinguished from patients with isolated LVNC by the dilatation of RV, low QRS voltage on ECG, presence of AV block, absence of signs of LV hypertrophy on ECG. LV dilatation with reduction of its ejection fraction distinguished patients with mixed cardiomyopathy from patients with isolated ARVC. Potentially pathogenic variants (IV–V classes of pathogenicity) and variants of unclear clinical significance (III class of pathogenicity) were found in both desmosomal and non-desmosomal genes in 78% of patients, including 3 (33%) — in DSP gene. **Conclusions.** The combination of ARVC and LVNC can be caused by mutations in both desmosomal and non-desmosomal genes and has typical features: aggressive, resistant ventricular rhythm abnormalities leading to appropriate ICD shocks and a high risk of sudden cardiac death.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, left ventricular noncompaction, premature ventricular beats, ventricular tachycardia, heart failure

For citation: Lutokhina YA, Blagova OV, Shestak AG, Polyak ME, Bukaeva AA, Zaklyazminskaya EV, Varionchik NV, Sedov VP, Kogan EA, Alexandrova SA, Nedostup AV. Combination of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia with Left Ventricular Non-Compaction as a Special Form of Cardiomyopathy: Clinic, Diagnostics, Genetic, Natural Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(6):594–604. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1245>

пации проводилось сравнение пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ с когортой больных с изолированной АД ПЖ и с когортой больных с изолированным НКМ ЛЖ. В объем анализируемых данных включались не только информация за период проспективного наблюдения, но и ретроспективные данные предшествующего наблюдения участников исследования. Регистрация конечных точек осуществлялась на всем протяжении периода наблюдения за пациентами.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись наличие АД ПЖ и наличие НКМ ЛЖ. Диагноз АД ПЖ ставился в соответствии с модифицированными критериями 2010 г. (Task Force Criteria 2010) [8]. Для диагностики НКМ ЛЖ использовались общепринятые визуальные критерии [4, 9–11]. Наличие НКМ ЛЖ было в большинстве случаев подтверждено при помощи как минимум двух визуализирующих методов: эхокардиографии (ЭхоКГ), магниторезонансной томографии (МРТ) сердца или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Генетическое обследование пациентов проводилось в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Продолжительность исследования

Исследование осуществлялось в период с марта 2015 по июль 2019 г. Данные пациентов, которые наблюдались в клинике ранее (ретроспективная часть исследования), оценивались в период с 1997 по 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

В связи с участием пациентов в исследовании большим выполнялись обследования, описанные в разделе, посвященном регистрации исходов, а также однократный забор венозной крови в объеме 9 мл для определения титров антикардиальных антител, 4 мл — для выявления ДНК кардиотропных вирусов в крови, 4 мл — для проведения ДНК-диагностики.

Исходы исследования

Основные исходы исследования. В качестве конечных точек исследовании оценивалась частота адекватных срабатываний ИКД, летальных исходов, трансплантации сердца.

Дополнительные исходы исследования. У всех пациентов оценивались структурно-функциональные параметры сердца (размеры камер сердца, толщина стенок, систолическая функция ЛЖ, состояние клапанного аппарата), снижение вольтажа комплекса QRS и наличие АВ-блокады на ЭКГ, наличие желудочковой тахикардии (ЖТ) при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру и/или при проверке систем ИКД, потребность в выполнении радиочастотной абляции (РЧА), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличие патогенных мутаций, а также наличие или отсутствие сопутствующего миокардита.

Методы регистрации исходов

Клиническое обследование. Всем пациентам проведение сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование,

электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях (использовались аппараты Schiller Cardiovit AT 101 и Marquette Mac 6), ЭхоКГ (с применением аппаратов Acuson Sequoia C256 и General Electric Vivid 7), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (с помощью техники Schiller MT-100 и «Холтер ДМС МЭКГ-НС-02м»). При наличии ИКД осуществлялась проверка системы ИКД при помощи программатора соответствующего производителя (Medtronic, Biotronik, St. Jude Medical). МРТ сердца выполнена 53 (91,4%) пациентам с АД ПЖ и 60 (48%) с НКМ ЛЖ, МСКТ сердца — 18 (31%) пациентам с АД ПЖ и 89 (71,2%) с НКМ ЛЖ. Для выполнения МРТ сердца использовался томограф с напряженностью поля 1,5 Тл Siemens Magnetom Aera. При проведении МСКТ использовался 320-спиральный компьютерный томограф Toshiba Aquilion One.

Генетическое обследование. Поиск мутаций в выборке пациентов с сочетанием АД ПЖ + НКМ ЛЖ осуществляли методом высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием двух Ampliseq-панелей генов, дизайн которых был разработан в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Панель генов АДПЖ включала 16 генов: *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *CTNNA3*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CRYAB*, *FLNC*. Панель генов НКМ ЛЖ включала 10 генов: *MYH7*, *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNT2*, *TNNI3*. Среднее покрытие кодирующих и прилежащих интронных областей исследуемых генов составило 91,9 и 95,5% для панелей АД ПЖ и НКМ ЛЖ соответственно. В одном образце ДНК (post-mortem) было проведено полноэкзомное секвенирование на приборе Illumina NovaSeq 6000 (Illumina Inc., USA). Валидацию генетических находок осуществляли методом прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

Для оценки потенциального клинического значения все выявленные генетические варианты с частотой минорного аллеля < 5%, указанной в базах данных Exome Sequencing Project, 1000 Genomes, ExAC, были охарактеризованы с использованием рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [12], Руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [13], литературных и биоинформатических данных.

Морфологическое исследование миокарда. Выполнено 6 больным из когорты АД ПЖ (4 — эндомиокардиальная биопсия ПЖ (ЭМБ), 2 — аутопсия). В когорте НКМ ЛЖ морфологическое исследование выполнено 23 пациентам (16 ЭМБ, 6 аутопсий (в том числе 1 после ЭМБ), 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантационного сердца, в том числе 2 после ЭМБ). Проводились гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани), по дополнительным показаниям — PAS-реакция с реактивом Шиффа (выявление гликогена и других сложных углеводов), окраска конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризуемом свете, а также ПЦР-диагностика с целью определения в миокарде генома вирусов герпетической группы, парвовируса В19, в ряде случаев — вирусов гепатита В и С, аденовирусов для установления вирусной этиологии миокардита.

Комплексная диагностика миокардита. У большей части пациентов диагностика миокардита осуществлялась неинвазивным образом. Для этого использовался предложен-

ный ранее алгоритм неинвазивной диагностики миокардита для больных с аритмическим вариантом и синдромом ДКМП. Алгоритм разработан на основе оценки значимости различных неинвазивных критериев в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда у 100 больных [14]. Важное значение в постановке диагноза имело наличие полной анамнестической триады (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, острое начало, давность заболевания менее года), системных иммунных проявлений, высоких титров антикардиальных антител, в качестве дополнительного признака использовалось отсроченное накопление контраста с субэпикардиальной локализацией при МРТ/МСКТ сердца.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) — протокол № 11-15 от 16.02.2015. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics v. 22. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение в случае нормального распределения или в виде квартилей 50 [25, 75] в том случае, если распределение полученных значений отличается от нормального. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Сравнение пациентов проводилось при помощи χ^2 , или точного теста Фишера, для категориальных дихотомических переменных, для остальных — при помощи *U*-теста Манна–Уитни. Для оценки различий при повторных измерениях использовался критерий Уилкоксона. Достоверными (статистически значимыми) считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 58 пациентов с диагнозом АД ПЖ и 125 пациентов с диагнозом НКМ ЛЖ. Когорта

пациентов с АД ПЖ состояла из 32 женщин и 26 мужчин (55,2 и 44,8% соответственно). Средний возраст больных составил $39,1 \pm 14,2$ года (от 18 до 79 лет). Достоверный диагноз АД ПЖ был установлен 37 (63,8%) пациентам, вероятный — 19 (32,8%), средний срок наблюдения составил 21,5 [6; 60] мес, от 1 мес до 19 лет. Среди пациентов с НКМ ЛЖ преобладали мужчины ($n = 74$; 59,2%). Средний возраст больных — $46,4 \pm 15,1$ года (от 18 до 78 лет), средний срок наблюдения — 14 [3; 40] мес, от 1 мес до 10 лет. Медикаментозное лечение включало подбор оптимальной антиаритмической и кардиотропной терапии (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину), назначение диуретиков при наличии клинических проявлений ХСН. Интервенционное лечение (при наличии показаний) включало выполнение в части больных радиочастотной абляции (РЧА) аритмогенного фокуса при частой мономорфной желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) или устойчивой ЖТ и имплантацию ИКД.

Основные результаты исследования

Сочетание АД ПЖ и НКМ ЛЖ выявлено у 9 больных, что составило 15,5% пациентов в когорте АД ПЖ и 7,2% пациентов с НКМ ЛЖ.

Пациенты с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ в сопоставлении с пациентами с изолированной АД ПЖ. Проведено сравнение пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ и остальной частью больных из когорты с АД ПЖ (табл. 1). Пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ отличали более агрессивные желудочковые нарушения ритма: частота ЖЭС за сутки у них была выше, достоверно чаще регистрировалась устойчивая ЖТ (рис. 1, Б), потребность в имплантации ИКД составила 44,4% против 18,4%. При этом адекватные срабатывания ИКД зарегистрированы у всех больных с АД ПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ, в то время как частота адекватных срабатываний ИКД у пациентов с изолированной АД ПЖ составила 55,5%. У больных с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ в 2 раза чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS на ЭКГ, что может указывать на более глубокое поражение миокарда и его электрическую неоднородность (рис. 1, А).

При оценке эффективности антиаритмической терапии (контрольное суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проведено 27 больным с изолированной АД ПЖ и 8 пациентам с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ)

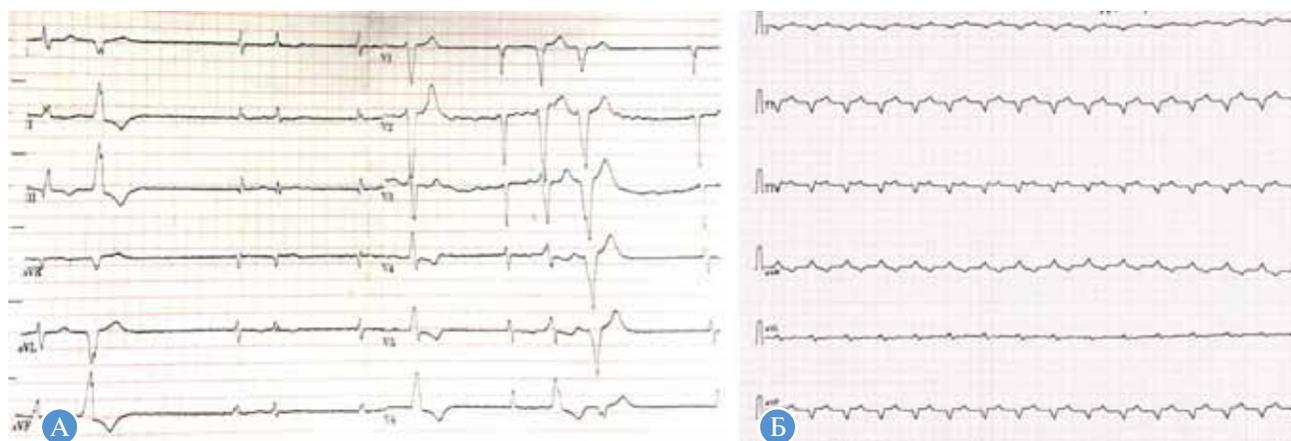


Рис. 1. ЭКГ пациентов с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка. Скорость записи — 25 мм/с: А — фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных отведениях, недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, ϵ — волна в отведении V1; Б — пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и верхней осью

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с изолированными аритмогенной дисплазией правого желудочка, некомпактным миокардом левого желудочка и пациентов с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка

Параметр	АД ПЖ	p_1	АД ПЖ + НКМ ЛЖ	p_2	НКМ ЛЖ
<i>N</i>	49	—	9	—	116
ЖЭС, тыс./сут	16,8 [2,8; 32,2]	0,46	23,6 [8,6; 35,6]	<0,001	0,3 [0,027; 3,8]
Пол, муж., %	44,8	0,16	66,7	0,73	59,2
Возраст, лет	39,1±14,2	0,44	40,9±7,6	0,32	46,4±15,1
Устойчивая ЖТ, %	30,6	0,048	66,7	<0,001	6,9
Снижение вольтажа комплекса QRS, %	26,5	0,09	55,6	0,003	9,5
Гипертрофия ЛЖ, %	2,0	0,85	0	0,011	37,1
АВ-блокада, %	14,3	0,64	44,0	0,021	11,2
КДР ЛЖ, см (ЭхоКГ)	5,1±0,7	0,001	6,0±0,6	0,98	6,1±0,9
КДО ЛЖ, мл (ЭхоКГ)	107, 4±30,4	0,002	148,2±35,2	0,59	158,8±68,9
ФВ ЛЖ, % (ЭхоКГ)	59,0±11,5	<0,001	43,4±8,9	0,17	38,2±14,3
ПЗР ПЖ, см (ЭхоКГ)	2,8±1,1	0,023	3,6±0,7	0,024	2,9±0,7
ПЖ КСР, см (МРТ)	3,0±1,0	0,04	3,6±0,6	—	—
ПЖ КСО, мл (МРТ)	77,4±28,3	0,008	125,0±32,3	—	—
ХСН, %	36,7	0,027	77,8	0,47	83,6
ФК ХСН	0 [0; 2]	0,035	1,5 [0,5; 2,5]	0,15	2 [1; 3]
Миокардит, %	67,3	0,2	88,9	0,036	49,1
АНФ (титр)	0 [0; 1:40]	0,004	1:80–1:160 [0–1:40; 1:160]	0,14	0 [0; 1:80]

Примечание. p_1 — уровень значимости различий между пациентами с изолированной АД ПЖ и пациентами с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ; p_2 — уровень значимости различий между пациентами с изолированным НКМ ЛЖ и пациентами с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ; полужирным обозначены статистически значимые различия; АНФ — специфический антиинфекционный фактор (антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов); АД ПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объем; КСР — конечный систолический размер; ЛЖ — левый желудочек; НКМ ЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; ПЗР — переднезадний размер; ФВ — фракция выброса; ФК — функциональный класс по NYHA; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

у пациентов с изолированной АД ПЖ отмечалась достоверная положительная динамика как в отношении количества ЖЭС (16,8 [2,8; 32,2] vs 0,2 [0,004; 3,1] тыс./сут; $p < 0,001$), так и в отношении частоты регистрации неустойчивой ЖТ (53,1% vs 4,1%; $p = 0,001$). При АД ПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ достоверно снизилось только количество ЖЭС (23,6 [8,7; 35,6] vs 3,5 [1,1; 7,8] тыс./сут; $p = 0,017$), достоверной положительной динамики в отношении неустойчивой ЖТ не отмечалось (77,8% vs 55,6%; $p > 0,05$). Устойчивая ЖТ при холтеровском мониторинге в динамике не регистрировалась ни у кого из пациентов обеих подгрупп. При сравнении количества ЖЭС и частоты неустойчивой ЖТ на фоне лечения между пациентами с изолированной АД ПЖ и с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ желудочковые нарушения ритма регистрировались достоверно чаще у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ (ЖЭС — 0,2 [0,004; 3,1] vs 3,5 [1,1; 7,8] тыс./сут; $p = 0,025$; неустойчивая ЖТ — 4,1% vs 55,6%; $p = 0,003$ соответственно).

При анализе параметров, полученных при ЭхоКГ и МРТ сердца, отмечены достоверно большие размеры левого желудочка с достоверно более низкой его фракцией выброса (ФВ) у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, что обусловлено наличием НКМ ЛЖ (рис. 2, 3). Клинически это отражается в виде вдвое большей частоты развития сердечной недостаточности и ее более высокого функционального класса, нежели чем у пациентов с изолированной АД ПЖ.

У пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ чаще регистрировался сопутствующий миокардит (88,9% vs

67,3%). Уровень его серологической активности был достоверно выше, связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечалась достоверно чаще, чем у пациентов с изолированной АД ПЖ (66,7% vs 36,7%; $p = 0,021$).

Пациенты с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ в сопоставлении с пациентами с изолированным НКМ ЛЖ. Проведено аналогичное сравнение пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ с остальной частью когорты больных с НКМ ЛЖ (см. табл. 1). У больных с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ обращала на себя внимание частая ЖЭС, которая встречалась достоверно реже у пациентов с изолированным НКМ ЛЖ. Кроме того, устойчивая ЖТ регистрировалась у двух третей больных с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, что практически в 10 раз чаще, чем у пациентов с изолированным НКМ ЛЖ. На ЭКГ у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ достоверно чаще отмечалось снижение вольтажа комплекса QRS и не было признаков гипертрофии ЛЖ, в отличие от пациентов с изолированным НКМ ЛЖ, где они отмечены более чем у трети пациентов. АВ-блокада также достоверно чаще регистрировалась у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ.

При оценке ЭхоКГ-параметров достоверных отличий по размерам ЛЖ и его систолической функции не получено. У пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ был достоверно больший переднезадний размер ПЖ.

Сопутствующий миокардит достоверно чаще встречался у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ. Каких-либо особенностей его клинического течения по сравнению с пациентами с изолированным НКМ ЛЖ не выявлено.

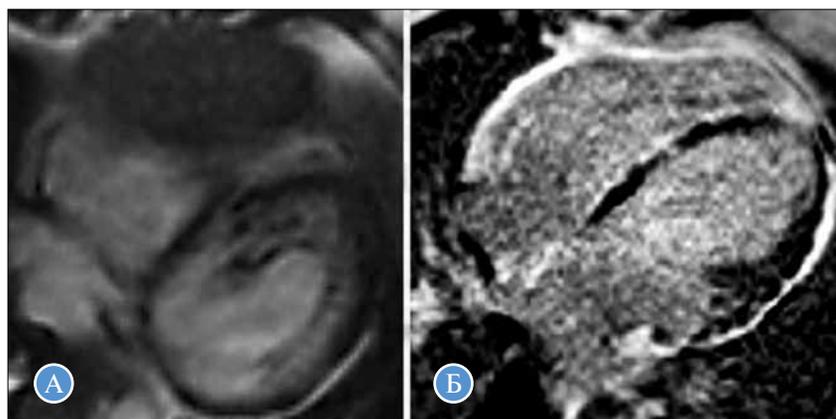


Рис. 2. МРТ сердца пациентки с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка и мутацией с.1141-2A>G в гене DSP (пробанд № 4): А — некомпактный слой миокарда левого желудочка; Б — выраженная дилатация правого желудочка и отсроченное контрастирование в миокарде обоих желудочков и межжелудочковой перегородке со стороны правого желудочка (сопутствующий миокардит, верифицированный с помощью биопсии миокарда). Исследование выполнено в НЦССХ им. А.Н. Бакулева

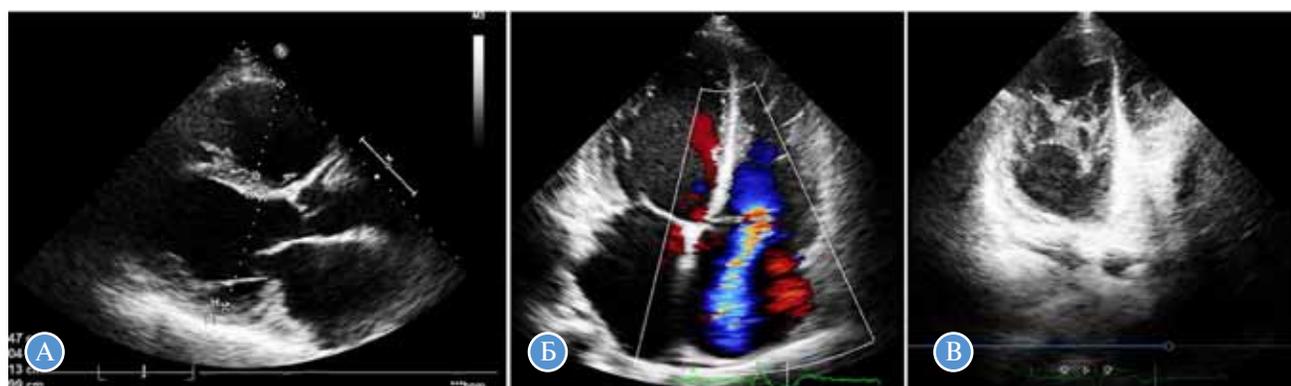


Рис. 3. ЭхоКГ пациента с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка (пробанд № 2): А — дилатация левого желудочка и правого желудочка (конечный диастолический размер ЛЖ — 6,1 см, переднезадний размер правого желудочка — 5,0 см); Б — выраженная трикуспидальная регургитация; В — некомпактный слой в левом желудочке

Результаты проведенной ДНК-диагностики у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ. Всем пациентам с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ был проведен поиск генетических вариантов в двух таргетных панелях, включающих последовательности кодирующих и прилежащих интронных областей 26 генов: *PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP, TMEM43, TGFB3, PLN, LMNA, DES, CTTNA3, EMD, SCN5A, LDB3, CRYAB, FLNC, MYH7, MYBPC3, TAZ, TPM1, LDB3, MYL2, MYL3, ACTC1, TNNT2, TNNI3*. В отсутствие мутаций

в таргетных панелях для одного образца ДНК пациента (post-mortem) было проведено полноэкзомное секвенирование с последующим анализом полученных результатов.

Потенциально патогенные варианты (IV–V классов патогенности) и варианты неясного клинического значения (VUCSes, III класс патогенности) в нашей выборке пациентов были обнаружены как в десмосомных генах, мутации в которых типичны для АД ПЖ, так и в недес-

Таблица 2. Результаты ДНК-диагностики у пациентов с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка

Номер пробанда	Диагноз АД ПЖ до проведения ДНК-диагностики	Выявленные варианты IV–V классов патогенности	Выявленные варианты III класса патогенности*
1	Достоверный	—	—
2	Достоверный	—	<i>DSC2</i> с.1436G>A (p.R479H)
3.	Достоверный	—	<i>DSP</i> с.2622C>G (p.I874M)
4	Достоверный	<i>DSP</i> с.1141-2A>G	-
5	Возможный	<i>MYBPC3</i> с.3697C>T (p.Q1233)	<i>MYH7</i> с.709C>T (p.R237W); <i>LDB3</i> с.1051A>G (p.T351A)
6	Вероятный	<i>MYH7</i> с.728G>A (p.R243H)	—
7	Достоверный	—	—
8	Достоверный	<i>DSP</i> с.3582delinsAATATAGT	—
9	Достоверный	—	<i>TTN</i> с.86160A>T (p.E28720D)

* Варианты неясного клинического значения (VUCSes).

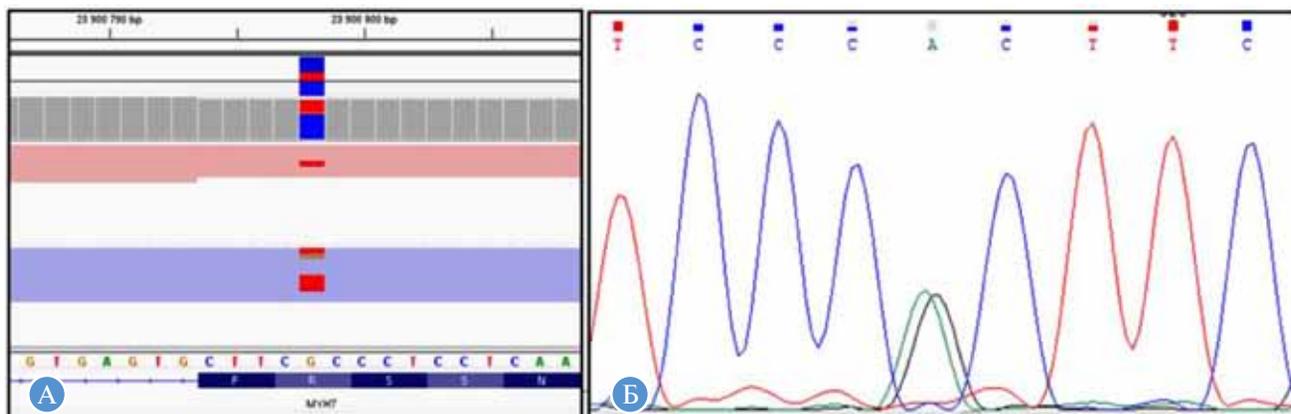


Рис. 4. Результаты секвенирования пробанда № 6 с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка и выявленной мутацией с.728G>A (p.R243H) в гене *MYH7*: А — визуализация генетического варианта в программе Integrative Genomics Viewer; Б — фрагмент прямого секвенирования по Сенгеру последовательности экзона 8 гена *MYH7*, подтверждающий наличие мутации с.728G>A (p.R243H)

мосомных генах, мутации в которых типичны для других форм первичных КМП (табл. 2).

Варианты IV–V классов патогенности были выявлены у 4 пробандов как в генах десмосом (ген *DSP*), так и в саркомерных генах *MYH7* (рис. 4) и *MYBPC3*. Фенотип пациента с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ и выявленными генетическими вариантами в генах саркомерных белков (пробанд № 5) был подробно описан в статье 2016 г. [15].

Кроме потенциально патогенных вариантов, у пробандов были выявлены варианты неясного клинического значения (VUSes, III класс патогенности) как в десмосомных (*DSP*, *DSC2*), так и в недесмосомных (*MYH7*, *LDB3*, *TTN*) генах.

Были также выявлены, вероятно, доброкачественные генетические варианты I–II классов патогенности, которые в настоящей работе не приводятся.

По результатам полноэкзомного секвенирования образца умершего пациента (пробанд № 9) был выявлен вариант неясного клинического значения с.86160A>T (p.E28720D) в гене *TTN*, оценка функциональной значимости которого требует дополнительного исследования.

С учетом выявленных вариантов III–V классов патогенности диагностический «выход» проведенной ДНК-диагностики в группе пробандов составил 78%.

Конечные точки исследования. Показатели летальности, выполнения трансплантации сердца и частоты имплантации ИКД достоверно не отличались между собой (табл. 3).

Таблица 3. Конечные точки исследования у пациентов с изолированными аритмогенной дисплазией правого желудочка, некомпактным миокардом левого желудочка и пациентов с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка

Параметр	АД ПЖ	p_1	АД ПЖ + НКМ ЛЖ	p_2	НКМ ЛЖ
Летальность, n (%)	6 (12,2)	0,7	1 (11,1)	0,65	16 (13,8)
Остановка сердца, n (%)	1 (2)	0,06	2(22,2)	—	—
Трансплантация сердца, n (%)	0	0,15	1 (11,1)	0,33	6 (5,2)
Имплантация ИКД, n (%)	9 (18,4)	0,1	4 (44,4)	0,24	32 (27,6)
Адекватные срабатывания ИКД, n (%)	5 (55,5)	0,18	4 (100,0)	0,008	8 (25,0)

Примечание. p_1 — уровень значимости различий между сочетанием АД ПЖ + НКМ ЛЖ и изолированной АД ПЖ; p_2 — уровень значимости различий между сочетанием АД ПЖ + НКМ ЛЖ и изолированным НКМ ЛЖ; полужирным обозначены статистически значимые различия; АД ПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор; НКМ ЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка.

Тем не менее частота оправданных срабатываний ИКД была выше у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ.

Среди пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ умер 1 больной с явлениями тяжелой бивентрикулярной ХСН. Больному за 4,5 года до смерти по поводу нарушения проводимости и синдрома слабости синусового узла был имплантирован электрокардиостимулятор, который в связи со снижением ФВ < 35%, резистентными к медикаментозной терапии нарушениями ритма было настоятельно рекомендовано заменить на CRT-D, от чего больной отказался, как и от трансплантации сердца. В памяти кардиостимулятора этого больного был зафиксирован эпизод фатальной ФЖ, которая и послужила непосредственной причиной смерти больного (рис. 5). Одному пациенту с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ была выполнена трансплантация сердца по поводу рефрактерной ХСН.

Среди пациентов с изолированной АД ПЖ зарегистрировано 6 летальных исходов: 2 умерли внезапно, 2 — вследствие терминальной ХСН, у 1 причиной смерти стало острое нарушение мозгового кровообращения и у 1 — онкологическое заболевание. В когорте пациентов с изолированным НКМ ЛЖ умерло 16 пациентов: ведущими причинами смерти были терминальная ХСН ($n = 8$) и внезапная аритмическая смерть ($n = 5$). Один летальный исход наступил вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта, один — в результате ОНМК, еще один — после трансплантации сердца. Трансплантация сердца выполнена 6 пациентам (5 — по поводу терми-



Рис. 5. Препараты миокарда умершего пациента с сочетанием аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка (пробанд № 9): А — макропрепарат левого желудочка: выраженная сеть трабекул (некомпактный слой миокарда); Б — макропрепарат правого желудочка: выраженная дилатация, предсердный и желудочковые электроды электрокардиостимулятора; В — микропрепарат миокарда левого желудочка, окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение: явления липоматоза, межточечные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (более 14 клеток в поле зрения) как признак вирусного миокардита; Г — микропрепарат миокарда правого желудочка, окраска гематоксилин-эозином, малое увеличение: обширные поля жировой ткани, занимающие до 60–70% площади кусочка, в сочетании с выраженным фиброзом интерстиция и образованием соединительнотканного септ в миокарде (фиброзно-жировое замещение как критерий аритмогенной дисплазии правого желудочка)

нальной ХСН и 1 — в связи с массивным внутрисердечным тромбозом на фоне некурабельной мерцательной тахикардии).

ИКД были имплантированы 4 (44,4%) пациентам в группе с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, 9 (18,4%) пациентам с изолированной АД ПЖ и 32 (27,6%) пациентам с изолированным НКМ ЛЖ. Частота адекватных срабатываний ИКД среди пациентов с имплантированными устройствами составила 100; 55,5 и 25% соответственно. Неадекватные срабатывания отмечены у 1 (25%) пациента с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ и у 18 (56,3%) пациентов с изолированным НКМ ЛЖ.

РЧА была выполнена 2 (22,2%) пациентам с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ по поводу резистентных к терапии желудочковых нарушений ритма: пациентке с саркомерной кардиомиопатией (мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3*) и больному с сочетанием двух вариантов с неясным клиническим значением в генах *DSP* и *TMEM4*. Обоим пациентам РЧА выполнялась дважды (повторная РЧА второму пациенту — комбинированным эндо- и эпикардиальным доступом), и обе процедуры не дали полного антиаритмического эффекта. Среди пациентов с изолированной АД ПЖ РЧА по поводу желудочковых нарушений ритма проведена 13 (26,5%), из них 3 больным процедура выполнялась повторно. Полный антиаритмический эффект был достигнут у 8 больных, еще у 1 пациента РЧА была эффективна в отношении ЖТ, однако неполный эффект наблюдался в отношении ЖЭС. Еще 2 пациентам была проведена РЧА по поводу трепетания предсердий (у 1 она была эффективна). В когорте больных с изолированным НКМ ЛЖ РЧА выполнена 4 пациентам (1 пациенту — абляция легочных вен, 1 — абляция АВ-соединения по поводу мерцательной аритмии, 1 — абляция дополнительного предсердно-желудочкового соединения, 1 — РЧА эктопического очага по поводу частой ЖЭС). В первых трех случаях процедура была эффективна, а у пациента с ЖЭС экстрасистолия сохранилась.

Дополнительные результаты исследования

Признаки, позволяющие заподозрить наличие сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ. Для того чтобы выявить признаки, которые повышают вероятность сочетания этих двух кардиомиопатий, нами был проведен ROC-анализ с последующей оценкой чувствительности (Ч), специфичности (С), а также положительной (ППЦ) и отрицательной (ОПЦ) предсказательной ценности.

Среди пациентов с АД ПЖ наиболее значимым признаком, позволяющим предполагать наличие НКМ ЛЖ, стал КДР ЛЖ $\geq 5,65$ см (AUC = 0,8; $p = 0,004$; Ч = 77,8%; С = 83%; ППЦ = 46,7%; ОПЦ = 95,1%).

Среди больных с НКМ ЛЖ признаками, позволяющими подозревать наличие сочетания с АД ПЖ, стали частая ЖЭС более 3000/сут (AUC = 0,7; $p = 0,05$; Ч = 66,7%; С = 72,7%; ППЦ = 16,7%; ОПЦ = 96,4%) и устойчивая ЖТ (AUC = 0,74; $p = 0,016$; Ч = 55,6%; С = 93,0%; ППЦ = 38,5%; ОПЦ = 96,3%).

Нежелательные явления

Поскольку всем пациентам индивидуально подбирались оптимальная антиаритмическая, кардиотропная и диуретическая терапия, а также персонализированно определялась необходимость в интервенционном лечении, частота нежелательных явлений была минимальна. У 2 из 9 пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, что потребовало замены амиодарона на соталекс и увеличения дозы метилпреднизолона, который пациенты получали ранее в небольших дозах в рамках базисной терапии миокардита, а также назначения тиреостатиков. В дальнейшем у обоих пациентов достигнут эутиреоидный статус.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании продемонстрировано, что случаи сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ не являются единичными и отмечены у 15,5% пациентов в когорте АД ПЖ и 7,2% пациентов с НКМ ЛЖ. Эти пациенты принципиально отличаются от больных с изолированным АД ПЖ или с изолированным НКМ ЛЖ. Для них типичны агрессивные, резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма, что влияет на выбор антиаритмических препаратов и требует особого подхода при стратификации риска ВСС во время отбора пациентов на имплантацию ИКД. Еще одной особенностью больных со смешанной кардиомиопатией является более высокая, чем при изолированных формах, частота сопутствующего миокардита.

Обсуждение основного результата исследования

Сочетание АД ПЖ с НКМ ЛЖ является совершенно особой клинической формой кардиомиопатии. В лите-

ратуре удалось обнаружить лишь немногие публикации: группой турецких ученых в 2006 и 2015 гг. описаны два случая у молодых мужчин (во втором наличие НКМ ЛЖ подтверждено только при ЭхоКГ) [16, 17]; итальянцами описан один случай (женщине выполнена трансплантация сердца в связи с тяжелой ХСН) [18]. В работе из Варшавы 2009 г. описываются 9 пациентов с признаками АД ПЖ, у которых позже был диагностирован НКМ ЛЖ, имитировавший (?) клинику АД ПЖ [19]. Эта публикация вызвала целый ряд вопросов, в том числе у J. Finsterer и С. Stöllberger [20]: неясны критерии диагностики НКМ ЛЖ при МРТ, частота подтверждения НКМ ЛЖ при ЭхоКГ и при МРТ; наличие НКМ ЛЖ не объясняет дилатацию ПЖ у всех 9 пациентов, отсутствуют данные ДНК-диагностики. Возможно, у части пациентов имелось истинное сочетание АД ПЖ с НКМ ЛЖ, которого авторы не допускают. Имеются публикации о сочетании АД ПЖ с НКМ ПЖ (однако критерии последнего не разработаны, повышенная трабекулярность ПЖ может носить вторичный характер) [21, 22] и сочетании левожелудочковой формы АД ПЖ с НКМ ЛЖ [23].

Ключом к пониманию сути подобных сочетаний может стать уточнение их генетической природы. Ученые из Испании выявили новую терминирующую мутацию с.1339C>T в гене *DSP* у 3 пробандов и 15 членом семей пациентов с АД ПЖ с преимущественным поражением ЛЖ: у 5 из них выявлен НКМ ЛЖ. Они делают вывод о том, что данная мутация в гене *DSP* ассоциирована с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ [24]. Однако вызывает вопросы достоверность диагнозов как АД ПЖ, так и НКМ ЛЖ в этой работе [25]. В нашей выборке больных генетические варианты в гене *DSP* были выявлены у 3 пациентов с достоверным диагнозом АД ПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ: 2 потенциально патогенных варианта, 1 вариант неясного клинического значения.

У ребенка от родителей-родственников с НКМ ЛЖ и рефрактерной ХСН, приведшей к гибели в возрасте 12 дней, выявлена гомозиготная делеция в десмосомном гене *RKP2*, однако при аутопсии подтверждено лишь наличие НКМ ЛЖ без признаков АД ПЖ [26]. Наличие подобных перекрестных фенотипов говорит о том, что генетика кардиомиопатий гораздо сложнее, чем изначально представлялось, и один ген может отвечать сразу за несколько кардиомиопатий [27]. В подтверждение этого факта в нашей группе пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ были обнаружены мутации как в десмосомных генах, типичных для АД ПЖ, так и в саркомерных генах.

Среди наших 9 пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ диагноз АД ПЖ является достоверным у 6, вероятным — у 2 и возможным — у 1, наличие НКМ ЛЖ не вызывает сомнений ни у одного из этих больных (подтверждено, как минимум, двумя методами визуализации). Ряд характерных особенностей отличает этих пациентов от больных с изолированными формами АД ПЖ и НКМ ЛЖ: это в первую очередь агрессивные желудочковые нарушения ритма (частая ЖЭС, устойчивая ЖТ с достоверно худшим эффектом антиаритмической терапии в сравнении с изолированной АД ПЖ, адекватные срабатывания ИКД у 100% больных). От пациентов с изолированным НКМ ЛЖ больных с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ отличали также увеличение ПЖ по данным ЭхоКГ, снижение вольтажа QRS на ЭКГ, наличие АВ-блокады, отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. Дилатация ЛЖ со снижением его ФВ отличала пациентов

со смешанной кардиомиопатией от больных с АД ПЖ, хотя она может быть следствием бивентрикулярного поражения в рамках АД ПЖ. Дополнительным указанием на возможность НКМ ЛЖ у больных с АД ПЖ и поражением ЛЖ должно, вероятно, служить обнаружение мутаций в гене *DSP*.

Потенциально патогенные варианты (IV–V классов патогенности) и варианты неясного клинического значения (VUCSes, III класс патогенности) в нашей группе больных были обнаружены как в десмосомных, так и в недесмосомных генах. Диагностический «выход» проведенной ДНК-диагностики составил 78%, что подчеркивает целесообразность секвенирования двух целевых панелей генов. В случае невыявленных мутаций при исследовании панелей генов мы рекомендуем проведение полноэкзомного секвенирования.

Важной особенностью пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ стало более частое, чем при изолированных формах, обнаружение сопутствующего миокардита, который также приводит к усугублению систолической дисфункции и аритмий. Очевидно, это обусловлено тем, что «вдвойне» генетически неполноценный миокард является особенно благоприятной мишенью для присоединения миокардита. Целесообразна активная диагностика миокардита у этих больных с его последующим лечением.

Самый важный момент в ведении пациентов — профилактика ВСС: все больные с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ находятся в группе высокого риска. Необходимо проводить тщательную стратификацию риска ВСС и в неоднозначных случаях принимать решение в пользу имплантации ИКД. Возможно, сам диагноз сочетания АД ПЖ и НКМ ЛЖ, тем более генетически верифицированный, должен рассматриваться как показание к имплантации. Проявления ХСН у пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ и у больных с изолированным НКМ ЛЖ мало отличались — это говорит о том, что симптомы ХСН обусловлены в первую очередь именно наличием НКМ ЛЖ. Для лечения проявлений ХСН целесообразно придерживаться стандартных схем.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является относительно небольшое количество пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, что делает невозможным эффективное выполнение регрессионного анализа для расчета предикторов неблагоприятных исходов. Пока как о факторе, повышающем риск неблагоприятных исходов, можно в первую очередь говорить о самом факте наличия у больного сочетания этих двух кардиомиопатий. Поэтому, на наш взгляд, важная задача — продолжение набора больных в рамках данного исследования и расчет конкретных предикторов развития жизнеугрожающих нарушений ритма на большей выборке пациентов и при длительных сроках наблюдения.

Еще одним ограничением исследования может считаться сочетание ретроспективных данных пациентов с данными, полученными при проспективном наблюдении. Однако пациенты были исходно сопоставимы между собой, поскольку при включении их в исследование в 2015 г. проводилась переоценка диагностических критериев АД ПЖ и НКМ ЛЖ и в исследование вошли только больные, удовлетворяющие действующим критериям диагностики этих заболеваний. Использование ретроспективных данных позволило отследить наличие исходов за существенно больший период наблюдения,

нежели тот, который был бы доступен для анализа только при проспективной части исследования.

Заключение

Сочетание АД ПЖ и НКМ ЛЖ встречается чаще, чем принято считать (отмечено у 15,5% пациентов с АД ПЖ и 7,2% больных с НКМ ЛЖ), и обладает характерными особенностями. К ним относятся агрессивные, резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма (частая ЖЭС, устойчивая ЖТ), приводящие к адекватным сбавываниям ИКД, и высокий риск ВСС. Сочетание АД ПЖ и НКМ ЛЖ может быть обусловлено одной и более мутациями как в десмосомных, так и в недесмосомных генах. У пациентов с АД ПЖ наличие НКМ ЛЖ позволяют заподозрить мутации в гене *DSP*, дилатацию ЛЖ более 5,65 см со снижением его ФВ, неполный эффект от антиаритмической терапии. В этих случаях необходим прицельный анализ ЭхоКГ, МРТ и МСКТ. У больных с НКМ ЛЖ задуматься о возможной АД ПЖ следует при выявлении частой, более 3000/сут, ЖЭС, устойчивой ЖТ, АВ-блокады, снижения вольтажа комплекса QRS и дилатации ПЖ. При наличии подобных признаков целесообразен активный поиск критериев АД ПЖ. При ведении пациентов с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ следует уделять особое значение профилактике ВСС, лечению ХСН, а также выявлению и лечению сопутствующего миокардита.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РФФ № 16-15-10421.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Ю.А. Лутохина — набор и ведение пациентов с изолированной АД ПЖ и сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, выполнение статистического анализа, анализ полученных данных, написание основного текста статьи; О.В. Благова — руководство исследованием, набор и ведение пациентов с изолированными АД ПЖ и НКМ ЛЖ, с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, анализ полученных данных, работа с текстом статьи; А.Г. Шестаков — разработка параметров генетического обследования пациентов, выполнение ДНК-диагностики, анализ полученных результатов, работа с текстом статьи; М.Е. Поляк — выполнение ДНК-диагностики, анализ полученных результатов, работа с текстом статьи; А.А. Букаева — выполнение ДНК-диагностики, анализ полученных результатов, работа с текстом статьи; Е.В. Заклязьминская — медико-генетическое консультирование пациентов, интерпретация результатов ДНК-диагностики, руководство процессом генетического обследования пациентов, работа с текстом статьи; Н.В. Вариончик — набор и ведение пациентов с изолированным НКМ ЛЖ, анализ полученных данных, работа с текстом статьи; В.П. Седов — выполнение пациентам ЭхоКГ, работа с текстом статьи; Е.А. Коган — выполнение морфологического исследования миокарда пациентам, работа с текстом статьи; С.А. Александрова — выполнение МРТ сердца пациентам, консультация по данным CD-дисков с записью проведенных ранее исследований, работа с текстом статьи; А.В. Недоступ — руководство исследованием, набор и ведение пациентов с изолированными АД ПЖ и НКМ ЛЖ, с сочетанием АД ПЖ и НКМ ЛЖ, анализ полученных данных, работа с текстом статьи.

603

ЛИТЕРАТУРА

- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36:3227–3237. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv162>
- Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *International Journal of Cardiology*. 2004;97(3):499–501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.037>
- Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(5):383–394. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0295-2>
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507–513. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.2.507>
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270–276. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
- Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):493–500. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00755-5)
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:1639–1646. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737>
- Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31:806–814. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827>
- Jenni R, Oechslin E, van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11–15. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.082271>
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
- Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):91–100. doi: [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00514-5](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00514-5)
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) // *Медицинская генетика*. — 2017. — Т. 16. — № 7. — С. 4–17. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guide lines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medical Genetics*. 2017;16(7):4–17. (In Russ.)]

14. Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 9. — С. 30–40. [Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, et al. Qinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic archive*. 2017;89(9):30–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789930-40>
15. Поляк М.Е., Букаева А.А., Шестак А.Г., и др. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т. 10. — № 138. — С. 98–104. [Polyak ME, Bukava AA, Shestak AG, et al. Two mutations concomitance in female patient with arrhythmic type of non-compaction myocardium syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;10(138):98–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-98-104>
16. Aras D, Ozeke O, Cay S, et al. Arrhythmogenic Noncompaction Cardiomyopathy: Is There an Echocardiographic Phenotypic Overlap of Two Distinct Cardiomyopathies? *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015;23(3):186–190. doi: <https://doi.org/10.4250/jcu.2015.23.3.186>
17. Tufekcioglu O, Aras D, Sahin O, et al. Two cardiomyopathies in one heart. *Echocardiography*. 2006;23(6):519–521. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2006.00253.x>
18. Ruperto C, Minà C, Brun F, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy with biventricular involvement and noncompaction. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(Suppl 2):244–246. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000242>
19. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, et al. Isolated ventricular non-compaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy — a study of nine patients. *Int J Cardiol*. 2010;145(1):107–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.05.062>
20. Stöllberger C, Finsterer J. Morphology does not always explain pathogenesis. Intensive cardiac, neurologic, and genetic investigations are required for noncompaction. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):254–255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.017>
21. Song ZZ. A combination of right ventricle hypertrabeculation/noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:63. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-7120-6-63>
22. Ilyas S, Ganote C, Lajoie D, et al. Sudden death and isolated right ventricular noncompaction cardiomyopathy: report of 2 autopsied adult cases. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013;34(3):225–227. doi: <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e3182a0a46c>
23. Matsukuma S, Eishi K, Hashizume K, et al. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy associated with non-compaction. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):2044–2046. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.06.004>
24. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Sánchez Muñoz JJ, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838–1846. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euu128>
25. Finsterer J, Stöllberger C. Role of desmoplakin mutations in the pathogenesis of non-compaction. *Europace*. 2015;7(2):334. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euu266>
26. Ramond F, Janin A, Di Filippo S. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction. *Clin Genet*. 2017;91(1):126–130. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12780>
27. Van Spaendonck-Zwarts KY, van den Berg MP, van Tintelen JP. DNA analysis in inherited cardiomyopathies: current status and clinical relevance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(Suppl1):46–49. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.00956.x>

604

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лутوخина Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Lutokhina, MD, PhD]; **адрес:** 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1 [address: 6 bld. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; **e-mail:** lebedeva12@gmail.com, **SPIN-код:** 7061-5028, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Благова Ольга Владимировна, д.м.н., доцент [Olga V. Blagova, MD, PhD]; **e-mail:** blagovao@mail.ru, **SPIN-код:** 7672-5142, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Шестак Анна Геннадьевна [Anna G. Shestak]; **e-mail:** anna.shestak87@gmail.com, **SPIN-код:** 2301-9841, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4596-8950>

Поляк Маргарита Евгеньевна [Margarita E. Polyak, MD]; **e-mail:** ametane@yandex.ru, **SPIN-код:** 8278-4758, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4923-1945>

Букаева Анна Александровна [Anna A. Bukava, MD]; **e-mail:** 16_anna_02@mail.ru, **SPIN-код:** 9225-7084, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5932-1744>

Заклязьминская Елена Валерьевна, д.м.н., профессор [Elena V. Zaklyazminskaya, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** helenezak@gmail.com, **SPIN-код:** 9080-7523, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

Вариончик Надежда Васильевна [Nadezhda V. Varionchik]; **e-mail:** vanadya@gmail.com, **SPIN-код:** 3114-5637, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8868-0623>

Седов Всеволод Парисович, д.м.н., профессор [Vsevolod P. Sedov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vps52@mail.ru, **SPIN-код:** 8713-6849, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2326-9347>

Коган Евгения Алтаровна, д.м.н., профессор [Evgenia A. Kogan, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** koganevg@gmail.com, **SPIN-код:** 2709-2449, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Александрова Светлана Александровна, к.м.н. [Svetlana A. Alexandrova, MD, PhD]; **e-mail:** svaleksandrova@yandex.ru, **SPIN-код:** 3480-0720, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7795-9709>

Недоступ Александр Викторович, д.м.н., профессор [Alexander V. Nedostup, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** avnedostup@mail.ru, **SPIN-код:** 9175-5816, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5426-3151>

А.С. Беденко, Л.М. Антоненко, А.Н. Баринов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Нарушения метаболизма в патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости

Головокружение и неустойчивость являются актуальной проблемой в практике невролога, по различным данным около 30% населения обращается к врачам с этими жалобами. Однако патогенетические факторы развития и хронизации данных состояний остаются до конца неизученными. Идет поиск новых факторов патогенеза, в том числе метаболических, изучаются нейрохимические и нейромедиаторные особенности функционирования вестибулярной системы. В настоящее время проведены исследования, выявившие дефицит витамина D при поражении вестибулярного анализатора на различных уровнях, сформулирована гипотеза о взаимосвязи между развитием доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ), дефицитом витамина D и остеопорозом. Проведен ряд исследований, показывающих увеличение частоты развития ДППГ у пациентов с остеопорозом/остеопенией, а также значение дефицита витамина D как фактора рецидивирования ДППГ. В настоящее время обсуждается значение дефицита витамина D при широком спектре отоневрологических расстройств в связи с его плейотропными иммуномодулирующими эффектами. Важное значение имеет выявление связи эндотелиальной дисфункции и поражения вестибулярной системы. Обсуждается влияние гипергомоцистеинемии на компенсаторные возможности вестибулярной системы.

Ключевые слова: головокружение, неустойчивость, дефицит витамина D, гипергомоцистеинемия

Для цитирования: Беденко А.С., Антоненко Л.М., Баринов А.Н. Нарушения метаболизма в патогенезе различных причин головокружения и неустойчивости. Вестник РАМН. 2020;75(6):605–608. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1244>

605

Введение

Жалобы на головокружение и неустойчивость являются причиной обращения к врачам общей практики 3–5% пациентов [1]. Для невролога этот показатель, по разным оценкам, составляет 10–12% [1–3]. С возрастом частота возникновения головокружения увеличивается. Среди лиц старше 65 лет головокружение и неустойчивость выявляются у 30% [1, 4]. В клинической практике часто возникает проблема дифференциального диагноза, первым этапом которого является уточнение характера головокружения. Вращательное головокружение может быть вызвано поражением как периферического, так и центрального отдела вестибулярного анализатора. Самые частые причины головокружения и неустойчи-

вости — это доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, лабиринтит, вестибулярная мигрень, травматическое повреждение вестибулярной системы, острые сосудистые поражения ствола головного мозга. Нарушение устойчивости может быть следствием приема вестибулотоксичных препаратов, вызывающих двустороннюю вестибулопатию [3, 5]. Нередко жалобы на неустойчивость возникают при артериальной гипотензии, анемии, гипогликемии, других метаболических и электролитных расстройствах. По данным различных исследований, в 12–15% случаев жалобы на головокружение и неустойчивость обусловлены психогенными причинами (соматизированной депрессией, соматоформным расстройством) [4]. Ощущение головокружения является

A.S. Bedenko, L.M. Antonenko, A.N. Barinov

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Various Causes of Dizziness and Instability

Dizziness and instability are topical problem in the neurological practice. This health condition invades up to thirty percent of the whole population. However, pathogenic factors of development and tendency to chronic process of these nosological conditions are still poorly researched. The investigation of new pathogenic factors, including metabolic factors, is proceeding. The greatest amount of research was collected for benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). The hypothesis of coincidence between BPPV, vitamin D deficiency and osteoporosis was created in 2003. However, the results are controversial. The complex of performed investigations let suspect vitamin D deficiency as biomarker of osteoporosis/osteopenia. But some other research works failed to support this conclusion. In some investigations the vitamin D deficiency as factor of recurrence of BPPV was discussed. The new hypothesis was correlation between otoneurological disorders and vitamin D deficiency due to its immunomodulation ability was proposed. Considerable part of the article deals with problem of endothelial dysfunction. The data about correlation between oxidative stress and BPPV was published, as far as the data about impact of hyperhomocysteinemia to retardation of compensation for vestibular neuritis.

Keywords: vertigo, dizziness, instability, vitamin D deficiency, hyperhomocysteinemia

For citation: Bedenko AS, Antonenko LM, Barinov AN. Metabolic Disorders in the Pathogenesis of Various Causes of Dizziness and Instability. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):605–608. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1244>

компонентом панических атак. В ряде случаев пусковым механизмом для формирования психогенного головокружения как невротической реакции на стресс становится эпизод головокружения органической природы с дальнейшим формированием персистирующего постурально-рецептивного головокружения [6, 7].

Дефицит витамина D в патогенезе ДППГ

ДППГ — самая частая причина периферического вестибулярного головокружения [2–6]. Клиническая картина ДППГ складывается из приступов вращательного головокружения длительностью до нескольких минут, часто сопровождающихся тошнотой, рвотой, которые возникают при изменении положения головы. Диагностика ДППГ основывается на характерной клинической картине и выявлении типичного эпизода головокружения с периферическим позиционным нистагмом у пациентов при проведении позиционных проб Дикса–Холлпайка и МакКлора–Пагинни [2–6]. В патогенезе данного заболевания основную роль играет попадание отолитов, отделившихся от отолитовой мембраны преддверия, в каналы вестибулярного лабиринта [2–6]. Несмотря на накопленные знания о патогенезе ДППГ, факторы, предрасполагающие к развитию этого заболевания, многообразны и требуют дальнейшего изучения. Интересное и перспективное направление — изучение метаболических нарушений. Одним из метаболитов с потенциальной клинической значимостью является витамин D, который участвует в фосфорно-кальциевом обмене, усиливая всасывание кальция из кишечника и его усвоение костными тканями. Отолитовая мембрана покрыта отокониями, которые состоят из карбоната кальция и гликопротеина. Изменения в кальциево-фосфорном обмене могут влиять на структурно-функциональные характеристики данных образований. Была предложена теория взаимосвязи дефицита витамина D с каналолитиазом и купулолитиазом, клинически проявляющимися ДППГ. Впервые концепция взаимосвязи ДППГ с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена была сформулирована в 2003 г. группой швейцарских ученых [8]. Было проведено исследование фосфорно-кальциевого обмена у пациенток с ДППГ перименопаузального возраста. По результатам проведенной остеоденситометрии у 75% пациенток с ДППГ были выявлены признаки остеопении или остеопороза. На основании полученных данных были сформулированы две гипотезы: 1) усиление резорбции костной ткани ведет к повышению свободного кальция в эндолимфе, что препятствует растворению отокониев; 2) снижение уровня эстрогенов меняет структуру отокониев. Эти выводы также подтверждались исследованиями на животных. В эксперименте на лягушках было продемонстрировано, что способность к растворению отокониев обратно пропорциональна уровню ионизированного кальция в эндолимфе [9]. При экспериментальном остеопорозе у крыс после двусторонней овариоэктомии по результатам флюоресцентной микроскопии отмечались снижение плотности и увеличение объема отокониев по сравнению с контрольной группой животных [10].

Данная теория подкрепляется результатами эпидемиологических исследований. В 2007 г. немецкие ученые провели популяционный исследование, показавшее, что женщины в менопаузе страдают ДППГ в 2 раза чаще, чем женщины репродуктивного возраста [11]. Ретроспективный анализ документации пациентов с диагнозом ДППГ показал, что заболевание в средней полосе чаще

манифестирует в период с января по июнь, когда отмечается сезонное снижение витамина D, что может служить косвенным подтверждением взаимосвязи данной патологии с дефицитом витамина D [12, 13]. Среди пациентов с ДППГ отмечается достоверно более низкий уровень витамина D, чем в группе контроля, а частота рецидивирования эпизодов ДППГ коррелирует с остеопенией по данным остеоденситометрии [14, 15]. ДППГ является важным маркером остеопении/остеопороза для женщин в менопаузе, его распространенность среди пациенток с ДППГ достигает 81% [16]. Опубликованные в 2014 г. результаты метаанализа, охватившего публикации, посвященные взаимосвязи ДППГ и остеопороза, по данным ведущих наукометрических систем (Pubmed, EMBASE, Cochrane Library) показали, что с высокой степенью достоверности отмечается взаимосвязь между остеопорозом (osteopenies) и ДППГ, однако проблема требует дальнейшего изучения [17]. На фоне дефицита витамина D у 66% пациентов выявляется субклиническая вестибулярная дисфункция по результатам исследования вестибулярных миогенных вызванных потенциалов [18]. Однако в ряде исследований не было показано статистически значимых отличий уровня витамина D между группой пациентов с идиопатической формой ДППГ и группой контроля [19, 20]. Недостаточность (уровень витамина D менее 30 нг/мл) и дефицит (уровень витамина D менее 20 нг/мл) широко распространены среди населения различных стран. В европейской популяции у 36% мужчин и 47% женщин отмечается снижение уровня витамина D в крови, и выявленный дефицит витамина D у пациентов с ДППГ близок к среднему в популяции [21, 22]. Важно отметить, что выраженное снижение уровня витамина D менее 20 нг/мл ассоциировано с более частыми рецидивами ДППГ (4–6 обострений в год) [22–24]. Проведенное в 2019 г. исследование взаимосвязи низкого уровня витамина D и рецидивирования ДППГ показало достоверно более высокую частоту рецидивирования ДППГ при дефиците витамина D менее 15 нг/мл [25].

Таким образом, по нашему мнению, дефицит витамина D в большей степени является независимым предиктором рецидивирования ДППГ. Это следует учитывать при лечении пациентов с отолитиазом. Выявление и коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с часто рецидивирующим ДППГ могут способствовать профилактике данного расстройства.

Метаболические нарушения в патогенезе вестибулярных расстройств

Витамин D важен не только в качестве фактора кальциево-фосфорного обмена. Рецепторы витамина D присутствуют во всех органах, участвуя в пролиферации и дифференцировке тканей, формировании иммунных реакций, способствуя плеiotропному противовоспалительному эффекту, в том числе и в центральной нервной системе [26]. Исследования популяции мышей с мутантным геном, кодирующим формирование рецепторов витамина D, выявили нарушения баланса и вестибулярной функции у этих животных [27]. Некоторые исследования демонстрируют роль дефицита витамина D как дополнительного патогенетического аспекта болезни малых сосудов головного мозга [28, 29].

Метаболические нарушения могут быть обусловлены и факторами эндотелиальной дисфункции, к которым относится гомоцистеин. Роль данного метаболита обсуж-

дается в качестве фактора, замедляющего вестибулярную компенсацию у пациентов с вестибулярным нейронитом [30]. Клиническая картина вестибулярного нейронита складывается из остро возникающего приступа сильного вращательного головокружения с тошнотой, рвотой, шаткостью и падением при ходьбе. Длительность головокружения варьирует от нескольких часов до нескольких дней, отмечаются резкое усиление головокружения при движении головой и осциллопия. Подтверждением диагноза служат результаты видеонистагмографии, при которой определяется спонтанный периферический горизонтально-ротаторный нистагм, и калорической пробы, выявляющей гипофункцию вестибулярного лабиринта на стороне поражения. Неустойчивость при вестибулярном нейроните обычно сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Большое значение в лечении пациентов с вестибулярным нейронитом имеют мероприятия, направленные на активацию вестибулярной компенсации, такие как вестибулярная гимнастика, назначение медикаментозных стимуляторов вестибулярной компенсации и исключение факторов, снижающих активность нейропластических процессов. Проведенное исследование показало, что добавление в лечение пациентов с вестибулярным нейронитом препаратов для снижения уровня гомоцистеина (витамина В12 и фолиевой кислоты) способствовало улучшению вестибулярной компенсации по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [30].

Болезнь Меньера относится к самым частым причинам рецидивирующего непозиционного головокружения [2–7]. Диагностика болезни Меньера основывается на характерной клинической картине: приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких часов, которые часто сопровождаются нарастающим шумом, неприятными ощущениями заложенности, давления в ухе и прогрессирующим снижением слуха [3–7]. Для подтверждения и уточнения частотных характеристик нейросенсорной тугоухости используют тональную пороговую аудиометрию. Выявить гидропс лабиринта позволяет проведение электрокохлеографии и компьютерной томографии височных костей. Представления о патогенезе болезни Меньера в течение многих лет сводятся к локальному нарушению электролитно-водного обмена и формированию гидропса лабиринта с дисфункцией мембранных структур. В последние годы возрос интерес к метаболическим отклонениям, типичным для болезни Меньера. Обсуждается вклад гиперинсулинемии в патогенез данного заболевания. В ряде исследований показана высокая коморбидность болезни Меньера с нарушениями углеводного обмена, у 72% пациентов с этим заболеванием отмечаются признаки гиперинсулинемии [31, 32].

Предполагается вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез идиопатической двусторонней периферической вестибулопатии. Данное заболевание проявляется прогрессирующей неустойчивостью, осциллопсией и нарушением динамического зрения. Подтверждением диагноза служат результаты калорической пробы, выявляющей двустороннюю гипофункцию вестибулярных ла-

биринтов. Патогенез данного заболевания неизвестен. Обсуждается роль генетических, токсических, метаболических, дизиммунных нарушений. Проведенное исследование показало корреляционную связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции, которая оценивалась по уровню ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1 типа), и степенью клинических проявлений идиопатической двусторонней периферической вестибулопатии [33].

Следует также отметить, что при системных заболеваниях, обусловленных метаболическими нарушениями, часто отмечаются слуховые и вестибулярные расстройства. Примером может служить болезнь Фабри, патогенез которой обусловлен дефицитом альфа-галактозидазы и последующим накоплением гликофинголипидов в различных органах. При этом заболевании вестибулярная дисфункция выявляется у 68% пациентов [34].

Заключение

Таким образом, в настоящее время накоплен обширный материал, указывающий на существенный вклад в патогенез головокружения и нарушений устойчивости метаболических факторов. Результаты многочисленных исследований подтвердили взаимосвязь между остеопорозом (остеопенией) и ДППГ, причем наиболее значимую роль дефицит витамина D играет в качестве предиктора рецидивирования данного заболевания. Этот вывод имеет большое значение для разработки методов профилактического лечения ДППГ. Важным для практической неврологии представляется выявление связи факторов эндотелиальной дисфункции и эффективности вестибулярной компенсации при поражении центрального и периферического отделов вестибулярной системы, поскольку это открывает новые возможности для разработки эффективных методов лечения пациентов с головокружением и неустойчивостью. Большое значение имеет дальнейшее изучение метаболических факторов в патогенезе различных заболеваний, проявляющихся головокружением и неустойчивостью.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.С. Беденко — поисково-аналитическая работа, написание статьи, одобрение рукописи к публикации; Л.М. Антоненко — поисково-аналитическая работа, написание статьи, одобрение рукописи к публикации; А.Н. Баринов — поисково-аналитическая работа, написание статьи, одобрение рукописи к публикации. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадыкова А.С., Манвелова Л.С., Шведкова В.В. (ред.). *Практическая неврология: руководство для врачей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 36–52. [Kadykova AS, Manvelova LS, Shvedkova VV (red.). *Prakticheskaya neurologia: rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. S. 36–52. (In Russ.)]
2. Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One*. 2017;12(3). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174114>
3. Бронштейн А.М., Лемперт Т. *Головокружение*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 216 с. [Bronshstein AM, Lempert T. *Dizziness*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 216 s. (In Russ.)]
4. Антоненко Л.М., Парфенов В.А. Лекарственная терапия периферического вестибулярного головокружения // *Невро-*

- логия, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 106–110. [Antonenko LM, Parfenov VA. Drug therapy for peripheral vestibular vertigo. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):106–110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-106-110>
5. Uncie H, Sirman MS, James E. Dizziness: Approach to evaluation and management. *American Family Physician*. 2017;95(3):154–162. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3395-6>
 6. Лебедева Н.В., Замерград М.В., Парфенов В.А., Антоненко Л.М. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 1. — С. 57–61. [Lebedeva NV, Zamergrad MV, Parfenov VA, Antonenko LM. Diagnosis and treatment of patients with paroxysmal positional vertigo in routine clinical practice. *Therapeutical Archive*. 2017;89(1):57–61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789157-61>
 7. Антоненко Л.М. Психогенное головокружение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2016. — Т. 8. — № 2. — С. 50–54. [Antonenko LM. Psychogenic dizziness. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):50–54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-50-54>
 8. Vibert D, Kompis M, Häusler R. Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Older Women May be Related to Osteoporosis and Osteopenia. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2003;112:885–889. doi: <https://doi.org/10.1177/000348940311201010>
 9. Zucca G, Valli S, Valli P, Perin P, Mira E. Why do benign paroxysmal positional vertigo episodes recover spontaneously? *J Vestib Res*. 1998;8:325–329. doi: [https://doi.org/10.1016/S0957-4271\(97\)00080-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4271(97)00080-3)
 10. Vibert D, Sans A, Kompis M, et al. Ultrastructural Changes in Otolocilia of Osteoporotic Rats. *Audiol Neurootol*. 2008;13(5):293–301. doi: <https://doi.org/10.1159/000124277>
 11. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:710–715. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100420>
 12. Meghji S, Murphy D, Nunnery I, Phillips JS. The Seasonal Variation of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol*. 2017;38(9):1315–1318. doi: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001534>
 13. Whitman GT, Baloh RW. Seasonality of benign paroxysmal positional vertigo. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:188–189. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.2941>
 14. Jang YS, Kang MK. Relationship between bone mineral density and clinical features in women with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2009;30(1):95–100. doi: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31818f5777>
 15. Jeong S-H, Kim J, Shin JW, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*. 2013;260(3):832–838. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6712-2>
 16. Parham K, Leonard G, Feinn R, Lafreniere D. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: A pilot study. *The Laryngoscope*. 2013;123(11):2834–2839. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.24162>
 17. Yu S, Liu F, Cheng Z, Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: A systematic review. *BMC Neurol*. 2014;14(1):110. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-110>
 18. Sanyelbhaa H, Sanyelbhaa A. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency. *Eur Arch OtoRhinoLaryngol*. 2015;272(11):3233–3239. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3395-6>
 19. Karataş A, Yuceant G, Yuce T, Cemal H. Association between Benign Paroxysmal Positional Vertigo and Osteoporosis, Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study. *J Int Adv Otol*. 2017;13(2):259–265. doi: <https://doi.org/10.5152/iao.2016.2640>
 20. Çıkrıkçı Işık G, Çevik Y, Emektar E, Çorbacıoğlu ŞK. Analysis of vitamin D and calcium levels in benign paroxysmal positional vertigo. *Eurasian J Emerg Med*. 2017;16(3):128–132. doi: <https://doi.org/10.5152/eajem.2017.58077>
 21. Elliott ME, Drinka PJ, Krause P, et al. Osteoporosis assessment strategies for male nursing home residents. *Maturitas*. 2004;48(3):225–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.11.005>
 22. Buki B, Ecker M, Junger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. *Med Hypotheses*. 2013;80:201–204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.11.029>
 23. Sanyelbhaa H, Abuhadied G, Talaat A, Abuhadied G. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;272(9):2249–2253. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3175-3>
 24. Rhim G. Serum vitamin D and recurrent benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2016;1(6):150–153. doi: <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00381>
 25. Rhim G. Serum Vitamin D and Long-Term Outcomes of Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Clin Expl Otorhinolaryngol*. 2019;12(3):273–278. doi: <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00381>
 26. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662–687. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0002>
 27. Minasyan A, Keisala T, Zou J, Zhang Y, Toppila Elueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(3–5):161–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.01.020>
 28. Puttachandra P, Chandra S, Mhn S, Isaac T, Chandrajit P, Christopher R. Vitamin D status and vascular dementia due to cerebral small vessel disease in the elderly Asian Indian population. *J Neurol Sci*. 2015;359(1–2):108–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.050>
 29. Mpandzou G, Haddou E, Regragui W, et al. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):109–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.005>
 30. Raponi G, Teggi R, Gatti O, et al. Postural Control in Patients after a Recent Vestibular Neuritis with Hyperhomocysteinemia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(2):146–150. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-012-0610-x>
 31. D'Avila C, Lavinsky L. Glucose and insulin profiles and their correlations in Ménière's disease. *Int Tinnitus J*. 2005;11(2):170–176. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558450>
 32. Albernaz PLM. Menière's Disease and Disorders of the Carbohydrate Metabolism Involving the Inner Ear. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(2):218–220. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673698>
 33. Udut E, Shchetinin P, Rudenko T, et al. Pathogenetic Role of Endothelial Dysfunction in Idiopathic Vestibulopathy. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(6):726–729. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4067-0>
 34. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;3(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0882-7>

608

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Антоненко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор [Ludmila M. Antonenko, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 117036, Москва, ул. Россолимо, д. 11 [address: 11 Rossolimo str., 119021, Moscow, Russia]; **e-mail:** luda6917@yandex.ru, **SPIN-код:** 2700-0886, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4400-8632>

Беденко Анна Сергеевна, аспирантка [Anna S. Bedenko, MD, PhD Student]; **e-mail:** mailanna91@yandex.ru, **SPIN-код:** 1533-6140, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1570-6607>

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н. [Alexey N. Barinov, MD, PhD]; **e-mail:** mmom-mc@mail.ru, **SPIN-код:** 7128-2196, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7146-2024>

В.В. Рахманов¹, Д.И. Соколов^{1,2}, С.А. Сельков^{1,2},
Ю.С. Астахов¹, С.Ю. Астахов¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы

Глаукома, по данным ВОЗ, является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире и относится к ассоциированным с возрастом заболеваниям. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), псевдоэкссфолиативная (ПЭ) глаукома являются наиболее частыми формами глаукомы. Повышение внутриглазного давления (ВГД) является одним из основных факторов риска прогрессии глаукомы. Трабекулярная сеть на протяжении всей жизни выполняет функцию регуляции и поддержания постоянного уровня ВГД. В настоящее время обсуждается роль хронического воспаления, изменений врожденного и приобретенного иммунитета в развитии глаукомы. Водянистая влага (ВВ) содержит цитокины и ростовые факторы, которые выступают важнейшим звеном в процессах межклеточного взаимодействия и продуцируются клетками различных структур глаза как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Изучение спектра, уровней и соотношения различных медиаторных молекул у пациентов с глаукомой до настоящего времени не имеет систематизированного подхода, полученные данные носят противоречивый характер, что связано с использованием для этого различных биологических жидкостей (сыворотка крови, ВВ, слеза), методов определения, а также вариабельностью исследуемых групп пациентов как по количеству, так и по нозологии. Задача настоящего обзора — систематизация накопленных знаний о роли цитокинов и клеток иммунной системы в патогенезе глаукомы. Исследования в этом направлении позволяют не только выявить новые прогностические биомаркеры, но и разработать современные подходы в терапии глаукомы.

Ключевые слова: цитокины, трабекулярная сеть, глаукома, воспаление

Для цитирования: Рахманов В.В., Соколов Д.И., Сельков С.А., Астахов Ю.С., Астахов С.Ю. Роль цитокинов в патогенезе открытоугольной глаукомы. Вестник РАМН. 2020;75(6):609–616. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1289>

609

Введение

Глаукома представляет собой группу оптических нейропатий, характеризующихся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки с развитием типичной глаукомной атрофии зрительного нерва, и сужением периферических границ полей зрения и, по данным ВОЗ, является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире [1]. К 2040 г. ожидается увеличение числа та-

ких больных до 111,8 млн [2]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), псевдоэкссфолиативная (ПЭ) глаукома являются наиболее частыми клиническими формами глаукомы. Несмотря на ряд общих черт с ПОУГ, для ПЭ-глаукомы характерны устойчивость к медикаментозной терапии и более быстрое прогрессирование симптомов [3]. Возраст является одним из факторов риска развития глаукомы [1], а повышение внутриглазного давления (ВГД) — одним из основных факторов риска прогрес-

V.V. Rakhmanov¹, D.I. Sokolov^{1,2}, S.A. Selkov^{1,2}, Yu.S. Astakhov¹, S.Yu. Astakhov¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russian Federation

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russian Federation

Role of Cytokines in the Pathogenesis of Glaucoma

Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide and belongs to age-related diseases. However, its pathogenesis is not fully understood. Primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliative (PE) glaucoma are the most common forms of glaucoma. Increased intraocular pressure (IOP) is one of the main risk factors for glaucoma progression. The trabecular meshwork participates in regulating and maintaining a constant level of IOP throughout life. Impairment of intercellular interactions, development of cellular dysfunction and the associated imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines and growth factors underlie the development of most age-related diseases. The role of chronic inflammation, changes in innate and acquired immunity in the development of glaucoma is currently being discussed. Aqueous humor (AH) contains cytokines and growth factors, which are the most important link in the processes of intercellular interaction and are produced by cells of various structures of the eye both in physiological and in pathological conditions. The study of the spectrum, levels, and ratio of different mediator molecules in patients with glaucoma has not yet had a systematic approach. The data obtained are contradictory, which is due to the use of various biological fluids (plasma, AH, tear), determination methods, and the variability of the studied groups of patients. The purpose of this review was to systematize the accumulated knowledge about the role of cytokines and immune system cells in the pathogenesis of glaucoma. Research in this direction will not only reveal new predictive biomarkers, but also develop new approaches in glaucoma therapy.

Keywords: cytokines, trabecular meshwork, glaucoma, inflammation

For citation: Rakhmanov VV, Sokolov DI, Selkov SA, Astakhov YuS, Astakhov SYu. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Glaucoma. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):609–616. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1289>

сии ПОУГ [4]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о роли иммунной системы в развитии глаукомы. Вместе с тем ее патогенез остается не до конца изученным.

Трабекулярный аппарат на протяжении всей жизни выполняет функцию регуляции и поддержания постоянного уровня ВГД. Основное препятствие оттоку водянистой влаги (ВВ) при глаукоме находится в области внутренней стенки шлеммова канала и юкстаканаликулярной ткани [5]. Нормальное функционирование трабекулярного аппарата в постоянно меняющихся условиях возможно только при наличии точного динамического взаимодействия между клетками и экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) в трабекулярном аппарате. Это взаимодействие осуществляется посредством выработки различных цитокинов, хемокинов, нейротрофических факторов и других сигнальных молекул, которые участвуют в синтезе, деградации и модификации различных компонентов ЭЦМ трабекулярной сети [6]. В сетчатке и зрительном нерве микроглия, кроме фагоцитарной функции, вырабатывая различные медиаторы, участвует в ремоделировании компонентов ЭЦМ при формировании и нормальном функционировании нейрон-глиальной сети. Сбалансированная и контролируемая активация микроглии — необходимое условие сохранения гомеостаза в сетчатке, а также нейропротекции и регенерации ткани [7].

Снижение количества клеток в трабекулярной сети, смена их фенотипа, а также субклиническое воспаление [8] являются характерными изменениями трабекулярного аппарата, ассоциированными с возрастом. Подобные возрастные изменения происходят и в сетчатке.

Паравоспаление, хроническое воспаление

Субклиническое воспаление (паравоспаление) — неотъемлемая часть возрастных изменений, представляющая собой адаптивный ответ иммунной системы на накопление в тканях низкоуровневых стрессов. Данный процесс характеризуется секрецией различных цитокинов и хемокинов и регулируется главным образом резидентными макрофагами [9]. При продолжительном существовании стрессовых факторов автономная система на клеточном уровне не может обеспечить возврат клеток к нормальному состоянию, и они подвергаются старению или гибели [10]. Стареющие клетки, несмотря на остановку клеточного цикла, выраженную дисфункцию митохондрий, сохраняют секреторную активность и могут продуцировать активные формы кислорода, разнообразные провоспалительные цитокины и хемокины (секреторный фенотип, ассоциированный со старением): интерлейкин-6 (IL-6), IL-8, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 α/β , белок хемотаксиса моноцитов-1/2 (MCP-1/2) и CX3CL1 (фракталкин), а также инсулиноподобный фактор роста (IGF)/IGFR и колониестимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF) [11], что связано с активацией p38 MAPK и NF- κ B. Спектр белковых молекул, продуцируемых стареющими клетками, может отличаться в различных тканях. Эти медиаторы оказывают воздействие на соседние клетки, влияя на пролиферацию, дифференцировку или усиливая процессы старения в них. При неэффективности локальных воспалительных реакций резидентные макрофаги высвобождают дополнительные цитокины и хемокины для привлечения циркулирующих моноцитов. При попадании тканевых факторов в общую

циркуляцию может активироваться системное воспаление [9]. В 2014 г. для характеристики ассоциированного с возрастом системного хронического воспаления, которое вызывается стареющими клетками, протекает бессимптомно и является деструктивным для организма, был предложен термин «inflammaging» (инфламэйджинг) [12]. Таким образом, дисрегуляция паравоспаления вследствие увеличения стрессовой нагрузки или генетической предрасположенности ведет к гиперактивации иммунной системы и повышению уровня воспаления, что влияет на гомеостаз тканей, способствует повышению их чувствительности к стрессовым воздействиям и выступает ключевым моментом в развитии большинства глазных и общих заболеваний, связанных с возрастом [13]. Однако тонкие механизмы, посредством которых стареющие клетки приводят к развитию ассоциированных с возрастом заболеваний, недостаточно изучены.

Данных об уровне паравоспаления в переднем отрезке глаза не так много. На примере пациентов с катарактой было показано увеличение с возрастом в ВВ следующих цитокинов: IFN- γ , IL-13, IL-6, IL-12(p70), IL-10, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α , воспалительный белок макрофагов-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG, монокин, индуцированный интерфероном- γ), CXCL10 (IP-10, индуцированный интерфероном- γ белок 10 kDa), IFN- α 2 и VEGF. IL-17 является единственным цитокином, концентрация которого снижалась с возрастом [14]. Концентрация таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-5, IL-1 β и TNF- α , была на низком уровне в исследуемых группах. Повышенные уровни IFN- γ , CXCL9, CXCL10, но не IL-2, IL-4 или IL-5 могут указывать на активацию натуральных киллеров [14]. Увеличение уровней IL-13, IL-10, CCL2, CCL3 и CCL4 с возрастом может свидетельствовать об активации резидентных макрофагов по M2-пути. Данные клетки участвуют в Th2-иммунном ответе, репарации и ремоделировании тканей, снижают интенсивность воспаления [15]. Поэтому, несмотря на повышение провоспалительных цитокинов с возрастом, данных об активации воспаления в переднем отрезке глаза получено не было. Подобные изменения уровня цитокинов с возрастом были показаны и в сетчатке [13].

Фагоцитоз

Процесс фагоцитоза играет важную роль в поддержании нормального функционирования трабекулярной сети, а также патогенезе как ПОУГ, так и вторичной глаукомы, обусловленной накоплением эритроцитов, пигментных гранул, иммунных клеток, хрусталиковых масс и псевдоэксфолиативного материала [16]. Фагоцитарную функцию выполняют клетки трабекулярной сети, а также резидентные и привлекаемые из окружающих тканей моноциты/макрофаги [17]. В ряде работ было показано наличие дендритных клеток и макрофагов в межтрабекулярном пространстве, а также более выраженное присутствие антигенпрезентирующих клеток в нефилтующей части трабекулярной сети и в области увеосклерального оттока, а также в области наружной стенки шлеммова канала и коллекторных канальцев [18]. На модели пигментной глаукомы было продемонстрировано, что, фагоцитировав пигментные гранулы, моноциты свободно проникали в полость шлеммова канала и далее в венозное русло [17, 19]. Кроме того, была выявлена свободная циркуляция моноцитов в трабекулярной сети и в обычных условиях [20]. С возрастом вследствие «воспалительного старения»

(инфламэйджинга) клеток иммунной системы происходит снижение фагоцитарной функции и дисрегуляция секреции воспалительных цитокинов [21].

Клетки трабекулярной сети, кроме фагоцитарной функции, в физиологических условиях вырабатывают MCP-1, CXCL6 (GCP2, белок хемотаксиса гранулоцитов 2) и IL-8, что способствует привлечению моноцитов из окружающих тканей. Под действием различных стимулов (лазерного излучения, механического растяжения, воздействия провоспалительных цитокинов) клетки трабекулярной сети, а также моноциты, выделяя IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-8, IL-6 и др., улучшают отток ВВ, повышая проницаемость эндотелия шлеммова канала. Однако какой подтип моноцитов — CD14^{high}CD16[–] или CD14^{low}CD16⁺ — участвует в этом процессе, не ясно [19]. В то же время известно, что нарушение взаимодействия различных фенотипов моноцитов/макрофагов или длительная активация этих клеток могут приводить к повреждению ткани. Таким образом, в поддержании гомеостаза путей оттока ВВ и постоянства ВГД принимают активное участие клетки иммунной системы, однако точные механизмы взаимодействия макрофагов/моноцитов и эндотелия шлеммова канала / трабекулярной сети и их роль в патогенезе глаукомы остаются недостаточно изученными.

Эпителиально/эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка

В организме в процессе эмбрионального развития и в течение всей жизни постоянно протекают процессы ремоделирования в различных тканях [22]. Происходящие при этом синтез и деградация компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) являются результатом динамического взаимодействия различных типов клеток, ростовых факторов, воспалительных цитокинов и компонентов ЭЦМ. При нарушении данного взаимодействия происходит выраженное неконтролируемое отложение компонентов ЭЦМ с изменением нормальной структуры ткани, которое лежит в основе многих заболеваний, связанных с фиброзом [23]. Этот процесс, обычно продолжающийся на протяжении многих месяцев/лет, в конечном итоге приводит к полной потере функции органа. Основной фиброзных изменений является эпителиально/эндотелиально-мезенхимальная трансдифференцировка (ЭМТ), при которой различные клетки трансформируются в миофибробласты. Данные клетки синтезируют в повышенном количестве белки ЭЦМ (коллагены I, III, IV, VI, фибронектин, тенаascin-C) и компоненты актинового цитоскелета (α -гладкомышечный актин), приводя к нарушению состава, организации и механических свойств ЭЦМ и ткани в целом. Повышение ригидности матрикса приводит к нарушению функционирования клеток, вызывая хронический стресс, что усугубляет имеющиеся нарушения. Процесс ЭМТ контролируется через Smad-зависимый и независимые (MAPK (p38, JNK, ERK1, ERK2), а также PI3K/Akt/mTOR) сигнальные пути. В норме миофибробласты гибнут вследствие апоптоза. Однако ригидность, плотность тканей/ЭЦМ (механический стресс), локальные ростовые факторы (трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), эндотелин-1 (ЭЛ-1)) подавляют апоптоз, стимулируют трансформацию и поддерживают активность миофибробластов через положительную обратную связь. Механический стресс, сокращение миофибробластов активируют ла-

тентную форму TGF- β 1, что способствует дальнейшей выработке ЭЦМ и сократимости миофибробластов [24]. Кроме фибробластов, эпителиальных клеток, подобная трансформация происходит и с эндотелиальными клетками. В результате этого комплексного процесса клетки отслаиваются от подлежащего слоя, за счет перестройки цитоскелета становятся вытянутыми, приобретая веретенообразную форму, теряют присущие им маркеры (VE-кадгерин, CD31/PECAM-1, фактор Виллебранда) и приобретают свойства и маркеры миофибробластов (α -гладкомышечный актин, фибробласт специфический белок 1, виментин и коллаген I, IV типов). Также этот процесс характеризуется повышенной продукцией тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [23]. В регулировании данного процесса принимают активное участие различные цитокины и ростовые факторы: TGF- β 1, TGF- β 2, IL-1 β , TNF- α , эндотелиальный фактор роста сосудов А (VEGFA), ЭЛ-1, фактор, индуцированный гипоксией-1 α (HIF-1 α), кавеолин-1 (играет роль в интернализации, трафике и деградации рецептора к TGF- β), интерферон γ (IFN- γ). Наряду с этим показано сочетанное воздействие ряда цитокинов (TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1) на данную трансформацию [25]. Таким образом, в инициации и поддержании ЭМТ активное участие принимают различные медиаторы. Кроме того, трансформированные клетки сами могут продуцировать различные цитокины (IL-6, IL-8 и TNF- α) в значительно большем количестве, чем исходные клетки. Данные цитокины вовлечены в процессы регуляции проницаемости, адгезии иммунных клеток и трансэндотелиальной миграции [26]. Однако причины, по которым мезенхимальные клетки начинают бесконтрольно продуцировать в повышенном количестве коллаген и другие белки ЭЦМ, не совсем ясны.

ЭМТ, хроническое воспаление, окислительный стресс являются процессами, которые могут усиливать действие друг друга, и они непосредственно вовлечены в процессы ремоделирования тканей и патогенез глаукомы, вызывая эндотелиальную дисфункцию [27]. В трабекулярной сети этот процесс проявляется изменением фенотипических и функциональных характеристик эндотелиальных клеток, снижением количества функционирующих клеток [28] и повышенным отложением ЭЦМ в юкстаканаликулярной ткани вследствие дисбаланса ферментов ЭЦМ и ЭМТ. Это приводит к повышению ригидности тканей, снижению оттока ВВ, вследствие чего повышается ВГД и развивается симптомокомплекс глаукомы [6]. В сетчатке и зрительном нерве срыв механизмов ауторегуляции и хроническая гиперактивация микроглии вследствие продолжительной ее стимуляции под действием различных факторов, в том числе на фоне дисбаланса различных цитокинов, сопровождаются гибелью ганглиозных клеток. При повреждении клеток и ЭЦМ высвобождаются многочисленные антигенные детерминанты, которые участвуют в инициации и поддержании гуморального и клеточного иммунного ответа и способствуют хронизации воспаления. Следует отметить, что у ряда пациентов глаукома прогрессирует даже после нормализации ВГД, а при глаукоме псевдонормального давления развивается при нормальных значениях ВГД. Это позволило некоторым исследователям рассматривать выявленные при глаукоме изменения клеток иммунной системы, такие как активация микроглии, наличие плазматических клеток и CD3+T-клеток, и отложение депозитов IgG в сетчатке как основной механизм развития атрофии зрительного нерва при глаукоме [29]. Различные медиаторы

принимают непосредственное участие в регулировании данных процессов, но точные механизмы, посредством которых осуществляется эта регуляция, неясны.

Исследование цитокинов при глаукоме

В литературе приведены данные исследований, в которых оценивался уровень цитокинов в биологических жидкостях и тканях у больных с различными формами глаукомы: сыворотке крови [30–33], ВВ [33–40], слезе [40, 41, 43–45], лизате клеток трабекулярной сети [46]. Определение уровня цитокинов в ВВ проводилось и при других заболеваниях и изменениях в тканях как переднего, так и заднего отрезка глаза. Основные цитокины, выявленные в биологических средах у больных с ПОУГ и ПЭ-глаукомой, представлены в табл.

А. Micega et al. (2016) при исследовании белкового профиля (лизата) трабекулярной ткани от пациентов с ПОУГ обнаружили повышенные по сравнению с группой контроля уровни IL-10, IL-6, IL-7, IL-12p40/70, VCAM-1 (сосудистая молекула клеточной адгезии 1), MIP-1δ/α, sTNFR1, а также IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, MMP-2 (матриксная металлопротеиназа-2), VEGFA, TGFβ1, что указывает на происходящие процессы ремоделирования тканей и хронического воспаления в трабекулярной сети [46]. Роль выявленных цитокинов в межклеточных взаимодействиях, развитии клеточной дисфункции, в том числе при глаукоме, ранее была продемонстрирована в ряде работ. Показано, что IL-6 самостоятельно или в комбинации с другими цитокинами (TNF-α, IL-1β, INF-γ) способствует повышению сосудистой проницаемости посредством влияния на клеточный цитоскелет и эндотелиальные контакты и привлечение иммунных клеток (макрофагов, лимфоцитов) через повышение экспрессии молекул клеточной адгезии и факторов хемотаксиса VCAM-1, ICAM-1 и MCP-1 [47]. Таким образом, степень повышения концентрации данного цитокина может быть ассоциирована с выраженностью васкулопатии радужной оболочки и хронического нарушения гематоофтальмического барьера, что особенно характерно для ПЭ-глаукомы [48]. Также IL-6 стимулирует образование ЭЦМ в трабекулярной сети посредством влияния на выработку фиброгенного ростового фактора TGF-β1. IL-6 оказывает прямое действие на активность и экспрессию эндотелиальной нитрит-оксид-синтетазы (eNOS), а также повышает содержание супероксида, который инактивирует NO, снижая его биодоступность. Следствием этого является усиление оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [49]. Экспрессия IL-6 повышается под действием IL-1α/β, TNF-α, ЭЛ-1, INF-γ, PDGF (фактора роста, продуцируемого тромбоцитами), TGF-β1, а также в условиях гипоксии. Повышенные уровни IL-7 могут быть объяснены его способностью противодействовать активности TGFβ1-сигнального пути [50]. С другой стороны, увеличение концентрации IL-10 может опосредовать развитие фиброзных процессов посредством противовоспалительного действия через подавление выделения TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, MIP1α и MIP2α моноцитами и макрофагами, повышения активности тканевых ингибиторов матриксных протеиназ и снижения активности матриксных металлопротеиназ [51]. Полученные А. Micega et al. (2016) данные по ряду медиаторных молекул согласуются с результатами других исследований, в которых оценивался уровень цитокинов в различных биологических средах при глаукоме, и могут

свидетельствовать о неэффективности локальных воспалительных реакций и генерализованной (системной) активации иммунной системы, что характерно для интенсивных или длительных воспалительных процессов.

ПЭ-глаукома характеризуется повышенными уровнями TGF-β1, IL-6, а также CTGF (фактора роста соединительной ткани), bFGF (основного фактора роста фибробластов), VEGFA в ВВ. Причем при ПЭ-глаукоме уровни TGF-β1, IL-8, IL-6 выше, чем при ПОУГ [35]. В то же время Y. Takai et al. (2012) не обнаружили повышения уровня VEGFA в ВВ пациентов с ПЭ-глаукомой по сравнению с пациентами группы контроля и ПОУГ [38]. При ПЭ-синдроме концентрация IL-6 в ВВ была выше, чем при ПЭ-глаукоме. Причем содержание данного цитокина в ВВ пациентов с ПЭ-глаукомой и в группе контроля статистически значимо не отличалось [52]. Активированная форма TGF-β2, экспрессирующаяся клетками трабекулярной сети, обнаруживается в повышенном количестве в ВВ больных ПОУГ [53], и концентрация данного фактора роста при ПОУГ больше, чем при ПЭ-глаукоме.

ПЭ-синдром является фактором риска развития ПЭ-глаукомы [54] и представляет собой ассоциированное с возрастом системное нарушение фибриллогенеза, которое возникает в результате повышенного образования и неправильной сборки компонентов эластиновых микрофибрилл, что приводит к отложению в различных тканях аномального фибриллярного материала [55]. Данный процесс регулируется посредством взаимодействия TGF-β1-сигнального пути, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, шаперонов и других факторов в условиях оксидативного стресса и затрагивает многие ткани и органы. При ПЭ-глаукоме отложение фибриллярного материала отмечается субэндотелиально на внутренней стенке шлеммова канала. При этом на ранних стадиях не отмечается резкого снижения количества клеток трабекулярной сети [56]. ПЭ-синдром выступает многофакторным процессом, в котором задействованы многие сигнальные пути, однако не ясно, какой из них является пусковым.

Таким образом, ВВ содержит широкий спектр цитокинов, хемокинов, факторов роста и других белковых молекул, которые участвуют в регуляции различных процессов, происходящих в структурах глаза. Данные медиаторы продуцируются как клетками трабекулярной сети и шлеммова канала, так и глиальными клетками сетчатки, эпителиальными клетками цилиарного тела, эндотелиальными клетками, макрофагами и другими клетками иммунной системы [57]. Уровень этих биомолекул ассоциирован с выраженностью изменений различных тканей глазного яблока. При глаукоме состав ВВ отражает происходящие процессы активации апоптоза, повреждения митохондрий, нарушения межклеточных контактов, снижения антиоксидантной защиты, активации иммунной системы и воспаления [58]. Кроме того, на состав ВВ оказывают влияние длительность, количество и характер применяемых лекарственных препаратов для лечения глаукомы, уровень ВГД [59], а также наличие в анамнезе внутриглазных хирургических вмешательств (показано повышение уровня MCP-1 и IL-8) [60]. Мы не нашли работ, в которых исследовался состав супернатанта трабекулярной ткани при ПЭ-глаукоме. В связи с этим определение уровня цитокинов в культуре клеток трабекулярной сети и ВВ, взятых от одного и того же пациента, имеет особый интерес, так как полученные данные позволяют более полно охарактеризовать происходящие в трабе-

Таблица. Цитокины, обнаруженные в различных биологических средах при глаукоме (по данным литературы)

	Контроль (катаракта)			Первичная открытоугольная глаукома			Псевдоэкзофиальная глаукома		
	Водянистая влага [14, 34, 35–39]	Слез [41–45]	Сыворотка крови [31, 32, 37]	Водянистая влага [35–40]	Слез [40–45]	Сыворотка крови [30, 32]	Водянистая влага [33–35, 38]	Слез [44]	Сыворотка крови [31, 33]
Провоспалительные цитокины	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-16, IL-17, IL-23, TNF-α, IFN-γ	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-γ	TNF-α, IL-2, IL-6, IL-17	IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, IL-23, TNF-α, IFN-γ	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12(p70), IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-γ	TNF-α, IL-1β	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-16, TNF-α	TNF-α	TNF-α
Противовоспалительные цитокины	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	IL-10, IL-13, TGF-β1	TGF-β1	IL-10, TGF-β1	TGF-β1	TGF-β1
Хемокины	IL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	IL-8, CCL2, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10	Н/д	IL-8, CCL2, CCL3, CXCL9, CXCL10	Н/д	IL-8
Ростовые факторы	VEGF, GM-CSF, bFGF, bFGF, CTGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF	VEGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF, bFGF, CTGF	VEGF, GM-CSF, G-CSF, bFGF, PDGF	VEGF	GM-CSF, EGF, IGF, VEGF, PDGF, bFGF, CTGF	Н/д	EGF, PDGF, IGF
Другие цитокины	IL-5, IL-7, IL-9	IL-5, IL-7, IL-9	IL-7	IL-7, IL-9	IL-5, IL-7, IL-9	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д

Примечание. Н/д – нет данных.

кулярном аппарате процессы и будут способствовать уточнению механизмов межклеточных взаимодействий при ПЭ-глаукоме.

Заключение

Суммируя описанные в литературе и представленные в табл. 1 данные, необходимо отметить, что спектр оцениваемых белковых молекул, методы, используемые в исследованиях, размер и состав выборок по нозологическим формам отличаются своей вариабельностью. Это относится и к результатам работ, которые часто носят противоречивый характер. Необходимо отметить, что корректное сравнение концентраций цитокинов, полученных в разных работах, затруднено в силу существенного влияния описанных выше факторов. Кроме того, определение уровня цитокинов в сыворотке крови, слезной жидкости не может точно и полностью отражать внутриглазной статус, так как биологически активные молекулы могут секретироваться клетками различных тканей. По этой же причине по изменению уровня медиаторов в ВВ нельзя точно охарактеризовать процессы, происходящие в области трабекулярного аппарата. До настоящего времени, несмотря на достаточно большое количество исследований, нет четкого

представления о характере, механизмах межклеточных взаимодействий и их роли в происходящих структурных, биохимических и функциональных изменениях в трабекулярном аппарате, зрительном нерве и сетчатке при глаукоме. Понимание роли этих изменений в патогенезе данного заболевания позволит выявить прогностические биомаркеры и разработать новые терапевтические подходы в лечении глаукомы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.В. Рахманов, Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Ю.С. Астахов, С.Ю. Астахов — концепция и дизайн обзорной работы; В.В. Рахманов — сбор и обработка материала, подготовка рукописи статьи; Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Ю.С. Астахов, С.Ю. Астахов — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

614

ЛИТЕРАТУРА

- Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254–4261. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0299>
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:907–919. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S77570>
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):48–56. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.121.1.48>
- Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):648–655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.02.007>
- Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, et al. Aqueous outflow — A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:108–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.004>
- Yin Y, Cui Q, Li Y, et al. Macrophage-derived factors stimulate optic nerve regeneration. *J Neurosci.* 2003;23(6):2284–2293. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-06-02284.2003>
- Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res.* 2017;158:112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.009>
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428–435. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Fossel M, Ann NY. Cell senescence in human aging and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;959:14–23. doi: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb02078.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02078.x)
- Tchkonina T, Zhu Y, van Deursen J, Campisi J, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2013;123(3):966–972. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI64098>
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl1):S4–S9. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol.* 2015;98(5):713–725. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0615-239R>
- Zheng Y, Rao YQ, Li JK, et al. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):196–200. doi: <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.02.03>
- Соколов Д.И., Сельков С.А. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода // *Иммунология.* — 2014. — Т. 35. — № 2. — С. 113–117. [Sokolov DI, Sel'kov SA. Decidual macrophages: the role in immunologic dialogue of mother and the fetus. *Immunologiya.* 2014;35(2):113–117. (In Russ.)]
- Johnson DH, Richardson TM, Epstein DL. Trabecular meshwork recovery after phagocytic challenge. *Curr Eye Res.* 1989;8(11):1121–1130. doi: [10.3109/02713688909000037](https://doi.org/10.3109/02713688909000037)
- Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(12):1769–1778. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080240109042>
- Flugel C, Kinne RW, Streilein JW, Lutjen-Drecoll E. Distinctive distribution of HLA class II presenting and bone marrow derived cells in the anterior segment of human eyes. *Curr Eye Res.* 1992;11(2):1173–1183. doi: [10.3109/02713689208999542](https://doi.org/10.3109/02713689208999542)
- Alvarado JA, Katz LJ, Trivedi S, Shifera AS. Monocyte modulation of aqueous outflow and recruitment to the trabecular meshwork following selective laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):731–737. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.2010.85>
- Shifera AS, Trivedi S, Chau P, et al. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res.* 2010;91(1):42–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.04.001>
- Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune

- system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24(5):331–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.008>
22. Lin F, Wang N, Zhang. The role of endothelial-mesenchymal transition in development and pathological process. *IUBMB Life.* 2012;64(9):717–723. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1059>
 23. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1074–1080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.06.001>
 24. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 2007;179(6):1311–1323. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.200704042>
 25. Rieder F, Kessler SP, West GA, et al. Inflammation-induced endothelial-to-mesenchymal transition: a novel mechanism of intestinal fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(5):2660–2673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.07.042>
 26. Yu H, Huang X, Ma Y, et al. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci.* 2013;9(9):966–979. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.6996>
 27. Vohra R, Tsai JC, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(4):311–320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.010>
 28. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Trabecular meshwork cellularity in primary open-angle glaucoma and nonglaucomatous normals. *Ophthalmology.* 1984;91(6):564–579. doi: [10.1016/s0161-6420\(84\)34248-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(84)34248-8)
 29. Wax MB, Tezel G, Yang J, et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J Neurosci.* 2008;28(46):12085–12096. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3200-08.2008>
 30. Kondkar AA, Sultan T, Almobarak FA, et al. Association of increased levels of plasma tumor necrosis factor alpha with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:701–706. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S162999>
 31. Kondkar AA, Azad TA, Almobarak FA, et al. Elevated levels of plasma tumor necrosis factor alpha in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:153–159. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S155168>
 32. Kuchtey J, Kunkel J, Burgess LG, et al. Elevated transforming growth factor beta1 in plasma of primary open-angle glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):5291–5297. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14578>
 33. Sarenac Vulovic T, Pavlovic S, Lutovac M, et al. Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of pseudoexfoliation production. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(12):935–940. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000214>
 34. Garweg JG, Zandi S, Pfister IB, et al. Comparison of cytokine profiles in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182571. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182571>
 35. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):241–247. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8434>
 36. Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis.* 2012;18:431–438.
 37. Ten Berge JC, Fazil Z, van den Born I, et al. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13899>
 38. Browne JG, Ho SL, Kane R, et al. Connective tissue growth factor is increased in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3660–3666. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5209>
 39. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., и др. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 257–265. [Chernykh VV, Konenkov VI, Ermakova OV, et al. Content of cytokines and growth factors in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):257–265. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-257-265>
 40. Csósz É, Deák E, Tóth N, et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. *FEBS Open Bio.* 2019;9(5):1020–1028. doi: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12637>
 41. Gupta D, Wen JC, Huebner JL, et al. Cytokine biomarkers in tear film for primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:411–416. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S125364>
 42. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved latanoprost. *Ocul Surf.* 2017;15(4):723–729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.004>
 43. Агарков Н.М., Чухраёв А.М., Яблокова Н.В. Диагностика и прогнозирование первичной открытоугольной глаукомы по уровню местных цитокинов // *Медицинская иммунология.* — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 1163–1168. [Agarkov NM, Chukhraev AM, Yablokova NV. Diagnosis and prediction of primary open-angle glaucoma by the level of local cytokine. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(6):1163–1168. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-6-1163-1168>
 44. Баранов В.И., Маркова Е.В. Определение маркеров сосудистой эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости при псевдоэксфолиативной глаукоме // *Медицинский вестник Башкортостана.* — 2018. — Т. 13. — № 1. — С. 58–61. [Baranov VI, Markova EV. Determination of vascular endothelial dysfunction markers in the tear fluid in pseudoexfoliation glaucoma. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;13(5):58–61. (In Russ.)].
 45. Еричев В.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., и др. Изменение некоторых иммунологических показателей слезной жидкости при избыточном рубцевании после антиглаукоматозных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Вестник офтальмологии.* — 2010. — Т. 126. — № 3. — С. 25–29. [Erichiev VP, Gankovskaia LV, Koval'chuk LV, et al. Changes in various immunological parameters of lacrimal fluid in excessive scarring after antiglaucoma surgery in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Ophthalmol.* 2010;126(3):25–29. (In Russ.)].
 46. Micera A, Quaranta L, Esposito G, et al. Differential protein expression profiles in glaucomatous trabecular meshwork: an evaluation study on a small primary open angle glaucoma population. *Adv Ther.* 2016;33(2):252–267. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0285-x>
 47. Ewers M, Mielke MM, Hampel H. Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.09.005>
 48. Kühle M, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res.* 1995;27(Suppl1):136–142. doi: <https://doi.org/10.1159/000267859>
 49. Didion SP. Cellular and oxidative mechanisms associated with interleukin-6 signaling in the vasculature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18122563>
 50. Zhang L, Keane MP, Zhu LX, et al. Interleukin-7 and transforming growth factor-beta play counter-regulatory roles in protein kinase C-delta-dependent control of fibroblast collagen synthesis in pulmonary fibrosis. *J Biol Chem.* 2004;279(27):28315–28319. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.C400115200>
 51. Clarke CJ, Hales A, Hunt A, Foxwell BM. IL-10-mediated suppression of TNF-alpha production is independent of its ability to inhibit NF kappa B activity. *Eur J Immunol.* 1998;28(5):1719–1726. doi:

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199805\)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199805)28:05<1719::AID-IMMU1719>3.0.CO;2-Q)
52. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, et al. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol.* 2010;176(6):2868–2879. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090914>
 53. Inoue-Mochita M, Inoue T, Kojima S, et al. Interleukin-6-mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor- β signaling in trabecular meshwork cells. *J Biol Chem.* 2018;293(28):10975–10984. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003298>
 54. Ritch R. Exfoliation syndrome—the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1994;3(2):176–177.
 55. Elhawry E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics.* 2012;6(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-7364-6-22>
 56. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1750–1764.
 57. Borrás T. Growth factors, oxidative damage, and inflammation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2018;27(Suppl1):S54–S60. doi: <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000904>
 58. Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course. *J Cell Physiol.* 2015;230(3):510–525. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24826>
 59. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, et al. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006;82(2):319–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.07.004>
 60. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudo-phakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(8):1389–1397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.04.028>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рахманов Вячеслав Владимирович, к.м.н. [*Vyacheslav V. Rakhmanov*, MD, PhD]; адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 [address: 6/8 L'va Tolstogo str., 197022, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru, SPIN-код: 3964-7662, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9503-1824>

Соколов Дмитрий Игоревич, д.б.н. [*Dmitriy I. Sokolov*, PhD in Biology]; e-mail: falcojugger@yandex.ru, SPIN-код: 3746-0000, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-2531>

Сельков Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор [*Sergey A. Selkov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: selkovsa@mail.ru, SPIN-код: 7665-0594, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-7529>

Астахов Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор [*Yury S. Astakhov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: astakhov73@mail.ru, SPIN-код: 7164-4749

Астахов Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор [*Sergey Yu. Astakhov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: astakhov73@mail.ru, SPIN-код: 7732-1150

В.В. Ростовская¹, Н.А. Хватынец²,
Г.И. Кузовлева², К.М. Матюшина²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Детская клиническая городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

Балльная система оценки нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом

Обоснование. Возрастная анатомо-физиологическая незрелость почки и ее структур, свойственная детям первых трех лет жизни, является одной из главных причин погрешностей в объективной дифференциации обструктивной и необструктивной дисфункции верхних мочевых путей. Поэтому закономерен поиск новых подходов к функциональной оценке уродинамики верхних мочевых путей при обструктивных уропатиях. **Цель исследования** — на основе неинвазивного метода диуретической пиелографии определить особенности нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей грудного и раннего возраста с врожденным гидронефрозом. **Методы.** Изучены результаты (ДУПГ) 55 пациентов в возрасте 3–36 мес с односторонним гидронефрозом I–III степеней, разделенных по группам в соответствии с вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей (обструктивный, обструктивно-гипертензионный и дезадаптивный), установленными по параметрам ДУПГ (транзиторный коэффициент пиелоретерального сегмента ($K_{\text{рис}}$), коэффициенты постфуросемидовой адаптации (K_a) и эффективности опорожнения (K_o) лоханки). Полученные данные сопоставлены с заключениями морфометрических исследований лоханки и пиелоретерального сегмента (ПУС) оперированных 20 детей. **Результаты.** Обструктивно-гипертензионный вариант уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) диагностирован у 18 пациентов, обструктивный — у 20, дезадапционный — у 17. Выраженность дисфункции лоханки (по K_a и K_o) в большинстве случаев не соответствовала степени обструкции ПУС ($K_{\text{рис}}$). Меж- и внутригрупповая вариабельность в значениях коэффициентов ДУПГ подтверждена результатами морфометрических исследований ПУС и лоханки. Выявлено соответствие структурных изменений лоханки/ПУС их параметрам по ДУПГ. На основе полученных результатов разработан уродинамический показатель количественной оценки функциональной недостаточности верхних мочевых путей, основанный на балльной градации каждого коэффициента ДУПГ (от 0 до 4 баллов) в соответствии с его отклонением от референсных значений. Итоговый показатель выражается суммой баллов (СБ) по каждому коэффициенту (K_a , K_o , $K_{\text{рис}}$). При СБ менее 3 — легкая, 4–6 — умеренная, 7–9 — выраженная и 10–12 — тяжелая степень нарушения уродинамики. Степень нарушения уродинамики у 88% детей ($n = 15$) с дезадапционным вариантом ДУПГ соответствовала легкой, у 75% пациентов ($n = 14$) с обструктивно-гипертензионным вариантом — выраженной (50%) и тяжелой (25%). У 65% больных ($n = 13$) с обструктивным вариантом преобладала умеренная степень дисфункции верхних мочевых путей. **Заключение.** У детей первых трех лет жизни с гидронефротической трансформацией нарушения уродинамики верхних мочевых путей характеризуются выраженной гетерогенностью дисфункциональных расстройств лоханки, во многом определяющихся не выраженностью обструкции ПУС мочеточника, а первичной структурной организацией ее стенки. Тяжесть нарушения уродинамики может быть определена по комплексной балльной оценке трех составляющих коэффициентов ДУПГ, которая в целом характеризует общий уровень функциональных возможностей ВМП по характеру адаптационных реакций лоханки и ПУС на введение диуретика.

Ключевые слова: врожденный гидронефроз, обструкция пиелоретерального сегмента, уродинамика, диуретическая пиелэзография, балльная система оценки, дети

Для цитирования: Ростовская В.В., Хватынец Н.А., Кузовлева Г.И., Матюшина К.М. Балльная система оценки нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей первых трех лет жизни с врожденным гидронефрозом. Вестник РАМН. 2020;75(6):617–630. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1136>

Обоснование

Врожденный гидронефроз характеризуется нарушением оттока мочи из почечной лоханки в мочеточник с последующим расширением чашечно-лоханочной системы и потенциальным повреждением паренхимы почки. Обструкция пиелоретерального сегмента (ОПУС) является наиболее частой причиной неонатального гидронефроза и развивается вследствие эмбриональных нарушений формирования тканевых структур ПУС [1].

Гидронефроз может быть связан и с преходящей дисфункцией почечной лоханки/мочеточника вследствие задержки и гетерохронности созревания их тканей, незрелости вегетативного обеспечения [2] или с первичной аномалией гладких миоцитов лоханки

при хорошей проходимости ПУС, что в обоих случаях приводит к дискоординации перистальтики и нарушению опорожнения полостной системы почки [3, 4]. Большинство случаев функционального гидронефроза не требуют лечения, он спонтанно разрешается в течение первых лет жизни [5, 6].

Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов и диагностических критериев данной патологии, вопрос дифференциации необструктивного гидронефроза и истинной обструкции ПУС по-прежнему остается актуальным [7].

В настоящее время для верификации генеза расстройства мочевого выведения (обструктивный, необструктивный) у детей и взрослых используется несколько функциональ-

ных методов с/без проведения пробы с фуросемидом: динамическая ренография [8] и пиелоэхография [9], диуретическая экскреторная урография [10], функциональная магнитно-резонансная томография [11].

Эндоскопические методы исследования функционального состояния лоханки и ПУС при гидронефрозе, такие как перфузионный тест Whitaker [12] и пиеломанометрия с перфузионной профилометрией прилоханочного отдела мочеточника [13], представляющие объективные данные об эндолюминальном давлении в лоханке/мочеточнике и их сократительной активности, не относятся к широко рекомендуемым из-за инвазивности процедур.

Диуретическая ренография считается лучшим методом диагностики ОПУС. Однако технологии изотопной визуализации недоступны для многих клиник. В таких случаях диуретическая пиелоэхография является основным методом в оценке обструкции мочевых путей. Этот неинвазивный диагностический тест (в сравнении с диуретической ренографией и урографией) имеет чувствительность 93,3% и специфичность 94,8% в дифференциации обструктивного гидронефроза от необструктивного [14].

Протоколы проведения и подходы к анализу результатов диуретической пиелоэхографии (ДУПГ) широко варьируют в разных клиниках. Для выявления функционально значимой обструкции ПУС используются различные количественные параметры постфуросемидового расширения почечной лоханки (в абсолютном или относительном выражении) и временные интервалы возвращения ее размеров к исходным после форсированного диуреза: линейные размеры лоханки (длина, ширина) в продольном [15–17] или поперечном (максимальный переднезадний диаметр лоханки) скане [9], площадь ло-

ханки при поперечном [18] или продольном [19] сканировании почки, объем лоханки [20].

Для повышения точности диагностической информации этого метода у детей с гидронефрозом для интерпретации результатов ДУПГ применяются технологии компьютерного моделирования уродинамики, основанные на ключевых закономерностях гидродинамики (истечения жидкости) и вариабельности физиологических свойств лоханки и ПУС [19], на использовании объемных и прогнозируемых показателей, характеризующих не только фазу опорожнения, но и фазу наполнения лоханки, а также степень нарушения проходимости прилоханочного отдела мочеточника [21].

Тем не менее значительные трудности и дискуссию вызывает вопрос объективной оценки характера расстройств уродинамики и степени ее выраженности у детей раннего возраста, особенно младше двух лет [22].

Во-первых, как показывает практика, структурно-функциональная незрелость мочевой системы у младенцев может определить погрешности в оценке функции почечной паренхимы и уродинамики при гидронефрозе, привести к гипердиагностике ОПУС или дать ложные отрицательные результаты [20]. Во-вторых, результаты уродинамических исследований не всегда соответствуют степени гидронефротической трансформации (по данным лучевых методов визуализации) и выраженности ОПУС, определяемой интраоперационно [20, 23]. Данные факты обуславливают необходимость поиска новых способов оценки функционального состояния верхних мочевых путей при гидронефрозе, адаптированных к данному возрасту.

Все вышеизложенное определило **цель нашего исследования** — на основе неинвазивного метода диуретиче-

V.V. Rostovskaya¹, N.A. Khvatynets², G.I. Kuzovleva², K.M. Matyushina²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation

The Rating System of Urodynamics Upper Urinary Tract in Children under Three Years Old with Congenital Hydronephrosis

Background. One of the main reasons for the incorrect differentiation of obstructive and non-obstructive disorders of the upper urinary tract (UUT) is age-related morphofunctional immaturity of the kidney and its structures in children of the first three years of life. **Aims** — to investigate to determine the peculiarities of urodynamic disorders of the UUT in infants with congenital hydronephrosis using diuretic pyeloehography (DPG) method. **Methods.** There were studied DPG data of 55 patients aged 3–36 months with unilateral hydronephrosis of I–III grades SFU, which were divided into groups in accordance with the variant of violation of the urodynamics of the UUT (obstructive, obstructive-hypertensive and disadaptive). The variants established according to the parameters of the DPG (transient coefficient PУ (K_{pus}), the coefficients of postfurosemide adaptation (K_a) and the efficiency of emptying (K_o) pelvis). The obtained data are compared with the conclusions of morphometric studies of the operated 20 children with ureteropelvic junction obstruction (UPJO). **Results.** The obstructive-hypertensive variant was determined in 18 patients, obstructive — in 20, and disadaptive — in 17. The severity of pelvic dysfunction (according to K_a and K_o) did not correlated to the grade of UPJO (according to K_{pus}) in most cases. Intergroup and intragroup variability in the values of the DPG coefficients is confirmed by the results of PУ and pelvis morphometry. The correlation between histological modification in the pelvis and DPG parameters was revealed. Obtained data allowed to introduce a new indicator — urodynamic indicator of quantitative assessment of functional insufficiency of the UUT. And the score gradation of each DPG coefficient (from 0 to 4 points) in accordance with deviation from the reference values was developed. The total indicator functional insufficiency is expressed by the sum of points (SP) for each coefficient (K_a , K_o , K_{pus}). When SP is less than 3 points — light, 4–6 — moderate, 7–9 — expressed and 10–12 — severe grade of violation of urodynamics. The severity of dysfunctions of the UUT in 88% of children ($n = 15$) with a disadaptive variant corresponded to light degree, in 75% of patients ($n = 14$) with an obstructive-hypertensive variant — expressed (50%) and severe (25%) grades. Moderate degree of dysfunction revealed in 65% of patients ($n = 13$) with an obstructive variant. **Conclusion.** The severity of urodynamic dysfunction of the UUT in this age group can be determined by the score gradation of the DPG parameters which reflects the functionality of the pelvis/PУ and the grade of their violation adaptive reactions in response to diuretic.

Key words: congenital hydronephrosis, urodynamics, diuretic echography, infants, early childhood

For citation: Rostovskaya VV, Khvatynets NA, Kuzovleva GI, Matyushina KM. The Rating System of Urodynamics Upper Urinary Tract in Children under Three Years Old with Congenital Hydronephrosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):617–630. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1136>

ской пиелографии определить особенности нарушений уродинамики верхних мочевых путей у детей грудного и раннего возраста с врожденным гидронефрозом.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, ретроспективное, когортное исследование с участием пациентов с верифицированным врожденным гидронефрозом.

Критерии соответствия

В исследовании вошла медицинская документация пациентов, содержащая протокол ультразвукового исследования с проведением фуросемидового теста (диуретическая пиелозография).

Критерии включения. Дети в возрасте от 3 до 36 мес с односторонним врожденным гидронефрозом I–III степеней по ультразвуковой классификации Общества фетальной урологии (Society of Fetal Urology, SFU), прошедших обследование в отделении урологии ДКГБ № 9 в период с 2015 по 2020 г.

Критерии исключения. Для исключения ложноположительных результатов диуретической пиелозографии в исследование не включались пациенты с тяжелой IV степенью гидронефроза (SFU), анатомо-функциональные характеристики которой (выраженная дилатация чашечно-лоханочной системы, снижение объема функционирующей паренхимы) могут быть причиной сниженного ответа почки на диуретик, а также дети с аномалиями развития контралатеральной почки и клинико-лабораторными проявлениями инфекции мочевой системы.

Условия проведения

Исследование проведено в урологическом отделении Детской клинической городской больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, являющейся клинической базой кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

По данным изученной медицинской документации, всем участникам исследования была выполнена диуретическая пиелозография с динамической эхолюбометрией лоханки на фоне форсированного диуреза, создаваемого пероральной водной нагрузкой (из расчета 10 мл/кг) и однократным внутримышечным введением фуросемида (из расчета 0,5 мг/кг, но не более 20 мг).

Исследование проводилось в стандартных условиях: для достижения оптимального постфуросемидного диуреза и предотвращения обезвоживания у младенцев и детей младшего возраста адекватная гидратация достигалась (в зависимости от возраста) приемом внутрь жидкости (молока, воды, сока) за 30 мин до исследования. Дренирование мочевого пузыря катетером не проводилось.

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования был расчет показателя суммарной оценки степени нарушения уродинамики

лоханки у детей данной возрастной группы, основанный на системе балльных оценок коэффициентов диуретической пиелозографии.

Дополнительные исходы исследования

Показатели ультразвукового теста с диуретиком проанализированы в сопоставлении с морфометрическими характеристиками биопатов лоханки и резецированных ПУС мочеточника (соединительнотканно-мышечный коэффициент (СМК), оптическая плотность структурных компонентов микропрепаратов), полученными во время операции у 20 пациентов исследуемой группы. Показанием к хирургическому лечению послужила обструкция ПУС. Интраоперационно причиной гидронефроза у 12 детей был стеноз прилоханочного отдела мочеточника, у 5 — аберрантные нижнеполярные сосуды, в остальных 3 случаях обструкция ПУС была связана с его фиксированным перегибом.

Методы регистрации исходов

Ультразвуковое исследование почек с диуретической пробой выполняли конвексным датчиком с частотой 5 МГц на аппарате Aloka SSD-5500SV фирмы Hitachi.

ДУПГ с компьютерной интерпретацией результатов обследования и построением графического изображения процесса динамики объемных изменений лоханки во времени проводилась по методике клиники (Бабанин И.Л., 2011)¹. В норме максимальное расширение лоханки происходит на 10-й мин после введения диуретика, возвращение к первоначальным размерам — в течение 20–30 мин. Согласно протоколу ДУПГ, ультразвуковая волюметрия лоханки выполнялась до введения диуретика и через каждые 5 мин после его введения до достижения максимального объема лоханки и на 10-й мин после начала ее опорожнения.

При проведении ДУПГ изучались следующие параметры: V_i — исходный объем лоханки; ΔV_{10} — объем прироста наполнения лоханки за 10 мин исследования; V_{\max} — максимальный объем лоханки после введения диуретика; ΔV_n — объем прироста наполнения лоханки (разница между V_{\max} и V_i); T_n — время достижения максимального объема лоханки; ΔV_{010} — объем лоханки на 10-й мин опорожнения.

На основе динамики объемных показателей лоханки в зависимости от ее исходного (V_i) и прогнозируемого (V_p) объемов автоматически рассчитываются коэффициенты эффективности опорожнения (K_o) и адаптации (K_a) лоханки к повышенному потоку мочи, транзитный коэффициент ПУС (K_{pus}). Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (K_o) рассчитывается как отношение объема опорожнения (V_{010}) к объему наполнения лоханки (ΔV). Коэффициент адаптации лоханки к повышенному потоку мочи (K_a), т.е. отношение объема наполнения лоханки (V_{n10}) к прогнозируемому объему (V_{pn}), определяет резервуарную функцию лоханки и является критерием оценки ее функционального состояния. Транзитный коэффициент ПУС (K_{pus}), т.е. отношение объема опорож-

¹ Патент на изобретение РФ RU 2423918. Бюл. № 20. Бабанин И.Л., Казанская И.В., Ростовская В.В. Способ диагностики нарушений уродинамики расширенной лоханки у детей с гидронефрозом. Оpubл. 20.07.2011. [Patent RU № 2423918 / 20.07.2011. Byul. № 20. Babanin IL, Kazanskaya IV, Rostovskaya VV. Method of diagnosing disorders of urodynamics extended pelvis in children with hydronephrosis. (In Russ.)] Available from: https://patents.s3.yandex.net/RU2423918C1_20110720.pdf

нения лоханки (V_{o10}) к прогнозируемому объему (V_{po}), определяет дренажную функцию ПУС и является критерием оценки его проходимости.

По расчетным численным значениям указанных коэффициентов выделяют три основных варианта уродинамики ВМП (обструктивно-гипертензионный, обструктивный и дезадаптационный) в ответ на диуретическую пробу [21].

Для проведения сравнительного анализа результатов ДУПГ у пациентов с разными вариантами строения чашечно-лоханочной системы при ультразвуковом исследовании почек до проведения фуросемидового теста определяли тип лоханки по ее отношению к почечному синусу (внутрипочечный, внепочечный, смешанный).

Этическая экспертиза

Использование методики диуретической пиелозографии, включенной в стандарт обследования пациентов с обструктивными уropатиями, одобрено Локальным этическим комитетом (выписка из протокола Экспертного совета по биомедицинской этике ГБУЗ Детская клиническая городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы № 19 от 18.01.2018).

620 Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения для количественных показателей проводилась по *w*-критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении значения показателей были представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение), при отсутствии нормального распределения — в виде *Me* (медианы) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Результаты для качественных признаков представлены как абсолютное количество в проценте от общего числа. Наличие взаимосвязей между исследуемыми параметрами определяли с помощью расчета рангового коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследование была включена медицинская документация 55 пациентов (20 девочек, 35 мальчиков) в возрасте от 3 до 36 мес с односторонним гидронефрозом I–III степеней по классификации SFU в модификации

Open [24]. В возрасте до 6 мес было 14 детей, 6–12 мес — 20, 12–24 мес — 12 и старше 2 лет — 9 больных. Первую степень (I) гидронефроза имели 15 детей, вторую (II) — 15 и третью (III) — 25 пациентов.

Основные результаты исследования

Количественная характеристика вариантов нарушения уродинамики ВМП, установленных методом диуретической пиелозографии (ДУПГ) у 55 пациентов грудного и раннего возраста с гидронефрозом (ГН), представлена в табл. 1.

Обструктивно-гипертензионный вариант (ОГВ) уродинамики ВМП (значения $K_a < 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) был установлен у 18 (32,7%) пациентов с I ($n = 1$), II ($n = 5$) и III ($n = 12$) степенями ГН и характеризовался снижением резервуарной способности лоханки по K_a (в среднем на 44%) и недостаточностью ее эвакуаторных возможностей (в среднем на 55%) при нарушении проходимости ПУС в среднем на 71% (рис. 1). Кривая наполнения–опорожнения лоханки имеет восходящий вид.

Обструктивный вариант (ОВ) уродинамики ВМП ($K_a > 1$, $K_o < 1$ и $K_{pus} < 1$) диагностирован у 20 (36,4%) детей с I ($n = 2$), II ($n = 8$) и III ($n = 10$) степенями ГН. В отличие от ОГВ, нарушения проходимости ПУС в среднем на 55% (см. табл. 1) определяли снижение эффективности опорожнения лоханки (в среднем на 70%) при отсутствии нарушений ее резервуарной способности (рис. 2).

Дезадаптационный вариант (ДАВ) уродинамики ВМП имели 17 (30,9%) пациентов с I ($n = 12$), II ($n = 2$) и III ($n = 3$) степенями ГН. Отличительными особенностями данного варианта являлись «парадоксальная» ответная реакция лоханки (выраженная дилатация) на введение диуретика ($K_a > 1$) и нарушение сократительной ее функции в среднем на 51% ($K_o < 1$) при отсутствии анатомической обструкции мочеточника ($K_{pus} > 1$) (рис. 3).

Разницу в средних значениях (% от нормы) величин функциональных коэффициентов ДУПГ при разных вариантах нарушения уродинамики ВМП наглядно демонстрирует рис. 4. Согласно диаграмме при отсутствии достоверных различий в средних значениях транзиторного коэффициента ПУС (K_{pus}) у пациентов с ОГВ и ОВ снижение эвакуаторной способности лоханки (K_e) при ОВ выражено в большей степени, чем у пациентов с ОГВ (70% против 55%, $p < 0,05$).

При сравнении объемных показателей лоханки до и после введения фуросемида при разных вариантах нарушения уродинамики (табл. 2) самый низкий прирост исходного объема лоханки (V_i) в среднем на 43,8% отмечен в группе детей с ОГВ, исходно имеющих больший V_i ($9,18 \pm 3,41$ мл), чем у пациентов с ОВ и ДАВ. В то время как у пациентов с ДАВ и значительно меньшим V_i ($1,87 \pm 0,85$ мл) прирост значений данного показателя

Таблица 1. Показатели диуретической пиелозографии у детей с разным вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей

Коэффициент ДУПГ	Нормативные значения коэффициентов	Варианты нарушения уродинамики ВМП		
		Обструктивно-гипертензионный ($n = 18$)	Обструктивный ($n = 20$)	Дезадаптационный ($n = 17$)
Коэффициент адаптации лоханки (K_a)	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,56 \pm 0,24$ (0,13–0,88)	1,18 (0,87–3,15)	2,85 (1,49–9,46)
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (K_o)	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,45 \pm 0,19$ (0,16–0,84)	$0,30 \pm 0,12$ (0,08–0,52)	0,49 (0,14–0,73)
Транзиторный коэффициент ПУС (K_{pus})	$1,00 \pm 0,31$ (0,93–1,07)	$0,31 \pm 0,14$ (0,08–0,56)	$0,45 \pm 0,17$ (0,25–0,83)	1,78 (0,93–6,56)

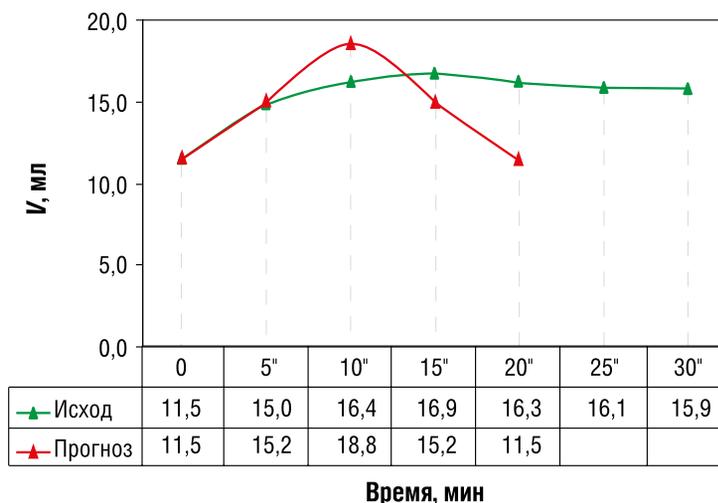


Рис. 1. Пример кривой наполнение–опорожнение лоханки при обструктивно-гипертензионном варианте уродинамики ($K_a = 0,68$; $K_o = 0,15$; $K_{pus} = 0,11$)

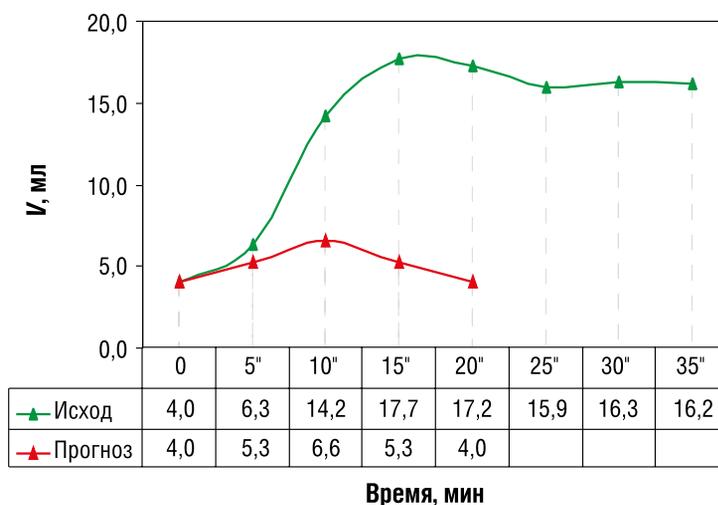


Рис. 2. Пример кривой наполнение–опорожнение лоханки при обструктивном варианте уродинамики ($K_a = 4,05$; $K_o = 0,13$; $K_{pus} = 0,72$)

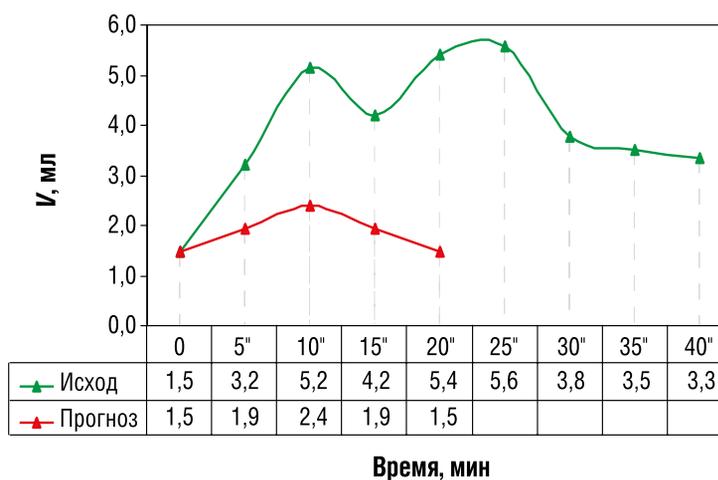


Рис. 3. Пример кривой наполнение–опорожнение лоханки при дезадапционном варианте уродинамики ($K_a = 8,35$; $K_o = 0,51$; $K_{pus} = 2,23$)

(ΔV_n) был более значительным и составлял в среднем 150%, а V_i увеличился в 2,5 раза. При ОВ по сравнению с ОГВ величина V_i на фоне форсированного диуреза изменяется в большей степени (в 1,7 раза), прирост ΔV_n — в среднем на 68,5%. Представленные в табл. 2 данные

сравнительного анализа динамики объемных показателей лоханки наглядно продемонстрированы на рис. 5.

Для изучения особенностей нарушения уродинамики у исследуемых пациентов с гидронефрозом, определения вклада лоханочного компонента в их патогенез был про-

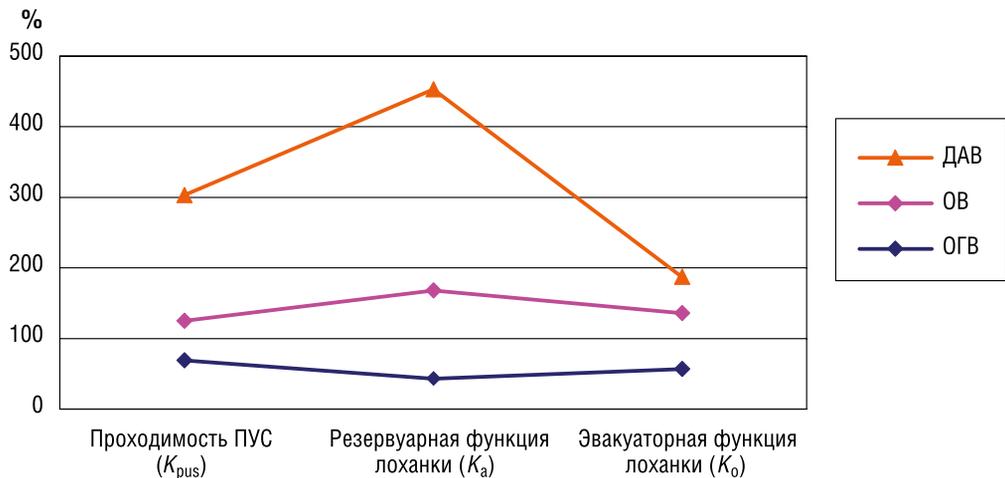


Рис. 4. Соотношение средних значений коэффициентов диуретической пиелэзографии при разных вариантах нарушения уродинамики верхних мочевых путей

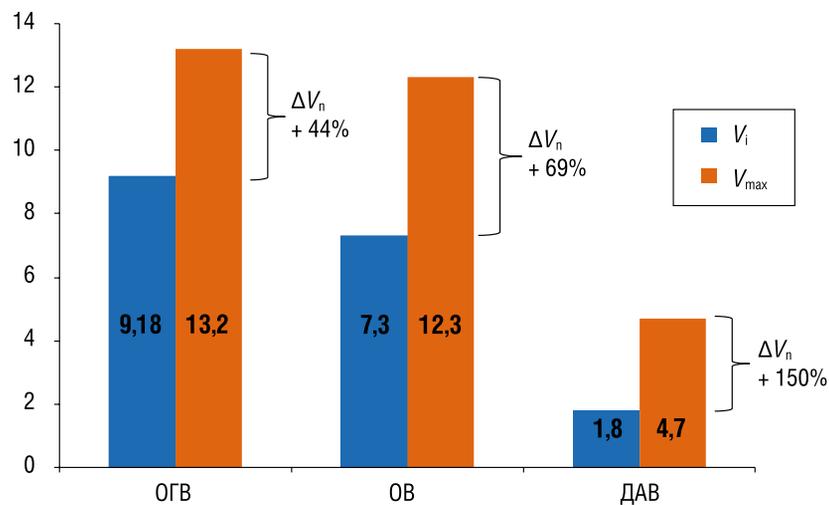


Рис. 5. Прирост исходного объема лоханки (ΔV_n) на фоне форсированного диуреза при разных вариантах нарушения уродинамики верхних мочевых путей

веден анализ взаимосвязей между объемными характеристиками лоханки и расчетными коэффициентами ДУПГ при каждом варианте уродинамики ВМП. Были обнаружены разные по силе связи между рассматриваемыми переменными (табл. 3). Пустые клетки в таблице означают, что коэффициент корреляции статистически незначим.

При ОГВ обнаружена положительная взаимосвязь постфуросемидового приращения объема лоханки ΔV_{n10} ($r = 0,56$) и ΔV_n ($r = 0,62$) и исходного ее объема V_i , а также отрицательная связь между K_a и ΔV_n лоханки ($r = -0,53$), что указывает на нарушение адаптации лоханки к диуретической нагрузке. Выявлены слабые корреляции между K_a и K_{pus} ($r = 0,43$), K_o и K_{pus} ($r = 0,40$), а также очень слабая между K_a и K_o ($r = -0,26$). Низкая податливость (растяжи-

мость) стенок лоханки возросшему объему мочи является главным фактором, влияющим на значение показателя K_o при этом варианте и приводит к повышению внутрипочечного давления.

В группе детей с ОВ показатели постфуросемидового приращения объема лоханки ΔV_{n10} ($r = -0,03$; $p = 0,890$) и ΔV_n ($r = -0,16$; $p = 0,221$) не были связаны с ее исходным объемом V_i . Отрицательные связи между V_i и K_a ($r = -0,74$), V_i и K_{pus} ($r = -0,90$) и положительные связи между ΔV_{n10} и K_a ($r = 0,66$), V_{nmax} и K_a ($r = 0,49$), а также слабая связь между значениями коэффициентов K_o и K_{pus} ($r = 0,22$) указывают на сохранность адаптационных возможностей лоханки к повышенному потоку мочи на фоне обструкции ПУС (K_{pus}/K_a $r = 0,46$), что позволяет под-

Таблица 2. Среднегрупповые объемные показатели лоханки до и после введения диуретика при разных вариантах нарушения уродинамики верхних мочевых путей

Показатель ДУПГ, мл	Вариант нарушения уродинамики ВМП		
	Обструктивно-гипертензионный	Обструктивный	Деадаптационный
V_i	9,18±3,41 (3,1–19,0)	7,31±2,21 (1,4–8,3)	1,87±0,85 (1,0–4,1)
V_{max}	13,2±0,25 (5,0–25,2)	12,32±1,88 (2,8–16,0)	4,70±2,90 (1,59–12,8)

Примечание. V_i , V_{max} — соответственно исходный и максимальный объемы лоханки.

Таблица 3. Матрица коэффициентов корреляции показателей диуретической пиелозографии при разных вариантах уродинамики верхних мочевых путей

Показатель		ΔV_{n10}	V_{nmax}	ΔV_n	ΔV_{o10}	K_o	K_a	K_{pus}
V_i	ОГВ	0,56	0,62		0,73	0,23	-0,48	-0,45
	ОВ		-0,13	-0,16	0,19	0,11	-0,74	-0,90
	ДАВ	0,85	0,93	0,93	0,49	-0,87	-0,23	-0,78
ΔV_{n10}	ОГВ		0,75	-0,49	0,67		0,39	-0,08
	ОВ		0,76		-0,67	-0,73	0,66	-0,34
	ДАВ		0,97	0,75	0,86	-0,71	0,23	-0,43
V_{nmax}	ОГВ			0,21	0,75	-0,14		
	ОВ			0,66	-0,33	-0,95	0,49	-0,18
	ДАВ			0,89	0,77	-0,86	0,14	-0,51
ΔV_n	ОГВ					-0,18	-0,53	0,11
	ОВ				0,27	-0,61		0,12
	ДАВ				0,47	-0,99	-0,66	-0,58
ΔV_{o10}	ОГВ					0,53	-0,14	0,21
	ОВ					0,52	-0,65	0,13
	ДАВ					-0,48	0,69	-0,09
K_o	ОГВ						-0,26	0,40
	ОВ						-0,48	0,22
	ДАВ							0,47
K_a	ОГВ							0,43
	ОВ							0,46
	ДАВ							0,78

Примечание. V_i — исходный объем лоханки; ΔV_{n10} — объем (прироста) наполнения лоханки за 10 мин исследования; V_{nmax} — максимальный объем лоханки после введения диуретика; ΔV_n — объем (прироста) наполнения лоханки (разница между V_{nmax} и V_i); T_n — время достижения максимального объема лоханки; ΔV_{o10} — объем лоханки на 10-й мин опорожнения. ОГВ — обструктивно-гипертензионный, ОВ — обструктивный, ДАВ — дезадапционный варианты уродинамики ВМП.

держивать низкий уровень внутрилоханочного давления. Между анализируемыми коэффициентам K_a и K_o есть обратная функциональная зависимость ($r = -0,48$).

Наиболее сильные взаимосвязи показателей ДУПГ получены у пациентов с ДАВ. Положительные корреляции V_i с ΔV_{n10} ($r = 0,85$), с V_{nmax} ($r = 0,93$) и с ΔV_n ($r = 0,93$), сильные отрицательные связи между K_o и V_i ($r = -0,87$), K_o и ΔV_n ($r = -0,99$), а также слабая связь V_i и K_a ($r = -0,23$) свидетельствуют о повышенной податливости стенок лоханки (снижении миогенного тонуса) и пониженной их сократительной способности при анатомической проходимости ПУС. Прямые связи между значениями K_{pus} и K_a ($r = 0,78$), K_{pus} и K_o ($r = 0,47$) подтверждают значимость изменений резервуарной и сократительной функций лоханки при данном варианте нарушения уродинамики. При этом мы не получили достоверных данных о связи K_o и K_a ($r = -0,04$; $p = 0,783$). В этих случаях дисфункция мочевыведения объяснялась снижением мышечного тонуса стенки лоханки.

Полученные результаты корреляционного анализа не только подтверждают значимость обструктивного фактора (ОПУС) в развитии нарушений уродинамики, но и подчеркивают значение функционального состояния самой лоханки.

Изучена взаимосвязь между результатами ДУПГ и анатомическим вариантом строения лоханки по отношению к почечному синусу (внутрипочечный, внепочечный, смешанный). Установлено, что для пациентов с ОГВ было наиболее характерно внутрипочечное расположение лоханки ($n = 11$; 61%). Дети с ДАВ имели смешанный ($n = 9$; 53%) или внепочечный ($n = 8$; 47%) типы лоханки. ОВ наблюдался чаще ($n = 12$; 60%) при внепочечном расположении лоханки, в остальных 40% ($n = 8$) — смешанный тип.

Анализ данных ДУПГ в зависимости от степени ГН (SFU) показал, что при одной и той же степени гидронефроза могут иметь место разные варианты нарушения уродинамики ВМП (рис. 6). Частота выявления ОГВ возрастала с повышением степени SFU гидронефроза. ОВ уродинамики встречался практически в одинаковом количестве случаев среди пациентов со II и III степенями ГН. ДАВ преимущественно наблюдался у детей (70,5%) с изолированной пиелозктазией (I степень SFU). При сравнении результатов диуретического теста между пациентами разного возраста не было отмечено достоверных различий ($p > 0,05$).

В связи с тем что среднегрупповые значения коэффициентов ДУПГ (см. табл. 3) дают только обобщенное представление о типичных межгрупповых различиях в це-

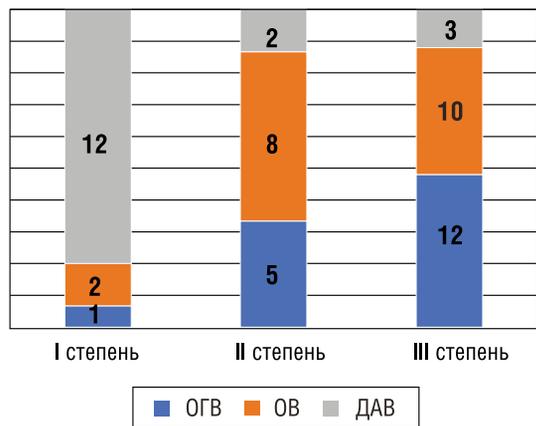


Рис. 6. Соотношение вариантов нарушений уродинамики диуретической пиелэзографии при разных степенях гидронефроза

лом и не отражают индивидуальные характеристики уродинамики при том или ином варианте ДУПГ, нами был проведен повторный анализ после градации отклонений фактических значений каждого коэффициента от должных величин (0,93 и выше) на четыре степени.

Первую степень (1) нарушения проходимости пиелоретерального сегмента (K_{pus}), нарушения адаптации лоханки (K_a) и ее эвакуаторной функции (K_o) характеризовали значения коэффициентов в диапазоне 0,92–0,75; вторую (2) степень — 0,74–0,50; третью (3) степень — 0,49–0,25 и четвертую (4) степень — ниже 0,25. Результаты градации степени отклонений коэффициентов при каждом варианте нарушения уродинамики ВМП представлены в табл. 4.

Анализ внутригрупповой доверительной окрестности коэффициентов (K_a , K_o и K_{pus}) по степени показал, во-первых, наличие в пределах каждого варианта ДУПГ разных сочетаний коэффициентов по степени их откло-

Таблица 4. Внутригрупповая вариация значений коэффициентов диуретической пиелэзографии по степени их отклонения от должностоящей нормы среди пациентов с одинаковым вариантом нарушения уродинамики верхних мочевых путей по диуретической пиелэзографии

Коэффициент ДУПГ и градация по степени дефицита функции лоханки и ПУС	Варианты нарушения уродинамики ВМП			Всего (n)
	Обструктивно-гипертензионный (n = 18)	Обструктивный (n = 20)	Деадаптационный (n = 17)	
Транзитный коэффициент ПУС (K_{pus})	0	—	—	1,78 0,93–6,56 (n = 17)
	1	0,75 (n = 1)	0,85 ± 0,05 (n = 3)	—
	2	0,53 ± 0,03 0,50–0,56 (n = 3)	0,63 ± 0,05 0,55–0,68 (n = 5)	—
	3	0,31 ± 0,09 0,26–0,49 (n = 7)	0,34 ± 0,05 0,25–0,46 (n = 12)	—
	4	0,18 ± 0,06 0,14–0,23 (n = 7)	—	—
Коэффициент адаптации лоханки (K_a)	0	—	—	1,18 0,96–3,15 (n = 20)
	1	0,81 ± 0,05 0,76–0,88 (n = 6)	—	—
	2	0,66 ± 0,03 0,62–0,69 (n = 5)	—	—
	3	0,39 ± 0,09 0,26–0,46 (n = 4)	—	—
	4	0,18 ± 0,05 0,13–0,22 (n = 3)	—	—
Коэффициент эффективности опорожнения лоханки (K_o)	0	—	—	—
	1	0,81 ± 0,03 (n = 3)	0,82 (n = 1)	—
	2	0,56 ± 0,07 0,50–0,55 (n = 4)	0,52 (n = 1)	0,67 ± 0,06 0,57–0,73 (n = 8)
	3	0,37 ± 0,07 0,29–0,49 (n = 9)	0,33 ± 0,08 0,26–0,48 (n = 13)	0,42 ± 0,06 0,33–0,49 (n = 7)
	4	0,16–0,22 (n = 2)	0,17 ± 0,06 0,08–0,24 (n = 5)	0,14–0,19 (n = 2)

Примечание. Степени: 0 — 0,93 и выше; 1 — 0,92–0,75; 2 — 0,74–0,50; 3 — 0,49–0,25; 4 — ниже 0,25.

нения от нормы, что определяет индивидуальные различия в функциональной способности системы «лоханка–ПУС». Во-вторых, отмеченное межгрупповое сходство степени отклонений оценочных коэффициентов (K_a , K_o) при ОГВ и ОВ свидетельствует о том, что при одной и той же степени нарушения дренажной функции ПУС (по K_{pus}) выраженность дисфункции лоханки может быть различной и не соответствовать основной характеристике гидронефроза — степени обструкции ПУС.

Меж- и внутригрупповая вариабельность значений коэффициентов ДУПГ находит четкое отражение в результатах морфологических исследований (гистологии, морфометрии, фотоколориметрии) тканей биоптатов стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника, проведенных у 20 пациентов, оперированных по поводу гидронефроза II–IV степеней SFU. В возрасте до 6 мес было 4 детей, от 6 до 12 мес — 5, от 12 до 24 мес — 6 и старше 2 лет — 5 больных.

Подробный анализ результатов морфометрического изучения тканевых структур лоханки в норме и при гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста опубликован в журнале «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского (2019) [25].

Исследование возрастной функциональной морфологии лоханки показало, что при врожденном гидронефрозе гистоархитектоника стенки лоханки уже изменена при рождении и характеризуется гетерогенностью изменений гладких миоцитов (по степени дифференцировки и структурным параметрам) с ослаблением межклеточных контактов повышенным синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

С возрастом отмечается однонаправленный вектор морфофункциональных патологических сдвигов (аномального ремоделирования стенки лоханки): усиление дегенеративно-дистрофических изменений миоцитов, увеличение перимускулярного фиброза и повышение количества соединительной ткани в подслизистой основе. За счет увеличения содержания фиброзной ткани значения соединительнотканно-мышечного коэффициента (СМК) превышают нормативные ($1,09 \pm 0,03$) и составляют в среднем $1,21 \pm 0,03$. О возрастании фиброзирующих процессов в лоханке при ОПУС свидетельствуют и показатели фотоколориметрии: снижение оптической плотности тканей при повышении значений красной составляющей цвета (гистохимический показатель фибрино-склеротических изменений в ткани). Коэффициент корреляции СМК с возрастом составил 0,44 ($p = 0,01$).

В результате проведенного сравнительного морфологического анализа биоптатов лоханки у детей с разным вариантом ДУПГ были определены следующие отличительные признаки:

1) у пациентов с ОГВ на фоне очагово-диффузного фиброза всех оболочек выявлялись морфологические признаки компенсаторно-приспособительных процессов (неравномерная гипертрофия малоизмененных миоцитов и отдельных гладкомышечных волокон);

2) для ОВ было характерно сочетание гипотрофии/атрофии миоцитов и умеренного диффузного склероза;

3) при ДАВ отмечалось наличие большого числа мелких, малодифференцированных миоцитов, окруженных рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, неоднородной по степени зрелости.

Морфометрические изменения в лоханке (фиброз по СМК) соответствовали ее функциональным параметрам (K_a , K_o) по данным ДУПГ, выполненной до пиелопластики ($r = 0,88$; $p < 0,05$ и $r = 0,79$; $p < 0,05$ соот-

ветственно). Более высокие значения СМК отмечены преимущественно среди детей с ОВ и ОГВ уродинамики ДУПГ, соответственно $1,24 \pm 0,03$ и $1,21 \pm 0,03$ (при норме $1,09 \pm 0,03$). У больных с ДАВ, отличающегося «парадоксальной» дилатацией лоханки в полиурическую фазу, значения СМК ($1,18 \pm 0,02$) незначительно отличались от возрастной нормы, и, как правило, лечение их сопровождалось более поздними сроками восстановления мочевого выведения.

На основании полученных результатов морфометрических исследований и учитывая внутригрупповые различия в значениях коэффициентов (каждый из которых в числовом выражении характеризует отдельные стороны функциональных возможностей лоханки/ПУС и показывает степень их нарушения) при каждом варианте ДУПГ, для совокупной оценки тяжести расстройств уродинамики ВМП был введен единый показатель, количественно определяющий общую функциональную недостаточность ВМП при гидронефрозе (ФН ВМП).

Каждый из коэффициентов (K_{pus} (A), K_a (B), K_o (C)) оценивался в зависимости от степени (d) отклонения их значений от нормы (0,93 и выше) по баллам от 0 до 4, которые суммируются ($Ad + Bd + Cd$) для получения общей бальной оценки степени функциональной недостаточности ВМП: чем больше сумма баллов (СБ), тем тяжелее нарушения уродинамики.

В соответствии с итоговым показателем (в диапазоне 0–12 баллов) были определены четыре степени ФН ВМП: при общей сумме СБ от 1 до 3 баллов — I (незначительная) степень, от 4 до 6 — II (умеренная) степень, от 7 до 9 — III (выраженная) степень и при СБ от 10 до 12 баллов — IV (тяжелая) степень.

Приведем пример расчета итогового значения показателя общей оценки тяжести дисфункции верхних мочевых путей:

K_{pus} (A) = 0,82 — I степень отклонения от нормы (1 балл);

K_a (B) = 0,70 — II степень отклонения от нормы (2 балла);

K_o (C) = 0,65 — II степень отклонения от нормы (2 балла);

$A_1 + B_2 + C_2 = 5$, т.е. суммарный балл соответствует умеренной степени функциональной недостаточности ВМП.

Внутригрупповое распределение пациентов в зависимости от тяжести дисфункции ВМП (по СБ) представлено в табл. 5 и на рис. 7.

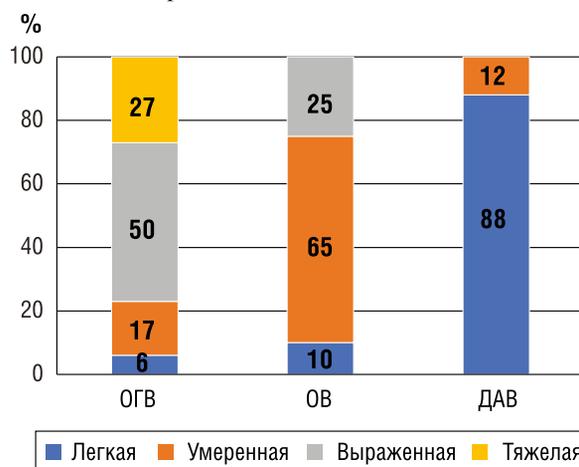


Рис. 7. Процентное соотношение пациентов с различной степенью тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей (по сумме баллов) при разных вариантах диуретической пиелопластики

Таблица 5. Степень тяжести нарушений уродинамики верхних мочевых путей при разных вариантах диуретической пиелозографии, оцененная по балльной системе

Степень функциональной недостаточности ВМП/баллы		Варианты нарушения уродинамики ВМП			Количество детей, абс. (%)	
		ОГВ	ОГ	ДАВ		
I (легкая)	1	–	–	–	–	18 (32,7)
	2	–	1	8	9	
	3	1	1	7	9	
II (умеренная)	4	–	2	2	4	18 (32,7)
	5	1	4	–	5	
	6	2	7	–	9	
III (выраженная)	7	3	2	–	5	14 (25,5)
	8	3	2	–	5	
	9	3	1	–	4	
IV (тяжелая)	10	4	–	–	4	5 (9,1)
	11	1	–	–	1	
	12	–	–	–	–	
Количество детей, абс. (%)		18 (32,7)	20 (36,4)	17 (30,9)	45 (100)	

626

При сравнительном анализе результатов балльной оценки функциональных возможностей системы «лоханка–мочеточник» при проведении диуретического теста (см. табл. 5, рис. 7) отмечено, что группа детей с ОГВ была более тяжелой по степени ФН ВМП: число больных с выраженной (III) степенью ($n = 9$; 50%) больше, чем при ОВ ($n = 5$; 25%), тогда как умеренная (II) степень нарушений достоверно чаще встречалась у пациентов с ОВ, чем с ОГВ (65 и 16,7% соответственно). У большинства детей с ДАВ ($n = 15$; 88,2%) нарушения функций ВМП соответствовали легкой (I) степени.

В обследованной группе детей преобладали незначительные (32,7%) и умеренные (32,7%) нарушения уродинамики, наиболее выраженные отмечались в 34,6% наблюдений, из них в 9% случаев с ОГВ — тяжелая степень дисфункции верхних мочевых путей (см. табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Установлена взаимосвязь степени тяжести нарушений уродинамики ВМП (по СБ) с морфометрическими характеристиками выраженности фиброза (СМК, плотность окрашивания мышечной ткани и подслизистой основы) лоханки и ПУС ($r = 0,88$; $p < 0,05$), что подтверждает достоверность предложенного нами нового уродинамического показателя (ФН ВМП) ДУПГ и определяет возможность его использования в диагностике функционального состояния ВМП у детей грудного и раннего возраста с гидронефрозом.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных/побочных эффектов не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Анализ данных диуретической пиелозографии у младенцев и детей раннего возраста с врожденным гидро-

нефрозом был проведен во взаимосвязи с параметрами морфометрии гистоструктур лоханки и ПУС. Сопоставление результатов ДУПГ в зависимости от гендерной принадлежности, степени гидронефроза и выраженности обструкции ПУС (по K_{pus}) показало отсутствие статистически значимых различий. Уродинамика ВМП в рассматриваемых возрастных группах характеризуется выраженной гетерогенностью дисфункциональных расстройств лоханки и ПУС, которая определяется степенью зрелости и структурных изменений их тканей и проявляется в разном характере адаптивных реакций на диуретическую нагрузку. Оптимизирована оценка результатов ДУПГ с учетом изменчивости структурной организации лоханки/ПУС при гидронефрозе — определено состояние уродинамики ВМП по итоговой сумме балльных оценок величины каждого коэффициента ДУПГ (K_a, K_o, K_{pus}).

Обсуждение основного результата исследования

Изучение вопросов, связанных с оценкой состояния уродинамики у детей до трех лет, занимает одно из ведущих мест в современной педиатрической урологии, что связано с особенностями постнатального течения антенатально выявленного гидронефроза (разрешение, стабильность, прогрессирование), во многом определяющимися незавершенностью структурной организации мочевой системы [2–5]. Расширение чашечно-лоханочной системы (степень гидронефроза по SFU) не является однозначным подтверждением обструкции прилоханочного отдела мочеточника и показанием к пиелопластике.

В настоящее время основным и наиболее функционально-ориентированным методом, рекомендуемым Европейской ассоциацией детских урологов (ESPU) для оценки состояния уродинамики при обструктивных уропатиях, является диуретическая нефросцинтиграфия. Однако этот диагностический тест позволяет выявить только сам факт наличия замедления оттока мочи из полостной системы почки по увеличению времени полувыведения ($T_{1/2}$ — более 20 мин) радиофармпрепарата

(РФП) и показывает неточность в диагностике обструкции ПУС у детей младшей возрастной группы [8].

Так, S.A. Koff et al. [20] при проведении во время диуретической ренографии ультразвукового измерения объема почечной лоханки показали, что среднее увеличение объема колебалось от 46% в обструктивных почках до 88% в необструктивных. Увеличение объема мочи вызывало разведение изотопа в почечной лоханке, что приводило к продлению периода полувыведения ($T_{1/2}$) РФП у 42% детей младше двух лет с гидронефрозом без обструкции ПУС. Авторы заключают, что у этих пациентов объемное расширение лоханки на фоне диуреза преувеличено из-за эластичности ее стенки, что часто приводит к ошибочному диагнозу ОПУС. При этом они не отметили различий в начальном объеме лоханки, степени увеличения или уменьшения ее объема, что позволило бы отличить необструктивные почки от обструктивных. Диагностическая значимость диуретической нефросцинтиграфии также снижается и при парциальной обструкции мочеточника, которую удается диагностировать только в 40% случаев.

Фактор отмечаемой податливости стенок лоханки у детей раннего возраста не учитывается и при анализе результатов ультразвукового теста с диуретиком. В качестве основного критерия оценки уродинамики по стандартной диуретической пиелозографии также был принят временной интервал (менее 30 мин), необходимый для возвращения размеров лоханки к исходным [9, 14–18, 20].

Во многих протоколах диуретической пиелозографии не учитывается фаза наполнения, которая определяет функциональное состояние самой лоханки, что не позволяет в целом оценить адаптационные возможности и функциональные резервы отдельных компонентов комплекса «лоханка–ПУС», обеспечивающих пассаж мочи на фоне индукции диуреза, и снижает точность определения состояния уродинамики при гидронефрозе [18, 19, 21].

Точная диагностика обструкции ПУС требует понимания уникальности ее патофизиологии в этой возрастной группе [20]. При анализе литературы нам не удалось найти работы по изучению особенностей уродинамики у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом.

Только в исследовании, проведенном С.Г. Бондаренко [19], по изучению возможностей диуретической пиелозографии в диагностике причины развития гидронефроза установлена зависимость площади постфуроремидового приращения лоханки от исходной площади лоханки и возраста ребенка, отмечено наличие различного уровня адаптации лоханки и лоханочно-мочеточникового сегмента к постфуроремидовому увеличению диуреза в норме. Сделан вывод, что площадь постфуроремидового приращения площади лоханки не является показателем ОПУС, так как отражает лишь состояние тонуса ее стенок и способность к дилатации при повышенном диурезе.

Результаты данной работы подтверждают, что диагноз ОПУС не может быть основан на увеличении размеров лоханки и задержки ее опорожнения более 30 мин, а также доказывают необходимость пересмотра ультразвуковых критериев оценки причин нарушения оттока мочи из почки, определяющих состояние уродинамики у маленьких пациентов с гидронефрозом.

В литературе представлено достаточное число публикаций по морфологическим исследованиям почечной лоханки у детей с гидронефрозом. Однако эти работы оценивают структурные изменения лоханки только с позиций прогнозирования результатов реконструктивно-пластических операций [26–28].

Еще в 1978 г. J.A. Gosling и J.S. Dixon [29], используя гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические методы исследования, отмечали увеличение коллагена и эластина в стенке лоханки при ОПУС. Среди возможных причин этих морфологических изменений авторы выделяют первичную аномалию гладкой мускулатуры или растяжение стенок лоханки в ответ на обструкцию мочеточника.

О способности гладкомышечных клеток в ответ на растяжение синтезировать и секретировать волокнистые белки (коллагена, эластина), связанные с экстрацеллюлярным матриксом и вызывающие фиброз, указывали R. Ross, S. Klebanoff (1971) [30] и M. Hosgor et al. (2005) [31].

В работе N.T. Starg et al. (1992) по гистоморфометрическому изучению лоханки у пациентов младше одного года с ОПУС были представлены существенные отличия измеряемых качественных и количественных характеристик от нормы, заключающиеся в утолщении мышечной оболочки ($1075 \pm 79 \mu\text{m}$ против $420 \pm 63 \mu\text{m}$; $p < 0,001$), наличии волокон коллагена между мышечными пучками и разного количества эластина в адвентиции и мышечном слое. Площадь гладких миоцитов в процентах по сравнению с нормой была увеличена (45,1 против 35,2%; $p < 0,039$), а площадь коллагена показала тенденцию к росту (38,6 против 27,6%), который не был значительным [32].

Согласно данным D.S. Kim et al. (2000), увеличение соотношения «коллаген — гладкомышечная ткань» (более $0,30 \pm 0,10$) и процентного содержания эластина в стенке почечной лоханки при ОПУС приводит к снижению эластичности и нарушению ее растяжимости, что может быть важным фактором, влияющим на успех хирургической коррекции гидронефроза. У пациентов с более низким содержанием коллагена ($p = 0,0049$) и эластина в лоханке наблюдалось более быстрое разрешение гидронефротической трансформации и восстановление уродинамики ($p < 0,0001$) [33].

Подобные результаты показаны и в исследованиях М.П. Разина с соавт. (2002): снижение процентного содержания гладкомышечных клеток, увеличение количества коллагена и эластина в лоханке и удаленном ПУС являются, наряду с исходной стадией заболевания и функциональным состоянием почки, причинами неудовлетворительных исходов операции [34].

S.W. Han et al. (2001) в своей работе подтвердили наличие прямо пропорциональной корреляции гистологических изменений мышечной оболочки лоханки с результатами оценки функционального состояния почки и верхних мочевых путей методами ультрасонографии и ренографии после пиелопластики [26]. Все почки с толщиной мышечного слоя лоханки меньше 250 μm показали радиологическое усвоение в первые 3–6 мес после пластической операции, при значениях показателя между 250 и 350 μm улучшение отмечалось через 9 мес. У всех больных с неудовлетворительными результатами пиелопластики толщина мышечного слоя лоханки превышала 350 μm .

Другая группа авторов во главе с С. Kaselas (2011) [28] на основании данных своего исследования утверждает, что коллаген и эластин не играют роли в послеоперационном разрешении гидронефроза, тогда как увеличение толщины мышечного слоя (mRPSMT) в стенке лоханки может отрицательно повлиять на успех операции. Сокращение размеров лоханки отмечалось через 6 мес после операции при mRPSMT = $136,97 \pm 34,17$;

через 9 мес при $mRPSMT = 173,61 \pm 33,91$ и через 12 мес при $mRPSMT = 258,78 \pm 96,09$. Толщина гладких мышц почечной лоханки значительно коррелирует со временем послеоперационного улучшения ($r = 0,79; p < 0,0001$) и может использоваться как критерий прогнозирования исхода гидронефроза после устранения обструкции ПУС. Об отсутствии существенных различий концентраций коллагена или эластина между пациентами с разными результатами пиелопластики сообщают и O. Issi et al. (2015) [35].

Количественные гистологические и морфометрические характеристики изменений в лоханке, полученные в ходе нашего исследования, не противоречат описанным в литературе. Наиболее распространенные структурные изменения лоханки включают атрофию и дисфункцию миоцитов, повышенное накопление внеклеточного матрикса, сопровождающееся отложением интерстициального коллагена. Каждое из этих изменений может значительно влиять на функцию лоханки.

Степень гидронефротической трансформации и тяжесть нарушения уродинамики у детей младшей возрастной группы могут определяться и не выраженностью обструкции ПУС, а недостаточной миогенной компенсаторной реакцией лоханки в результате возрастного несовершенства соединительнотканых и мышечных структур их стенок.

Нарушения уродинамики при врожденном гидронефрозе оказывают влияние на процесс постнатального становления структурной организации лоханки (замедление дифференцировки гладких миоцитов, дезорганизация гистоархитектоники) [25]. Высокие значения морфометрического параметра СМК и низкая оптическая плотность мышечной ткани были ассоциированы с фиброзом и слабой дифференцировкой (незрелостью) миоцитов.

Патологическое ремоделирование (уменьшение гладкомышечных элементов и увеличение соединительной ткани) структур собирательной системы почки, ассоциированное с ОПУС, приводит к постепенному снижению сократительной функции лоханки, повышению ригидности лоханки, что определяет предел растяжимости лоханки и прогрессирование гидронефроза.

Степень зрелости и полиморфизм структурных изменений тканей лоханки/ПУС у детей первых трех лет жизни с гидронефрозом определяют разную степень их функциональной состоятельности, что выражается многообразием уродинамических проявлений и дезадаптацией дренажной функции ВМП в условиях форсированного диуреза. При равнозначном диаметре ПУС время и скорость нормализации объема лоханки при увеличении диуреза определяются показателем приращения площади лоханки (тонуса лоханки), что соответствует теоретической закономерности гидродинамического процесса [19].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ретроспективный характер и основано на данных, полученных в одном центре с небольшим количеством исследуемых детей. Возможно, при большем размере выборки различия между пациентами с разным и однотипным вариантом уродинамики ДУПГ были бы более выраженными. Кроме того, результаты, полученные в нашем исследовании, сложно сравнивать с результатами исследований из других лечебных учреждений, что связано с использованием разных протоколов ДУПГ, различающихся качественными и количественными критериями оценки диуретического эффекта.

Заключение

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании патогенетических механизмов развития обструкции ПУС, остается актуальной проблема оценки состояния уродинамики верхних мочевых путей. Диагностика причин нарушений уродинамики у детей до трех лет с гидронефрозом затруднена из-за многообразия морфофункциональных изменений лоханки и ПУС, что часто приводит к ошибочным заключениям.

В условиях нарушения нормального оттока мочи из почки процессы возрастного физиологического становления морфоструктур лоханки подвержены изменениям. Структурные изменения тканей лоханки с незавершенным морфогенезом имеют односторонний характер, но разную выраженность, степень которой определяют особенность ее функционирования и тяжесть расстройств уродинамики в каждом конкретном случае с обструкцией ПУС.

Выявленные морфоуродинамические параллели при гидронефрозе не позволяют экстраполировать подходы, принятые к оценке результатов ДУПГ у пациентов старшего возраста. В связи с этим несомненно важность разработки новых подходов к анализу и интерпретации результатов диагностики уродинамики в этой возрастной группе.

В данном исследовании разработан показатель индивидуальной оценки степени функциональной недостаточности системы «лоханка—мочеточник», значения которого положительно коррелируют с морфометрическими характеристиками лоханки/ПУС, что позволяет использовать его в качестве «уродинамического» маркера морфофункциональных нарушений при врожденном гидронефрозе.

Составными элементами предлагаемой методики балльной оценки тяжести уродинамики верхних мочевых путей методом ДУПГ являются:

- значения основных коэффициентов ДУПГ (K_a , K_o , K_{pus}), каждый из них в отдельности характеризует функциональные возможности лоханки и ПУС по степени изменения их адаптации к диуретической нагрузке;

- рейтинг коэффициентов в баллах, определяющих их значимость в оценке степени нарушения функций лоханки и мочеточника;

- итоговый показатель общей дисфункции верхних мочевых путей, определяется суммой баллов, которые получает каждый коэффициент в зависимости от своего значения.

Результаты работы определяют необходимость дальнейших исследований в данном направлении, что будет способствовать оптимизации выбора тактики лечения маленьких пациентов с данной патологией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского колледжа.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Ростовская В.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста и редактирование статьи; Н.А. Хватынец — сбор и обработка материала;

Г.И. Кузовлева — сбор и обработка материала, написание текста и редактирование статьи; К.М. Матюшина — сбор и обработка материала. Все авторы внесли значимый

вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Pugacevska D, Groma V, Petersons A, et al. Morphological Changes of Ureteropelvic Junction (UPJ) in Case of Congenital Hydronephrosis — Review of Literature. *Acta Chirurgica Latviana*. 2013;13(1):72–74. doi: <https://doi.org/10.2478/chilat-2014-0014>
- How GY, Chang KTE, Jacobsen AS, et al. Neuronal defects an etiological factor in congenital pelviureteric junction obstruction. *J Pediatr Urol*. 2018;14(1):51.e1–51.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.014>
- Вишневыский Е.Л., Ростовская В.В., Сухоруков В.С. Врожденный гидронефроз у детей: всегда ли исход хирургического лечения связан с анатомическими изменениями пиелоуретерального сегмента? // *Детская хирургия*. — 2003. — № 4. — С. 28–32. [Vishnevsky EL, Rostovskaya VV, Sukhorukov VS. Congenital hydronephrosis in children: is the outcome of surgical treatment always associated with anatomical changes in the pyeloureteral segment? *Pediatric surgery*. 2003;(4):28–32. (In Russ.)]
- Klein J, Bascands JL, Mischak H, Schanstra JP. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. *Kidney Int*. 2016;89:539–545. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.010>
- Sharman G, Sharma A. Postnatal management of antenatally detected hydronephrosis. *World J Clin Urol*. 2014;3:283–294. doi: <https://doi.org/10.5410/wjcu.v3.i3.283>
- Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J. Pediatr. Urol*. 2014;10:982–998. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.002>
- Sinha A, Bagga A, KrishnaA, et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian Pediatr*. 2013;50:215–231. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0064-6>
- Majd M, Bar-Sever Z, Santos AI, De Palma D. The SNMMI and EANM Procedural Guidelines for Diuresis Renography in Infants and Children. *J Nucl Med*. 2018;59(10):1636–1640. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215921>
- Siracusano S, Sanna M, Paoni A, Belgrano E. Role of diuretic dynamic echography in the study of the pyelo-ureteral junction: review of a caseload after the first 4 years of experience. *Arch Ital Urol Androl*. 1994;64(4):163–167.
- Esmaili M, Esmaili M, Ghane F, Alamdaran A. Comparison of Diuretic Urography (IVP) and Diuretic Renography for Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. *Iran*. 2016;26(1):e4293. doi: <https://doi.org/10.5812/ijp.4293>
- Sharma A. Comparison of intravenous urography and magnetic resonance urography in preoperative evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2016;21(4):169–174. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9261.186546>
- Veenboer PW, de Jong TP. Antegrade pressure measurement as a diagnostic tool in modern pediatric urology. *World J Urol*. 2011;29(6):737–741. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0717-9>
- Ростовская В.В., Казанская И.В., Бабанин И.Л., Орликовский О.В. Клиническое значение профилометрии пиелоуретерального сегмента врожденном гидронефрозе у детей // *Урология*. — 2003. — № 2. — С. 46–50. [Rostovskaya VV, Kazanskaya IV, Babanin IL, Orlikovsky OV. The clinical significance of profilometry of pyeloureteral segment of congenital hydronephrosis in children. *Urology*. 2003;2:46–50. (In Russ.)]
- Piranviseh B, NaroieNejad M, Rezaeimehr B. Comparison of diuretic sonography and diuretic renal scan in distinction of obstructive and nonobstructive hydronephrosis. *RJMS*. 2003;9(32):675–680. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1032968>
- Ларионов И.И., Демин А.И., Кузнецов В.М. Диуретическое ультразвуковое исследование почек — метод диагностики нарушения пассажа мочи в лоханочно-мочеточниковом сегменте // *Очерки по детской урологии*. — М., 1993. — С. 11–12. [Larionov II, Demin AI, Kuznetsov VM. Diuretic ultrasound of the kidneys — a method for diagnosing violations of the passage of urine in the pelvic-ureteric segment. *Essays on children's urology*. Moscow; 1993, pp. 11–12. (In Russ.)]
- Красовская Т.В., Голоденко Н.В., Левицкая М.В., Гуревич А.И. Ante- и постнатальная диагностика урологических заболеваний у новорожденных // *Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста*. — 2001. — № 1. — С. 162–173. [Krasovskaya TV, Golodenko NV, Levitskaya MV, Gurevich AI. Ante- and postnatal diagnosis of urological diseases in newborns. *Lectures on Pediatrics. Pathology of Newborns and Young Children*. 2001;1:162–173. (In Russ.)]
- Пыков М.И., Гуревич А.И., Николаев С.Н., и др. Допплерографическая оценка обструктивных уропатий у новорожденных // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2003. — Т. 1. — С. 68–75. [Pykov MI, Gurevich AI, Nikolaev SN, et al. Doppler assessment of obstructive uropathy in newborns. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2003;1:68–75. (In Russ.)]
- Казанская И.В., Ростовская В.В., Бабанин И.Л., и др. Сонографическая диагностика обструктивных нарушений уродинамики верхних мочевых путей при гидронефрозе у детей // *Детская хирургия*. — 2002. — № 2. — С. 21–26. [Kazanskaya IV, Rostovskaya VV, Babanin IL. Sonographic diagnosis of obstructive disorders of the urodynamics of the upper urinary tract in hydronephrosis in children. *Pediatric Surgery*. 2002;2:21–26. (In Russ.)]
- Бондаренко С.Г., Солоденков С.В., Коробова А.С., Бердникова А.В. Оценка уродинамики лоханочно-мочеточникового сегмента у детей на основе комплексного анализа результатов диуретической ультрасонографии // *Вестник ВолГМУ*. — 2005. — Т. 15. — № 3. — С. 44–47. [Bondarenko SG, Solodenkov SV, Korobova AS, Berdnikova AV. Diuretic ultrasonography in estimation of urodynamic of pyelo-ureteral segment in children. Interpretation of results with mathematic modeling. *Vestnik of Volgograd State Medical University*. 2005;3(15):44–47. (In Russ.)]
- Koff SA, Binkovitz L, Coley B, Jayanthi VR. Renal pelvis volume during diuresis in children with hydronephrosis: implications for diagnosing obstruction with diuretic renography. *J Urol*. 2005;174(1):303–307. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000161217.47446.0b>
- Бабанин И.Л., Казанская И.В., Ростовская В.В. Ультразвуковые критерии оценки функционального состояния лоханки и проходимости пиелоуретерального сегмента у детей с гидронефрозом // *Детская хирургия*. — 2010. — № 2. — С. 15–20. [Babanin IL, Kazanskaya IV, Rostovskaya VV. Ultrasonic criteria for assessing the functional state of the pelvis and the patency of the pyeloureteral segment in children with hydronephrosis. *Pediatric Surgery*. 2010;2:15–20. (In Russ.)]
- Krajewski W, Wojciechowska J, Dembowski J, et al. Hydronephrosis in the course of ureteropelvic junction obstruction: An underestimated problem? Current opinions on the pathogenesis, diagnosis and treatment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):857–864. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/5950>
- Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Szmigielska A, et al. Importance of different imaging methods in diagnosis of significant urodynamically ureteropelvic junction obstruction in

- children with congenital hydronephrosis. *PolMerkurLekarski*. 2008;24(Suppl4):41–45. (In Polish.)
24. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.* 2007;3(3):200–205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2006.08.002>
 25. Ростовская В.В., Хватынец Н.А., Морозова О.Л., Кузовлева Г.И., Сухоруков В.С. Морфология нарушений уродинамики при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста // *Педиатрия*. — 2019. — Т. 98. — № 2. — С. 80–87. [Rostovskaya VV, Khvatynets NA, Morozova OL, Kuzovleva GI, Sukhorukov VS. Morphology of urodynamic disorders at congenital hydronephrosis in infants and young children. *Pediatrics*. 2019;98(2):80–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-80-87>
 26. Han SW, Maizels M, Chou PM, et al. Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol.* 2001;165(5):1648–1651. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)66383-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)66383-5)
 27. Kim DS, Noh JY, Jeong HJ, et al. Elastin content of the renal pelvis and ureter determines post-pyeloplasty recovery. *J. Urol.* 2005;173(3):962–966. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000157003.04760.c3>
 28. Kaselas C, Aggelidou S, Papouis G, et al. Thickness of the renal pelvis smooth muscle indicates the postoperative course of ureteropelvic junction obstruction treatment. *Actas. Urol. Esp.* 2011;35(10):605–609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2012.01.004>
 29. Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. *Br J Urol.* 1978;50(3):145–152. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1978.tb02790.x>
 30. Ross R, Klebanoff SJ. The smooth muscle cell. I. *in vivo* synthesis of connective tissue proteins. *J. Cell. Biology.* 1971;50:159–171. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.50.1.159>
 31. Hosgor M, Karaca I, Ulukus S, et al. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg.* 2005;40(10):1632–1636. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.06.025>
 32. Starr NT, Maizels M, Chou P, et al. Microanatomy and morphometry of the “obstructed” renal pelvis in asymptomatic infants. *J Urol.* 1992;148(2Pt2):519–524. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.50.1.159>
 33. Kim WJ, Yun SJ, Lee TS, et al. Collagen-to-smooth muscle ratio helps prediction of prognosis after pyeloplasty. *J Urol.* 2000;163:1271–1275. doi: <https://doi.org/10.1159/000080836>
 34. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Саламайкин Н.И. Морфологическое обоснование выбора оперативного лечения врожденного гидронефроза у детей // *Нижегородский медицинский журнал*. — 2002. — № 4. — С. 14–16. [Razin MP, Illek YYu, Salamaykin NI. Morphological rationale for the choice of surgical treatment of congenital hydronephrosis in children. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2002;(4):14–16. (In Russ.)]
 35. Issi O, Deliktas H, Gedik A, et al. Does the Histopathologic Pattern of the Ureteropelvic Junction Affect the Outcome of Pyeloplasty? *Urol J.* 2015;12(1):2028–2031. doi: <https://doi.org/10.22037/uj.v12i1.2659>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ростовская Вера Васильевна, д.м.н., профессор [*Vera V. Rostovskaya*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bld 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** rostovskaya_vera@mail.ru, **SPIN-код:** 6989-5041, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3718-8911>

Хватынец Николай Алексеевич, врач уролог-андролог [*Nikolay A. Khvatynets*, MD]; **e-mail:** dr.khvatynets@mail.ru, **SPIN-код:** 9082-7118, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9007-6265>

Кузовлева Галина Игоревна, к.м.н. [*Galina I. Kuzovleva*, MD, PhD]; **e-mail:** dr.gala@mail.ru, **SPIN-код:** 7990-4317, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5957-7037>

Матюшина Катерина Марковна, к.м.н. [*Katerina M. Matyushina*, MD, PhD]; **e-mail:** alladel@mail.ru, **SPIN-код:** 4922-8638, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6806-8560>

О.П. Ковтун¹, П.Б. Цывьян^{1, 2},
Т.В. Маркова², Т.В. Чумарная^{3, 4}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
Екатеринбург, Российская Федерация

³ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Ремоделирование сердца недоношенных детей

Эпидемиологические исследования доказали связь между низкой массой тела ребенка при рождении, наиболее частой причиной которой являются преждевременные роды, и увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Преждевременное рождение сопровождается ремоделированием сердечно-сосудистой системы, проявляющимся изменениями геометрии и динамики цикла сокращения-расслабления камер сердца, гипертрофией желудочков, увеличением плотности и изменением структуры стенок крупных сосудов. Выделено несколько вариантов преждевременного рождения: на фоне плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, преждевременного излития околоплодных вод и в результате многоплодия. Обсуждаются механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы недоношенных новорожденных в свете современной теории внутриутробного программирования. Предполагается, что метилирование ДНК под влиянием эпигенетических факторов, действующих в период внутриутробного и раннего постнатального развития, может быть одним из основных механизмов такого ремоделирования. Предложены подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярных заболеваний у детей и взрослых, родившихся недоношенными. Обсуждается возможность профилактики ремоделирования сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных детей в рамках так называемой концепции тысячедневного окна возможностей, согласно которой устранение причины программирования или раннее проведение лечебных мероприятий в течение внутриутробного периода и первых двух лет жизни ребенка способны не только затормозить, но и обратить формирование стойких нарушений сердечно-сосудистой системы у данного человека в будущем.
Ключевые слова: преждевременное рождение, внутриутробное программирование, сердечно-сосудистые заболевания, диагностика и профилактика

Для цитирования: Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Маркова Т.В., Чумарная Т.В. Ремоделирование сердца недоношенных детей. Вестник РАМН. 2020;75(6):631–637. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268>

Введение

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности населения. Проведенные эпидемиологические исследования установили достоверную корреляцию между низкой массой тела ребенка при рождении и увеличением

вероятности развития у этого человека сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, инфарктов, инсультов) и диабета 2 типа в последующей жизни, что легло в основу создания теории «внутриутробного программирования» [1, 2].

Период внутриутробного развития характеризуется высокой пластичностью и способностью адаптации всех

О.П. Kovtun¹, P.B. Tsyvian^{1, 2}, T.V. Markova², T.V. Chumarnaya^{3, 4}

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Mother and Child Care Research Institute, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural branch of the Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Ural Federal University, Yekaterinburg, Russian Federation

Remodeling of the Heart of the Premature Child

Epidemiological studies consistently have suggested an association between low birth weight and increased rate of cardiovascular morbidity and mortality in adult life. Preterm birth, as one of the leading causes of the low birth weight, is associated with cardiovascular remodeling which consists of changes in heart chambers geometry and contraction-relaxation mode, ventricular hypertrophy, arterial wall structure and density changes. Several types of preterm birth are discussed: prematurity, associated with placental insufficiency and fetal growth restriction, preterm leaking of amniotic fluid, and twin pregnancy. DNA methylation process under the influence of epigenetic factors of the intrauterine and early postnatal development is suggested as a one of the main mechanism of cardiovascular remodeling in preterm infants. The other mechanisms of cardiovascular remodeling are discussed in terms of the modern intrauterine programming concept. The early diagnostics and prevention of cardiovascular diseases in preterm born children are discussed. The treatment during prenatal and early postnatal periods as well as prevention of the remodeling causes could diminish and even reverse the development of the negative cardiovascular events and diseases in later life according to the so called concept of “one thousand days opportunities window”.

Keywords: preterm birth, fetal programming, cardiovascular diseases, diagnostics and prevention

For citation: Kovtun OP, Tsyvian PB, Markova TV, Chumarnaya TV. Remodeling of the Heart of the Premature Child. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):631–637. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1268>

систем организма плода к действию факторов окружающей среды. Плацентарная недостаточность, а также гипоксия, стресс, анемия, сердечно-сосудистая патология и ожирение матери приводят к задержке внутриутробного роста плода и формированию так называемого экономического фенотипа, обеспечивающего выживание и максимальное накопление энергетических субстратов плода. В последующей внеутробной жизни это способствует изменению липидного обмена, повышению артериального давления и развитию сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, в настоящее время получивших название кардиометаболической патологии [3].

Частота преждевременного рождения детей в мире колеблется от 5 до 10% и существенно зависит от социально-экономического состояния страны [4]. В развитых странах тяжелой патология беременности (преэклампсия, диабет, ожирение), сопровождающаяся плацентарной недостаточностью и синдромом задержки роста плода, составляет примерно 60% причин преждевременных, в том числе оперативных, родов. Патология шейки матки, инфекции половых путей являются причинами 30% невынашивания. На многоплодную беременность приходится около 10% [4]. Причем эта доля постоянно увеличивается в результате широкого распространения вспомогательных репродуктивных технологий, часто приводящих к многоплодию. Следует подчеркнуть, что само по себе экстракорпоральное оплодотворение, как правило, часто сопровождается дефектами плацентации и рассматривается как модель плацентарной недостаточности [5].

Внедрение современных технологий выхаживания недоношенных детей увеличивает их выживаемость. К примеру, для рожденных с массой тела более 1500 г этот показатель приближается к 95% [4]. Комплексные исследования позволяют идентифицировать особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у людей, рожденных раньше срока. Они включают структурные и функциональные изменения этой системы, уменьшение функционального резерва сердца при физиологических нагрузках, увеличение риска развития артериальной гипертонии и инсультов [6]. В условиях того что все большее количество недоношенных достигают среднего возраста, долговременные медицинские и эпидемиологические последствия этого не оценены. До сих пор не известны механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы (в особенности самого сердца), на каком этапе развития они происходят и насколько зависят от причин, вызвавших преждевременное рождение.

Ремоделирование — это многофазовый адаптивно-дезадаптивный процесс, складывающийся из совокупности изменений структуры и функционального состояния сердца и сосудистой системы и направленный на оптимальное приспособление системы кровообращения к условиям патологического процесса и особенностям повреждающих факторов. Экспериментальные исследования на изолированных препаратах миокарда продемонстрировали большое значение пространственно-временных характеристик сокращения для регуляции инотропной функции сердца [7, 8]. Эти работы, а затем изучение особенностей сокращения целого сердца с использованием рентгеновских и ультразвуковых методов позволили сформулировать представление о функциональной геометрии сердца [9]. Под этим термином понимают пространственно-временное динамическое изменение конфигурации сердца в течение сократительного цикла. Именно функциональная геометрия как совокуп-

ность показателей, связывающих форму и функцию камер сердца, является наиболее информативной при описании ремоделирования. Процесс ремоделирования сердца довольно хорошо описан у взрослых пациентов при различных видах сердечной патологии и недостаточности кровообращения [9]. Одним из общепринятых критериев нарушения геометрии левого желудочка является увеличение так называемого индекса сферичности более 0,6 и утрата желудочком эллипсоидной формы, что приближает ее к шаровидной [10].

Однако понимания процесса ремоделирования сердца и его общепринятой классификации у детей на сегодняшний день не существует. Кроме того, очевидно, что патогенез ремоделирования у взрослого и новорожденного (в особенности недоношенного), происходящего на фоне незавершенных процессов созревания и закрытия фетальных коммуникаций, может принципиально отличаться.

Цель обзора — рассмотрение различных вариантов и возможных механизмов ремоделирования сердца при рождении недоношенного ребенка.

Ремоделирование сердца на фоне синдрома задержки роста плода

Под синдромом задержки роста плода (СЗРП) понимают изменение динамики развития плода, когда его антропометрические параметры, определяемые в ходе ультразвукового исследования, находятся ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста. Это является очевидным проявлением плацентарной недостаточности и невозможности достижения генетически определенных стандартов роста [11]. При этом хроническая гипоксия и дефицит нутриентов оказывают непосредственное влияние на рост кардиомиоцитов и архитектуру волокон миокарда, а гипоплазия ворсин плаценты ведет к повышению сосудистого сопротивления и увеличению постнагрузки на сердце плода [3]. Именно эти процессы лежат в основе первого этапа ремоделирования. В ответ на хроническое увеличение постнагрузки сердце меняет свою геометрическую форму и становится более сферичным. Процесс сферизации позволяет поддерживать адекватный ударный объем при уменьшенном напряжении стенки желудочков [12]. При этом могут наблюдаться следующие подтипы ремоделирования.

При первом подтипе сферизации подвергается правый желудочек, что приводит к пролабиранию межжелудочковой перегородки в полость левого. В этом случае отмечено удлинение (элонгация) левого желудочка, а вместе с ним и всего сердца. Во многом эта ситуация напоминает ремоделирование при легочной гипертензии у детей и взрослых.

При втором подтипе наблюдаются сферизация обоих желудочков и формирование так называемого глобулярного варианта ремоделирования, когда все сердце становится более округлым [12].

В более тяжелых случаях сферизации желудочков оказывается недостаточно и для преодоления высокого сосудистого сопротивления происходит гипертрофия миокарда обоих желудочков [12].

Таким образом, ремоделирование сердца при СЗРП реализуется в виде трех фенотипов: удлиненного, глобулярного и гипертрофического. Быстрое увеличение сосудистого сопротивления плаценты, наблюдающееся при раннем варианте преэклампсии, сопровождается развитием гипертрофического типа ремоделирования,

что вызывает соответствующие изменения систолической и диастолической функций сердца плода. При этом снижение диастолических индексов (нарушение соотношения Е/А-волн трансмитрального потока, увеличение времени изоволюмического расслабления) опережает изменения показателей систолической функции [13–15]. Использование метода тканевого Допплера показало существование явления постсистолического укорочения стенки левого желудочка плодов с СЗРП как проявления нарушения пространственной однородности сокращения в ответ на хроническую перегрузку давлением [15]. Значительные нарушения, показанные на уровне контрактильного аппарата миокарда, при этом виде ремоделирования были подтверждены фактами обнаружения в пуповинной крови такого маркера повреждения саркомеров, как тропонин I [16].

Оценка кардиоваскулярного ремоделирования в постнатальном периоде у таких новорожденных демонстрирует продолжение произошедших внутриутробно изменений. Форма сердца остается сферичной, наблюдается ухудшение систолической и диастолической функций левого желудочка [17]. Следует отметить, что при переходе на легочное дыхание нагрузка на левый желудочек, поддерживающий системное давление, существенно возрастает, в то время как правый желудочек продолжает работать против низкого давления малого круга кровообращения. Кроме того, у недоношенных детей показано увеличение артериального давления [17], жесткости стенок артерий [18] и толщины интимы-медиа аорты [19]. Ограничение диастолических свойств желудочков приводит к тому, что для поддержания адекватного минутного объема кровообращения у таких детей возникает умеренная тахикардия [20]. Подобный тип ремоделирования у детей, рожденных с СЗРП, просматривается с раннего детства вплоть до 18 лет и сопровождается признаками эндотелиальной дисфункции [21]. Результаты аутопсий детей 1–13 лет продемонстрировали признаки атеросклеротического поражения аорты, выраженность которых была в обратной зависимости от массы тела при рождении [22].

Ремоделирование сердца при преждевременном рождении без синдрома задержки роста плода

Излитие околоплодных вод по причине истмико-цервикальной недостаточности или инфекции половых путей матери может быть причиной преждевременного рождения ребенка без предшествующего СЗРП. Этот вариант рождения не связан со значительной сферизацией сердца, что, вероятно, отражает отсутствие хронической перегрузки сердца давлением во внутриутробном периоде. У таких новорожденных показаны меньшие конечно-диастолический объем и масса обоих желудочков, нормированные на поверхность тела [23, 24]. Однако к трем месяцам жизни происходит существенная гипертрофия желудочков. При этом отношение массы правого и левого желудочков к поверхности тела превышало в 2 раза соответствующий показатель доношенных детей [23]. Эта гипертрофия, вероятно, персистирует и в последующей жизни. Так, у преждевременно рожденных взрослых продемонстрировано увеличение толщины межжелудочковой перегородки [25, 26]. На модели преждевременно рожденных овец показаны значительная гипертрофия кардиомиоцитов и расширение интерстициального про-

странства [6]. Подобный результат продемонстрирован на недоношенных крысах, у которых в ответ на введение небольших доз ангиотензина II развивалась сердечная недостаточность [27]. Последнее говорит о значительном снижении контрактильного резерва сердца таких животных.

У детей, рожденных без СЗРП, не выявлено наличие в плазме крови маркеров воспаления (повышенных концентраций цитокинов, гомоцистеина) и антиангиогенных факторов роста, таких как эндоглин, что демонстрирует различие между этими вариантами преждевременного рождения [28]. Можно предположить, что наличие этих факторов в крови недоношенных с СЗРП свидетельствует о возможном программировании эндотелиальной дисфункции у детей от матерей с тяжелой акушерской патологией (преэклампсией). Проект длительного 20-летнего исследования людей, рожденных преждевременно от матерей с преэклампсией, показывает, что симптомы эндотелиальной дисфункции определяются у них на протяжении всей взрослой жизни. Частота артериальной гипертензии, инсультов и субклинических проявлений атеросклероза достоверно выше у этой группы людей по сравнению с контрольной группой сравнимого возраста [29].

Ремоделирование сердца у детей из двоен

Многоплодная беременность — важный фактор риска преждевременных родов [30]. При этом объем полости матки и степень растяжения клеток миометрия, являющаяся эффективным регулятором сократительной активности матки, достигают значений, характерных для доношенной беременности, в более ранние сроки и запускают процесс родов. Полностью сравнить этот вариант с преждевременными родами по причине раннего излития околоплодных вод нельзя, поскольку при многоплодной беременности невозможно исключить наличия плацентарной недостаточности, обусловленной конкуренцией плодов за потоки питания. Однако и с вариантом СЗРП многоплодие сравнить нельзя, поскольку при последнем, как правило, нет гипертензионных нарушений матери. Информация о возможном ремоделировании сердечно-сосудистой системы у гетерозиготных двоен, родившихся после 35 нед беременности, отсутствует. При внутриутробном исследовании таких двоен в сроке 29 нед никаких признаков ремоделирования сердца обнаружено не было, в отличие от двоен, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [31].

Подробные (каждые 2 нед) ультразвуковые исследования дихориальных двоен показали начиная с 33 нед достоверные уменьшение темпов набора массы тела плодов и увеличение у них отношения окружности головы к окружности живота по сравнению с одноплодной беременностью [32]. Эти изменения указывают на развитие несимметричной задержки роста у двоен. В результате 40% дихориальных двоен при рождении соответствовали определению «small for gestational age» (маленький для гестационного возраста) и находились по массе тела в группе «менее 10-го перцентиля» [32]. Это позволяет предположить, что причиной несимметричной задержки роста у таких плодов является не плацентарная недостаточность, а ограниченные возможности организма матери по снабжению нутриентами плодов из двойни. Поскольку вопрос о возможном ремоделировании сердца у плодов и новорожденных из дихориальных двоен до сих

пор не решен, это направление исследований представляется весьма перспективным.

Особенностями ремоделирования сердца у двоен после ВРТ были увеличение обоих предсердий, сферизация и гипертрофия правого желудочка, снижение систолической и диастолической скоростей его стенок, что отличало их от плодов с СЗРП, у которых изменения, как правило, затрагивают оба желудочка. Следует отметить, что и в случае индуцированной ВРТ одноплодной беременности наблюдается подобное ремоделирование сердца с преимущественными изменениями правых отделов [31]. Таким образом, варианты ремоделирования сердца плода и новорожденного могут значительно отличаться в зависимости от условий не только внутриутробного развития, но и имплантации плодного яйца.

В настоящем обзоре мы не затрагиваем ремоделирование сердца при варианте монозиготной монохориальной двойни, когда часто развивается тяжелое гемодинамическое нарушение — синдром фето-фетальной трансфузии, требующий отдельного рассматривания.

Механизмы ремоделирования сердца при преждевременном рождении

634

В настоящее время разработаны экспериментальные модели СЗРП, позволяющие у животных вызвать нарушение питания плода. Чаще всего для этого используют частичное лигирование сосудов матки, гипоксию матери, ограничение белка в ее диете и введение матери глюкокортикоидов. У преждевременно рожденных на фоне СЗРП животных показаны: уменьшение количества кардиомиоцитов, увеличение интерстициального фиброза миокарда, уменьшение его контрактильного резерва и гипертрофия [33]. Ограничение белкового питания крыс, помимо кардиоваскулярных изменений, сопровождалось уменьшением числа нефронов в почках новорожденных, что может иметь большое значение в развитии гипертензии в последующей жизни [34]. Были подробно изучены особенности микроструктуры кардиомиоцитов при экспериментальном СЗРП. Помимо снижения числа клеток были показаны: гипертрофия кардиомиоцитов, уменьшение длины саркомеров и количества митохондрий в клетках, нарушение экспрессии генов, связанных с энергообменом [35]. У плодов человека с СЗРП были подтверждены уменьшение длины саркомеров и нарушение синтеза сократительного белка миозина [36].

Большую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы играют эпигенетические влияния, которые рассматриваются сейчас в качестве основного механизма внутриутробного программирования [37]. Доказано, что эти влияния реализуются через процессы гиперметилирования определенных локусов ДНК генов, ответственных за функцию эндотелиальных и прочих клеток. К числу таких генов относятся *ARID1B*, *CTHRC1* и ряд других [38]. Метилированные участки ДНК, служащие своеобразными маркерами эпигенетической модификации, идентифицированы в плацентарной ткани и клетках пуповинной крови детей от матерей с преэклампсией [39]. При исследовании молодых людей 18–25-летнего возраста, рожденных такими матерями, выявлено гиперметилирование вышеуказанных генов и дополнительного гена *SMOC2*, также связанного с сосудистой функцией. Эхокардиографическое исследование этих людей показало достоверное увеличение систолического давления в правом желудочке сердца, являющееся признаком ле-

гочной гипертензии [38]. Все идентифицированные гены непосредственно участвуют в ангиогенезе и ремоделировании сосудистой системы. Так, *ARID1B* — важнейший компонент гипоксической индукции ряда генов, ассоциированных с функцией эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста — *VEGF* [38].

У двоен после ВРТ показано уменьшение уровня метилирования других генов (*PEG1*, *H19/IGF2*), связанных с ростом и формированием структуры сосудов, непосредственно влияющих на регуляцию развития сердечно-сосудистой системы [40]. Следует отметить, что эти нарушения, вероятно, касаются не только плодов, но и сосудов плаценты. Показано, что использование ВРТ сопряжено с дефектом плацентации и увеличением риска преэклампсии у матери [41]. Информация о ВРТ включена в обзор, поскольку эта процедура часто ведет к многоплодию и преждевременному рождению. При этом вклад в ремоделирование сердца могут внести как факт преждевременного рождения, так и сама процедура ВРТ.

Если при преждевременном рождении плодов с СЗРП и зачатых при помощи ВРТ можно говорить о внутриутробном эпигенетическом программировании, то в случае рождения плодов без СЗРП должен существовать другой механизм ремоделирования сердца. В этом случае такими механизмами могут быть ранний переход на легочное дыхание и перегрузка давлением левого желудочка. Внутриутробно оба желудочка работают в параллельном режиме и постнагрузка (систолическое артериальное давление) равномерно распределяется между ними за счет функционирующего артериального протока. После рождения и закрытия протока только один левый желудочек начинает работать против высокого системного артериального давления. В условиях незавершенных процессов пролиферации кардиомиоцитов, созревания сократительного аппарата и электромеханического сопряжения сердечных клеток эта нагрузка становится для желудочка ненормально высокой и вызывает компенсаторный запуск гипертрофии миокарда и изменение геометрической формы сердца. Этим объясняются факт отсутствия ремоделирования при рождении и появление его и гипертрофии сердца к третьему месяцу жизни недоношенных детей без СЗРП [23].

Следует отметить, что для всех недоношенных детей существует еще один механизм ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Это пренатальное введение матери кортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что такое введение всегда программирует артериальную гипертензию у потомства, даже если роды состоялись в срок [42]. Влияние и последствия введения глюкокортикоидов для сердца плода и новорожденного ребенка также широко описаны [43]. Показано, что глюкокортикоиды способствуют ускоренному созреванию микроструктуры миокарда (увеличению доли компактного миокарда), поддержанию артериального давления, систолической и диастолической функций сердца, оцененных по индексу производительности миокарда и соотношению трансмитральных потоков крови [43].

Важно, что фенотипические эффекты эпигенетического репрограммирования могут проявлять себя не при рождении, а в последующей жизни, когда организм сталкивается со стрессовыми влияниями внешней среды. Более того, доказано, что эпигенетические эффек-

ты могут передаваться через поколение [42]. Так, было продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция, гипертензия и инсулинорезистентность передавались на второе и даже третье поколение крыс, ограниченных по белку в диете [42]. Роль метилирования ДНК как высокодинамичного и обратимого процесса в постнатальном созревании и адаптации к патологическим условиям была показана в кардиомиоцитах человека как в сердцах плодов, новорожденных, так и в миокарде взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью [44]. Значительное изменение процесса метилирования ДНК показано как в клетках плаценты, так и в тканях плода (эндотелиоцитах сосудов пуповины) при ранней преэклампсии, часто заканчивающейся преждевременным рождением [37].

Возможные направления профилактики и дальнейших исследований

Эксперименты, проведенные на животных, убеждают в том, что развитие процессов, инициировавших ремоделирование сердечно-сосудистой системы через эпигенетическое программирование, может быть приостановлено при коррекции их в период, предшествующий рождению, или во время ранней постнатальной жизни [45, 46]. Этот период был назван «окном» возможностей, которое закрывается довольно быстро после рождения. В настоящее время проблема функциональных и структурных нарушений сердца у недоношенных детей в период постнатальной адаптации является наименее разработанной областью педиатрической кардиологии и может представлять важное направление дальнейших исследований. Интерес к этой проблеме вызван желанием не только предотвратить формирование стойких кардиальных нарушений у ребенка, но и профилактировать развитие сердечно-сосудистой патологии в последующей жизни. Возможность подобной профилактики подтверждает концепция «тысячедневого окна возможностей», согласно которой устранение причины программирования или раннее проведение профилактических и лечебных мероприятий в течение внутриутробного периода и первых двух лет жизни ребенка способны предотвратить неблагоприятные последствия для его здоровья в будущем [47]. Поскольку при внутриутробном программировании происходит не только ремоделирование сердечно-сосудистой системы, но и запуск метаболической патологии (ожирения, инсулинорезистентности), то среди предлагаемых профилактических мероприятий на первом месте отмечены рекомендации по поддержанию грудного вскармливания и сбалансированного питания недоношенных детей [46]. Важными представляются мониторирование артериального давления, регулярные ультразвуковые исследования сердца и сосудов таких детей, особенно подвергавшихся антенатальному действию кортикостероидов, направленные на раннее выявление признаков гипертензии, ремоделирования, и начало лечебных мероприятий при наличии маркеров начала ремоделирования сердца.

Заключение

Благодаря успехам акушерства и неонатологии порог выживаемости недоношенных новорожденных детей сдвинулся до массы тела 500 г [4]. Это привело к тому, что в на-

стоящее время количество детей, подростков и молодых людей, родившихся с низкой, а иногда и с экстремально низкой массой тела, постоянно увеличивается. В большинстве случаев у этих людей происходит процесс ремоделирования сердца, представляющий собой, с одной стороны адаптивный ответ сердца на возрастающее периферическое сопротивление сосудистой системы, связанное с эндотелиальной дисфункцией. С другой стороны, ремоделирование можно рассматривать и как самостоятельный процесс, связанный с уменьшением числа кардиомиоцитов, увеличением интерстициального фиброза, гипертрофией миокарда и уменьшением его сократительного резерва [31, 34]. Показаны три варианта ремоделирования сердца: с элонгацией левого желудочка; глобулярный, со сферизацией обоих желудочков; и гипертрофический [12]. Каждый из вариантов способен в последующей жизни приводить к патологии сердечно-сосудистой системы. Одним из механизмов, обуславливающих ремоделирование сердца, является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в повышении концентраций маркеров воспаления и антиангиогенного фактора эндоглина [27]. Значительную роль в ремоделировании сердца недоношенных детей играют механизмы эпигенетического репрограммирования и метилирования ДНК [37].

Помимо биологических механизмов адаптации следует упомянуть и эффект внутриутробного воздействия кортикостероидов как обязательного элемента профилактики дыхательных нарушений недоношенных. Кортикостероиды запускают процесс ускоренного созревания клеток миокарда и почек (с уменьшением числа нефронов) и тем самым программируют развитие артериальной гипертензии и ремоделирования сердца в последующей жизни. Таким образом, процесс ремоделирования сердца у недоношенных детей из биологического феномена перерастает в серьезную медицинскую проблему с далеко идущими медико-социальными последствиями. Современный этап развития теории перинатального программирования и концепция «тысячедневого окна возможностей» указывают нам обоснованные пути профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии, связанной с ремоделированием сердца недоношенных детей, и открывают новые возможности исследования этого важного феномена.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590031-8) и поддержана постановлением Правительства РФ от 16.03.2013 № 211 (соглашение 02.А03.21.0006).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.П. Ковтун — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; П.Б. Цывьян — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; Т.В. Чумарная — концепция статьи, анализ данных, ресурсы, написание окончательного варианта статьи; Т.В. Маркова — анализ данных, написание окончательного варианта статьи. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(6673):564–567. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
2. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1344S–1352S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1344s>
3. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010;121:2427–2436. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995>
4. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(1):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>
5. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013;128(13):1442–1450. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002428>
6. Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, et al. Cardiac remodeling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(16):2058–2066. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq104>
7. Pedrizzetti G, Domenichini F. Left ventricular fluid mechanics: the long way from theoretical models to clinical applications. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(1):26–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1101-x>
8. Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007>
9. Chumarnaya T, Alueva YS, Kochmasheva V, et al. Features of the left ventricular functional geometry in patients with myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):30–34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3537-5>
10. Liang Y-J, Zhang Q, Fang F, et al. Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2012;34(10):767–774. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs078>
11. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86–98. doi: <https://doi.org/10.1159/000357592>
12. Rodríguez-López M, Cruz-Lemini M, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Descriptive analysis of different phenotypes of cardiac remodeling in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17365>
13. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2):253–261. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75>
14. Mäkilä K, Vuolteenaho O, Jouppila P, Räsänen J. Ultrasonographic and biochemical markers of human fetal cardiac dysfunction in placental insufficiency. *Circulation*. 2002;105(17):2058–2063. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000015505.24187.FA>
15. Tsyvian P, Malkin K, Artemieva O, et al. Cardiac ventricular performance in the appropriate-for-gestational age and small-for-gestational age fetus: relation to regional cardiac non-uniformity and peripheral resistance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):35–41. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00734.x>
16. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, et al. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(6):385–390. doi: <https://doi.org/10.1080/jmf.11.6.385.390>
17. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial indices in infants born small for gestational age: analysis by speckle tracking. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):e49–e54. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12465>
18. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res*. 2006;60(5):592. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000242264.68586.28>
19. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int*. 2011;80(1):119–123. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.99>
20. Sullivan BA, McClure C, Hicks J, et al. Early heart rate characteristics predict death and morbidities in preterm infants. *J Pediatr*. 2016;174:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.042>
21. Sarvari SI, Rodríguez-Lopez M, Nuñez-García M, et al. Persistence of cardiac remodeling in preadolescents with fetal growth restriction. *Circ Card Imaging*. 2017;10(1):e005270. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005270>
22. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354(9186):1234–1241. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02131-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02131-5)
23. Aye CY, Lewandowski AJ, Lamata P, et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.96>
24. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev*. 2011;87(8):555–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.012>
25. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Pre-term heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
26. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713–720. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002583>
27. Tong W, Xue Q, Li Y, Zhang L. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H2113–H2121. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00356.2011>
28. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2975–2981. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234757>
29. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 2009;40(4):1176–1180. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.538025>
30. Elster N. Less is more: the risks of multiple births. *Fertility and Sterility*. 2000;74(4):617–623. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00713-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00713-5)
31. Valenzuela-Alcaraz B, Cruz-Lemini M, Rodríguez-López M, et al. Fetal cardiac remodeling in twin pregnancy conceived by assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):94–100. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17527>
32. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD fetal growth studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):221.e1–e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.044>
33. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardio-

- myocytes in rat hearts. *Pediatr Res.* 2005;57(6):796. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000157726.65492.CD>
34. Lim K, Zimanyi MA, Black MJ. Effect of maternal protein restriction in rats on cardiac fibrosis and capillarization in adulthood. *Pediatr Res.* 2006;60(1):83. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000220361.08181.c3>
 35. Torre I, González-Tendero A, García-Cañadilla P, et al. Permanent cardiac sarcomere changes in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *PLoS One.* 2014;9(11):e113067. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113067>
 36. Iruetagoiena JI, Gonzalez-Tendero A, Garcia-Canadilla P, et al. Cardiac dysfunction is associated with altered sarcomere ultrastructure in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):550.e1–e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.023>
 37. Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP, et al. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta.* 2017;58:122–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.070>
 38. Julian CG, Pedersen BS, Salmon CS, et al. Unique DNA methylation patterns in offspring of hypertensive pregnancy. *Clin Transl Sci.* 2015;8(6):740–745. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12346>
 39. Blair JD, Yuen RK, Lim BK, et al. Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(10):697–708. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gat044>
 40. Eroglu A, Layman LC. Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med.* 2012;30:092–104. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1307417>
 41. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004;328(7434):261. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.37957.560278.EE>
 42. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, et al. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):401. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.102>
 43. Rog-Zielinska EA, Richardson RV, Denvir MA, Chapman KE. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming. *J Mol Endocrinol.* 2014;52(2):R125–R135. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-13-0204>
 44. Haas J, Frese KS, Park YJ, et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2013;5(3):413–429. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201201553>
 45. Burdge GC, Lillycrop KA, Phillips ES, et al. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *J Nutr.* 2009;139(6):1054–1060. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.104653>
 46. Rodriguez-Lopez M, Osorio L, Acosta-Rojas R, et al. Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction. *Pediatr Res.* 2016;79(1-1):100. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.182>
 47. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease etiology and prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):248–253. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000191>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор [*Pavel B. Tsyvian*, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: pavel.tsyvian@gmail.com, SPIN-код: 1750-0200, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8186-6329>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор [*Olga P. Kovtun*, MD, PhD, Professor]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Маркова Татьяна Владимировна, к.м.н. [*Tatiana V. Markova*, MD, PhD]; e-mail: ta.ma.vl@mail.ru, SPIN-код: 1782-9104, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>

Чумарная Татьяна Владиславовна, к.б.н. [*Tatiana V. Chumarnaya*, PhD in Biology]; e-mail: chumarnaya@gmail.com, SPIN-код: 7978-8955, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>

Д.В. Шевырев, В.А. Козлов

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии,
Новосибирск, Российская Федерация

Роль гомеостатической пролиферации и мутаций генов МНС в развитии ревматоидного артрита

Этиология и патогенез ревматоидного артрита остаются малоизученными, несмотря на большое число исследований, посвященных этому вопросу. В данном обзоре мы выдвигаем гипотезу, согласно которой развитие ревматоидного артрита связано с генетически детерминированными изменениями в ландшафте презентации аутоантигенов, на которые накладывается изменение репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток вследствие процесса гомеостатической пролиферации. Мы предполагаем, что в результате этого процесса происходит качественное изменение клональной организации популяций эффекторных и регуляторных лимфоцитов, которое приводит к нарушению иммунного равновесия. Другими словами, возникает состояние, когда существуют аутореактивные клоны, для подавления которых нет специфических клонов T-регуляторных клеток. Если такие аутореактивные клоны имеют специфичность TCR к антигенным детерминантам, презентация которых усиливается в результате SNP мутаций в генах МНС, то происходит активация адаптивного иммунитета и развивается аутоиммунный процесс. По-видимому, терапия, основанная на специфической делеции аутореактивных клонов эффекторных клеток или на восполнении клонов T-регуляторных клеток с помощью технологий CAR-T-лимфоцитов, является перспективным подходом персонализированной медицины.

638

Ключевые слова: гомеостатическая пролиферация, SNP мутации, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, репертуары TCR
Для цитирования: Шевырев Д.В., Козлов В.А. Роль гомеостатической пролиферации и SNP мутаций генов МНС в развитии ревматоидного артрита. Вестник РАМН. 2020;75(6):638–646. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1298>

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное аутоиммунное заболевание (АИЗ), поражающее преимущественно суставы, а также другие системы органов, которое в отсутствие адекватного лечения часто приводит к инвалидности и ложится тяжелым социально-экономическим бременем. Заболеванию чаще подвержены женщины трудоспособного возраста — манифестация приходится на возраст от 45 до 60 лет. Распространенность РА в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [1]. В настоящее время считается, что РА — это мультифакториальное заболевание, обусловленное генетической предрасположенностью и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. В основе

патогенеза РА лежит нарушение толерантности к собственным антигенам. На начальной стадии заболевания происходит последовательная активация системы врожденного, а затем адаптивного иммунного ответа с продукцией аутоантител к различным молекулам, включая модифицированные антигенные детерминанты. На последующих стадиях РА клетки первичного и адаптивного иммунитета способствуют усилению и персистенции хронического воспаления [2].

Несмотря на то что в настоящее время накоплено огромное количество разнообразных данных относительно этиологии и патогенеза РА, точные причины и механизмы развития этого заболевания остаются в значительной степени неизвестными. Низкая конкордантность по развитию РА у монозигот-

D.V. Shevyrev, V.A. Kozlov

Research Institute for Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

The Role of Homeostatic Proliferation and Mutations in MHC Genes in the Development of Rheumatoid Arthritis

Great efforts have been made to study the etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in the last few decades, but this issue remains widely unknown. In this review, we suggest a hypothesis according to which the development of rheumatoid arthritis is associated with a genetically determined enhancement of self-antigens presentation and decrease in TCR repertoire diversity due to homeostatic proliferation (HP). We suppose that qualitative changes in the TCR landscape of effector and regulatory T-cells populations lead to immune disequilibrium. I.e. HP results in the condition when self-reactive T-cell clones appear to which no specific T-regulatory cells exist. If such self-reactive clones have TCR specific to modified auto-antigens, which presentation increased due to SNP mutations in MHC genes, then the adaptive immunity is activated, and rheumatoid arthritis develops. Obviously, therapy based on the deletion of self-reactive T-cells clones involved in the RA process or on the replenishment of Treg clones by CAR-T-cells is the perspective approach of personalized medicine.

Keywords: homeostatic proliferation, single nucleotide polymorphism, autoimmunity, rheumatoid arthritis, TCR diversity

For citation: Shevyrev DV, Kozlov VA. The Role of Homeostatic Proliferation and Mutations in MHC Genes in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(6):638–646. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1298>

ных близнецов накладывает определенные ограничения на представление о первостепенной роли генетических факторов в развитии РА. Предполагается, что влияние неблагоприятных факторов внешней среды приводит к реализации риска РА у лиц с генетической предрасположенностью. В данном обзоре мы предполагаем, что определенные изменения в разнообразии презентруемых антигенных детерминант, связанные с (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) SNP мутациями в генах главного комплекса гистосовместимости, и изменения репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток вследствие гомеостатической пролиферации являются ключевыми в развитии РА.

Вклад SNP мутаций генов МНС II в патогенез ревматоидного артрита

В настоящее время хорошо известно, что наследственные факторы являются предикторами развития и тяжести течения РА. Однако конкордантность по развитию РА у монозиготных близнецов составляет всего 12–15%, у дизиготных — 2–5% [3]. Такая относительно низкая конкордантность объясняется необходимостью реализации средовых факторов для развития заболевания. Наиболее значимым генетическим фактором риска развития РА является носительство аллели, расположенной в локусе главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II), — HLA-DR4. Отношение шансов развития РА у носителей аллели HLA-DR4 составляет 5:1. Связь между HLA-DR и РА была описана еще в 1970-х годах в исследовании, где было показано, что HLA-DR4 присутствует у 70% пациентов с РА в сравнении с 30% в контрольной группе условно здоровых доноров. В третьей гипервариабельной области цепи DRβ был идентифицирован так называемый эпитоп восприимчивости (susceptibility epitope, SE) [4], который расположен между 70-м и 74-м аминокислотными остатками и представляет последовательность глутамин–лизин–аргинин–аланин (QKRAA), которая присутствует в DR1β, а также в некоторых DR4- и DR14-цепях. Аллельные варианты, в которых наблюдается эпитоп восприимчивости, включают DRB*0401, DRB*0404, DRB*0405, DRB*0101 и DRB*1402. Более 90% пациентов с РА являются носителями по крайней мере одного из представленных аллелей [5–7]. Интересно отметить, что аминокислотные остатки эпитопа восприимчивости QKRAA расположены вне антигенсвязывающего желобка молекулы МНС II, и прямое участие в связывании антигенных детерминант этой последовательностью аминокислот остается под вопросом. Однако не вызывает сомнений связь эпитопа восприимчивости QKRAA с тяжестью заболевания, повышенной склонностью к внесуставным проявлениям и продукцией антител к цитруллинированным пептидам [8]. Не так давно в исследованиях, посвященных роли эпитопа восприимчивости в развитии РА, были идентифицированы дополнительные аминокислоты, помимо QKRAA, связанные с повышенным риском реализации заболевания. Было установлено, что три аминокислотных позиции (11, 71 и 74) цепи HLA-DRβ, а также аминокислотный полиморфизм в позиции 9 цепи HLA-B и в позиции 9 цепи HLA-DPβ1 практически полностью объясняют связь различных вариантов МНС с развитием РА. Аминокислоты во всех этих позициях расположены в антигенсвязывающем желобке молекул МНС и могут увеличивать риск заболевания через избирательную презентацию артрит-

ассоциированных антигенных детерминант, например фрагментов цитруллинированных протеинов. Например, валин или лейцин в положении 11 цепи HLA-DRβ значительно увеличивает аффинность связи желобка молекулы HLA-DR к цитруллинированному виментину, чем к неизмененному виментину, и соответственно увеличивает риск развития РА. В то время как серин в этом положении снижает риск развития заболевания [9]. Таким образом, РА-ассоциированные аллели обеспечивают более эффективную презентацию антигенных детерминант поврежденных (в основном цитруллинированных) протеинов Т-лимфоцитам, чем неизмененных белков, что является первым шагом вовлечения адаптивного иммунитета в патогенез РА [10]. Стоит отметить, что кроме генов МНС на данный момент выявлено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов генов, связанных с повышенным риском развития РА и других аутоиммунных заболеваний. Определенные аллельные варианты цитокинов и их рецепторов, различных ферментов и молекул, участвующих в активации и миграции лимфоцитов, связаны с повышенным риском развития РА [11, 12]. Например, некоторые функциональные гаплотипы фермента пептидил-аргинин-деиминазы (Peptidylarginine Deiminase, PAD), который участвует в цитруллинировании аминокислот, связаны с более высокой стабильностью и пролонгированным существованием мРНК данного фермента, что может усиливать цитруллинирование пептидов. Так, носители изоформы фермента PAD4 в 2 раза чаще подвержены развитию РА [13]. Установлено, что кроме генетических факторов эпигенетические изменения также способствуют развитию РА, что особенно хорошо проявляется у монозиготных близнецов. Было продемонстрировано высокое сходство профилей метилирования ДНК у монозиготных близнецов в отличие от дизиготных, что определяет более низкую конкордантность по реализации РА у дизиготных близнецов [14].

Негативное влияние факторов окружающей среды является необходимым для реализации РА. Установлена тесная связь между курением, ожирением, нерациональным питанием, особенностями микробиоты и различными инфекциями с развитием РА [15]. Однако в конечном итоге все эти факторы приводят к повреждению различных протеинов и последующему развитию иммунного ответа против «измененного своего» у лиц с генетической предрасположенностью, которая и определяет усиление презентации таких измененных аутоантигенов Т-лимфоцитам.

Начальная фаза заболевания (фаза инициации, или триггерная) связана с посттрансляционными модификациями различных протеинов под влиянием фермента нейтрофилов — пептидил-аргинин-деиминазы (PAD), которая преобразует положительно заряженный аргинин в полярный, но нейтральный цитруллин. Цитруллинированию подвергаются различные белки межклеточного матрикса, такие как виментин, фибрин, фибронектин, коллаген II типа, а также EBNA-1 (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1), гистоны, α-енолаза и др. Стоит отметить, что цитруллинирование пептидов повсеместно встречается в организмах млекопитающих в ходе физиологических или патологических процессов и не является уникальной особенностью РА. Однако продукция антител, распознающих цитруллинированные пептиды, отличает лиц, подверженных высокому риску развития РА. Такие антитела обнаруживаются более чем у 90% пациентов с РА. Наличие аутоантител к другим посттрансляционно модифицированным антигенам, появившимся в результате кар-

бамелирования или ацелирования протеинов, может наблюдаться в группе пациентов, негативных по антителам к цитруллинированным пептидам (АСРА). Существование АСРА-позитивных и негативных вариантов РА связано с особенностями антигенной презентации и ассоциировано с определенными аллельными вариантами МНС II, которые были описаны выше [16]. Посттрансляционные модификации протеинов в большей степени вызваны деятельностью нейтрофилов, в то время как появление антител к этим измененным протеинам отражает вовлеченность адаптивного иммунитета. Как было отмечено ранее, именно изменения в спектре презентуемых аутоантигенов играют ключевую роль в активации вторичного иммунного ответа при РА, что является одним из центральных факторов срыва аутоотолерантности.

Патологическая активация иммунной системы на разных клинических стадиях ревматоидного артрита

Важно отметить, что на этапе выработки антител в процесс включаются вторичные лимфоидные органы, которые зачастую не связаны с какими-либо суставами, так как посттрансляционные модификации протеинов и продукция соответствующих антител могут быть вызваны первичным инфекционным процессом или каким-либо повреждающим фактором, не связанным с суставами [15, 16]. Данная стадия может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, увеличением концентрации различных воспалительных цитокинов и хемокинов, а также нарушением обмена веществ [17].

Клиническая манифестация болезни (ранний артрит) связана с развитием симметричного синовита в мелких суставах и различными коморбидными состояниями [6]. На этом этапе в синовиальную оболочку проникают лейкоциты, которые продуцируют различные медиаторы воспаления, что приводит к изменению функциональной активности фибробластоподобных синовиоцитов (FLS). Массивная инфильтрация макрофагами и моноцитами играет ключевую роль в развитии синовиального воспаления [18]. АСРА вызывают продукцию TNF- α макрофагами и моноцитами через взаимодействие с цитруллинированным HSPA5 (Heat-shock 70kD protein-5) [19]. Увеличение соотношения провоспалительных моноцитов к противовоспалительным в синовиальной оболочке способствует остеокластогенезу и последующей костной деструкции [20]. Также было показано, что АРСА через TLR могут активировать тучные клетки, которые наряду с Th17-лимфоцитами являются одними из основных продуцентов провоспалительного IL-17 в синовии [21, 22]. Накопление дендритных клеток (преимущественно миелоидных) в полости сустава индуцирует дифференцировку и активацию T- и В-клеток, которые на данной стадии становятся основными патогенетическими факторами РА, поддерживают синовит, участвуют в продукции аутоантител и провоспалительных цитокинов [16].

Стадия развитого артрита характеризуется гиперплазией синовия, повреждением хрящевой и костной тканей, а также системными проявлениями заболевания. Чрезмерная пролиферация фибробластоподобных синовиоцитов (FLS) возникает в результате потери контактного торможения, а также повышенной устойчивости к апоптозу этих клеток из-за изменения функциональной активности транскрипционного фактора p53, избыточной экс-

прессии HSP70 и активации HSF1 (Heat Shock Factor 1) в условиях воспаления. Активация FLS приводит к продукции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, что создает микроокружение для пролиферации эффекторных T- и В-клеток и способствует привлечению и накоплению нейтрофилов в синовии. Все это обеспечивает персистенцию воспаления и дальнейшее повреждение тканей сустава [23–25]. Происходит прогрессирующее снижение числа хондроцитов из-за апоптоза, деградация компонентов хрящевого матрикса, что проявляется сужением суставной щели на рентгенографии. Повышенные концентрации TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и RANKL, а также взаимодействие АСРА-антител с предшественниками остеокластов вызывают усиление остеокластогенеза, нарушают формирование костной ткани *de novo*, приводят к костной резорбции и потере костной массы [26–28].

Также РА характеризуется рядом системных внесуставных проявлений, развитие которых не только влияет на физическое и эмоциональное здоровье пациентов, но также усугубляет прогноз и влияет на выживаемость [29]. Внесуставные проявления РА могут возникнуть на любом этапе после начала заболевания и включают поражение кожи, глаз, сердца, легких, почек, нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Вовлечение в патологический процесс перечисленных систем органов чаще наблюдается у пациентов с тяжелым, активным течением заболевания, связано с повышенной смертностью и ассоциировано с носительством аллели HLA-DR4. Внесуставные проявления РА встречаются примерно у 40% пациентов вне зависимости от пола и возраста [30]. Например, показано, что при РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 4 раза выше, чем в общей популяции, и они представляют основную причину повышенной смертности пациентов с РА. Главными причинами развития этой группы патологий являются эндотелиальная дисфункция и склонность к повышенному атерогенезу при РА [31]. Глазные патологии, связанные с РА, также выступают факторами, ухудшающими течение заболевания. Наиболее часто встречаются кератоконъюнктивиты, кератиты, увеиты и склериты. Последние две патологии могут приводить к потере зрения [32]. Наиболее частым кожным симптомом являются ревматические узелки, которые встречаются в 20% всех внесуставных проявлений. В центральной части узелка наблюдается фибриноидный некроз, окруженный фибробластами: считается, что он возникает из-за воспаления мелких сосудов. Другими кожными проявлениями ревматоидного васкулита являются точечные кровоизлияния, периунгулярные инфаркты и язвы на ногах [33]. Заболевание легких встречается примерно у 7% пациентов с РА, преимущественно это интерстициальные болезни легких, они также наблюдаются чаще в группе АСРА-позитивных пациентов, и их развитие ассоциировано с повышенной смертностью [34]. Гематологические проявления РА включают анемию, нейтропению, склонность к злокачественным процессам, а также изменения числа тромбоцитов [35]. Множество различных факторов приводит к развитию анемии, к ним можно отнести действие медикаментов, повышенную склонность к желудочно-кишечным кровотечениям, подавление костномозгового кроветворения и эритропоэза [36]. При этом тяжесть анемии коррелирует с активностью течения РА и выраженностью суставного синдрома [37].

В ряде исследований было показано, что центральная роль в патогенезе внесуставных проявлений при РА

принадлежит провоспалительным цитокинам, особенно семейству фактора некроза опухоли TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-17 [38]. Опосредованное цитокинами воспаление определяет развитие васкулита и формирование ревматических узелков, является основой повышенного атерогенеза при развитии сердечно-сосудистых осложнений, участвует в патогенезе глазных симптомов и легочных проявлений. Установлено, что повышенный уровень TNF- α негативно влияет на кроветворение и выступает одной из причин нарушения эритропоэза [39]. Повышенная сывороточная концентрация IL-6 стимулирует выработку гепсидина гепатоцитами, который нарушает поступление железа в клетки эритроидного дифферона, что также является одним из факторов развития анемии [40].

Системные и внесуставные проявления РА обычно развиваются после манифестации заболевания и связаны с вовлечением в процесс адаптивного иммунитета. Несмотря на важную роль генетических факторов как предикторов развития РА, в настоящее время аутоиммунные заболевания ревматологического профиля рассматриваются как клинические синдромы, развитие которых связано с избыточной, патологической активацией Т- и В-клеток, антигенпрезентирующих (АПК) и других клеток, что приводит к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов. Таким образом, в основе патогенеза РА лежит нарушение аутоотолерантности, которое происходит в результате комбинированного действия генетических и средовых факторов, и нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы играет ключевую роль в развитии РА [41].

Значение лимфопении в развитии аутоиммунных заболеваний и ревматоидного артрита

По-видимому, одного усиления презентации измененных аутоантигенов недостаточно для развития всех описанных выше иммунологических проявлений, и требуется некое качественное изменение иммунной системы, которое приведет к дальнейшему развитию патологических процессов, связанных с различными клиническими стадиями РА.

В этом контексте интересно отметить, что в последние годы широко обсуждается общая модель развития аутоиммунных заболеваний, в которой в качестве причин нарушения аутоотолерантности рассматриваются два фактора: триггер в виде лимфопении и какое-либо нарушение, связанное с абсолютным или относительным снижением функции регуляторного звена иммунитета [42, 43], например истощение пула Т-регуляторных клеток, локальное воспаление тканей вследствие действия какого-либо повреждающего фактора или избыточная продукция провоспалительных цитокинов в мышечных моделях аутоиммунных заболеваний. По-видимому, усиление презентации собственных антигенов Т-лимфоцитам также может являться нарушением, которое приводит к относительному дефициту функции регуляторного звена иммунитета. Исследования на мышцах четко демонстрируют связь между нарушением аутоотолерантности и лимфопенией, однако оба состояния часто существуют независимо. Мыши с лимфопенией, полученные в результате генетических манипуляций или постнатального облучения, в большинстве случаев не демонстрируют развитие аутоиммунных патологий [44]. Кроме того, некоторые мышеч-

ные аутоиммунные синдромы явно возникают у мышей с нормальным количеством Т-клеток. Тем не менее многие хорошо описанные мышечные модели аутоиммунитета встречаются у мышей с лимфопенией, и тщательный анализ существующих данных показывает, что сама лимфопения вносит вклад в патогенез аутоиммунных патологий [45]. Например, для мышей линии NOD характерна лимфопения, и у них развивается аутоиммунный диабет, при этом восстановление пула Т-клеток за счет иммунизации или адаптивного переноса значительно отсрочивает или предотвращает развитие диабета [46]. Важно отметить, что сама по себе лимфопения не является достаточной для развития аутоиммунных симптомов. Так, для конгенных мышей линии Idd3.NOD также характерна лимфопения, однако у них не наблюдаются признаки аутоиммунных заболеваний. При изучении генетических отличий между этими линиями мышей было обнаружено, что NOD-мыши имеют повышенную продукцию IL-21 и повышенную экспрессию рецептора этого цитокина на Т-клетках [42]. Таким образом, самопроизвольное развитие аутоиммунного диабета у мышей NOD, по-видимому, является результатом сочетания лимфопении и увеличения продукции IL-21. При этом по отдельности одной лимфопении или повышенной экспрессии IL-21 недостаточно для развития аутоиммунных проявлений. Из этого следует, что лимфопения является триггером развития аутоиммунного синдрома, по крайней мере у мышей линии NOD.

Релевантность данной двухфакторной модели развития АИЗ хорошо демонстрируют исследования, проведенные Zhang и Bevan на мышечных моделях с нокаутом гена, отвечающего за экспрессию рецептора TGF- β на Т-клетках [47]. В этих исследованиях было показано, что для развития аутоиммунных проявлений требуются триггер, такой как лимфопения, и одновременное нарушение сигнального пути TGF- β . При этом сохранение передачи сигнала от TGF- β на фоне лимфопении предотвращает развитие аутоиммунных проявлений, и, наоборот, нарушение сигнального пути TGF- β в отсутствие лимфопении не вызывает аутоиммунных заболеваний [43, 47]. В предыдущих исследованиях было показано, что Т-регуляторные клетки при адаптивном переносе от мышей дикого типа не предотвращают развитие аутоиммунных синдромов у мышей с дефицитом экспрессии рецептора TGF- β [48, 49]. Однако роль этих клеток в данной модели не может быть полностью проигнорирована. Учитывая, что продукция TGF- β является одним из основных механизмов действия Treg-клеток, можно предположить, что Т-клетки, дефицитные по экспрессии рецептора к TGF- β , имеют повышенную резистентность к супрессорным влияниям со стороны Treg-лимфоцитов в данной модели [42]. Являясь одними из основных продуцентов TGF- β , Treg-клетки могут играть важную роль в контексте двухфакторной модели аутоиммунных заболеваний, так как недостаточность их функций может представлять второй фактор, помимо лимфопении, необходимый для развития АИЗ. Действительно хорошо описано развитие аутоиммунных заболеваний у человека и животных при тотальной недостаточной функциональной активности Treg-лимфоцитов вследствие дефицита FoxP3 или нарушения сигналинга IL-2 [50, 51].

В данном контексте стоит отметить, что лимфопения часто сопровождается различными аутоиммунными заболеваниями человека. Снижение общего числа лимфоцитов наблюдается при ревматоидном артрите, сахарном диабете I типа, болезни Крона, системной красной волчан-

ке, первичных васкулитах и синдроме Шегрена [52, 53]. Однако трудно достоверно определить, является лимфопения причиной или следствием аутоиммунных заболеваний. Кроме того, сами терапевтические подходы к лечению АИЗ могут вызывать лимфопению. В 2000-х годах был проведен ряд исследований, в которых обнаружено, что у пациентов с АИЗ, в частности при РА, с самых ранних этапов заболевания и вне зависимости от стадии наблюдается значительное снижение тимопоэза, что может служить первичной причиной лимфопении [54]. Более того, в некоторых работах было показано, что при лечении заболеваний, которые требуют применения терапевтических методов, вызывающих лимфопению, с высокой частотой вторично развиваются различные аутоиммунные синдромы, индуцированные снижением числа лимфоцитов [55].

Таким образом, становится очевидным, что помимо генетических факторов лимфопения может играть роль триггера в развитии РА. Механизмы негативного влияния лимфопении разнообразны, сложны и напрямую связаны с процессом гомеостатической пролиферации (ГП). ГП — это физиологический процесс численного восстановления периферического пула Т-лимфоцитов после лимфопении любой этиологии путем антигенспецифической пролиферации лимфоцитов под влиянием IL-7 и IL-15, который в зависимости от выраженности лимфопении может приобретать патологические черты [56–58].

Стоит отметить, что в условиях лимфопении формируется относительный дефицит IL-2 из-за снижения числа клеток — продуцентов этого цитокина, и *in vivo* это может являться дополнительным условием снижения функциональной активности Treg-клеток, для гомеостаза которых IL-2 играет первостепенную роль. Это приводит к растормаживанию пролиферации различных клонов Т-клеток, в числе которых большую часть могут занимать аутореактивные клоны [59–62]. В этом контексте стоит отметить, что способность Treg-лимфоцитов подавлять пролиферацию эффекторных клеток, вызванную сильным сигналом TCR, резко снижается в присутствии IL-7 [63], уровень которого повышен при лимфопении. Это является дополнительным фактором, который обеспечивает ускользание аутореактивных клонов Т-лимфоцитов от супрессорного влияния Treg-клеток в условиях гомеостатической пролиферации. Отбор аутореактивных клонов в процессе ГП происходит благодаря конкуренции между различными клонами Т-лимфоцитов за сигналы к пролиферации, в числе которых наибольшую роль начинает играть сигнал, передающийся через TCR. В этой конкуренции преимущество принадлежит тем клонам лимфоцитов, чьи TCR с относительно более высокой аффинностью связывают пептид в комплексе МНС. Учитывая, что одновременно в организме не может презентироваться все разнообразие антигенных детерминант и в результате кросспрезентации большую часть представляемых антигенов составляют эпитопы собственных белков, можно предположить, что в пролиферацию вступают клетки с более высоким сродством TCR к аутопептидам, а также небольшое число клонов, специфичных к чужеродным антигенам, которые в данный момент присутствуют в организме. Показано, что в процесс ГП вступает примерно 30% Т-лимфоцитов, и это клетки, обладающие относительно высоким аффинитетом к аутоантигенам [64]. Таким образом, в результате гомеостатической пролиферации происходят отбор потенциально аутореактивных клонов Т-клеток и их пролиферация.

Это приводит к снижению разнообразия репертуара Т-клеточных рецепторов и увеличивает вероятность развития аутоиммунных заболеваний.

Хорошо известно, что основными клетками, которые обеспечивают периферическую аутоотолерантность, являются Treg-лимфоциты, обладающие широким спектром супрессорных механизмов. Образование Treg-клеток в организме может происходить в тимусе (tTreg) и на периферии (pTreg) вследствие индукции Treg-лимфоцитов из эффекторных CD4⁺-лимфоцитов в определенных условиях [65]. Известно, что репертуары TCR между tTreg- и эффекторными CD4⁺-клетками перекрываются слабо [66]. По-видимому, во множестве клонов эффекторных Т-клеток с общим с tTreg-клетками набором специфичностей TCR представлено наибольшее число аутореактивных клонов, которые должны быть подавлены на периферии с помощью Treg-лимфоцитов той же специфичности. В этом контексте важными с точки зрения понимания баланса между эффекторными и регуляторными клетками при ревматоидном артрите представляются исследования М. Rossetti et al., в которых был проведен анализ репертуаров TCR для Treg-лимфоцитов и эффекторных Т-клеток в общем кровотоке, а также в синовиальной жидкости суставов, вовлеченных в патологический процесс. В результате исследования было выявлено несколько интересных особенностей. Во-первых, пулы эффекторных и регуляторных клеток в синовии были представлены узкими репертуарами TCR, которые частично перекрывались, т.е. часть активированных Treg-клеток, связанных с воспалением в синовии, имеют общую антигенную специфичность TCR с эффекторными Т-лимфоцитами, участвующими в поддержании воспаления в суставах. В противоположность этому репертуары эффекторных и регуляторных клеток, не принадлежащие синовиальному множеству TCR, не перекрывались. Это подтверждает предположение, что Treg-лимфоциты действуют в высокой степени специфично по отношению к антигену. Стоит отметить, что эффекторные клетки, принадлежащие синовиальному множеству TCR, имели активированный фенотип, присутствовали в периферическом кровотоке и характеризовались высокой продукцией провоспалительных цитокинов. Подобно эффекторам, Treg-клетки, принадлежащие синовиальному множеству TCR, имели активированный фенотип и были представлены в периферическом кровотоке в популяции HLA-DR⁺ Treg-клеток. Супрессорная активность этих клеток была сохранена и не отличалась от остальных Treg-лимфоцитов периферического кровотока. Кроме того, репертуары TCR эффекторных и регуляторных клеток, принадлежащие синовиальному множеству, были индивидуальными для каждого пациента [67]. Таким образом, представляется важным принимать во внимание гетерогенность популяции Treg-клеток, которая определяется антигенной специфичностью TCR. Возможно, дефект в регуляторных механизмах при РА определяется не на популяционном уровне, а на уровне, ограниченном набором клонов Treg-клеток, имеющих высокую специфичность к определенным антигенам, в отношении которых происходит нарушение толерантности. В этом контексте важно учитывать, что репертуары TCR между ассоциированными с воспалением регуляторными и эффекторными клетками перекрывались лишь частично, что говорит о наличии «пробелов» в популяции Treg-лимфоцитов. Другими словами, существуют такие клоны эффекторных клеток, для которых нет Treg-клонов с соответствующей специфичностью TCR, что может представлять основу для нарушения

равновесия между регуляторными и эффекторными звеньями иммунитета. Более того, для каждого пациента такое клональное несоответствие индивидуально. По-видимому, это объясняется тем, что в каждом конкретном случае в основе патологического процесса лежат разные наборы антигенных детерминант, в отношении которых нарушается толерантность.

Стоит отметить, что в последние годы большое внимание уделяется исследованиям разнообразия TCR различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Показано значительное снижение такого разнообразия с возрастом [68], что может происходить вследствие гомеостатической пролиферации и негативно влиять на поддержание иммунного равновесия в организме. Возможно, вклад гомеостатической пролиферации в повышение вероятности АИЗ в большей степени сводится даже не к отбору потенциально аутореактивных клонов, а к снижению разнообразия TCR. По-видимому, во время инициации иммунного ответа против какого-либо антигенного вызова происходит одновременная активация широкого спектра клонов Т-клеток. При этом в процессе разворачивания полноценного иммунного ответа в зависимости от природы антигенного стимула происходят выбор наиболее оптимальных типов иммунного ответа и дальнейшая экспансия узкого спектра клонов, наиболее подходящих для элиминации антигена или выработки толерантности к нему. Логично предположить, что успех такого «маневра» иммунной системы напрямую связан с разнообразием специфичностей TCR, задействованных на начальных этапах иммунного ответа. И уменьшение разнообразия репертуара TCR сужает область для такого «маневра» и снижает вероятность развития оптимального иммунного ответа в отношении какого-либо антигенного стимула, будь то ауто-, опухолевые или инфекционные антигены. Таким образом, речь идет о защитном разнообразии TCR (Protective Diversity), которое, по-видимому, является основным гарантом сохранения иммунного равновесия.

Заключение

В течение жизни организм человека подвергается действию множества негативных факторов, таких как различные стрессы, инфекции, радиация, другие физические и химические воздействия, которые могут приводить к развитию лимфопении. Основными механизмами, направленными на восполнение пула Т-лимфоцитов, после лимфопении являются тимопоэз и гомеостатическая пролиферация. Однако интенсивность тимопоэза резко снижается примерно к 20 годам и перестает играть существенную роль [69], что связано с возрастной инволюцией тимуса, и ГП приобретает первостепенное значение. Образование новых лимфоцитов в тимусе из костномозговых предшественников обеспечивает сохранение разнообразия репертуаров TCR эффекторных и регуляторных клеток, в то время как ГП сопровождается снижением такого разнообразия, что, по-видимому, приводит к качественным изменениям иммунной системы и ее способности поддерживать иммунное равновесие при встрече с различными антигенными вызовами в течение жизни. Стоит отметить, что ГП — это физиологический процесс, однако при частом возникновении выраженной лимфопении ее интенсивность значительно возрастает. Это приводит к количественно-качественным изменениям, и ГП приобретает черты патологического

процесса [56–58]. Так или иначе, любой человек в течение жизни сталкивается с лимфопенией и процессом гомеостатической пролиферации, однако аутоиммунные заболевания развиваются не у всех. Здесь, по-видимому, требуется наличие генетической предрасположенности, которая проявляется в изменении ландшафта презентации антигенных детерминант и в усилении презентации модифицированных аутоантигенов, в отношении которых нарушается толерантность при РА. Изменение спектров специфичностей TCR регуляторных и эффекторных клеток, которое носит индивидуальный и вероятностный характер, приводит к состоянию, когда одновременно присутствуют аутореактивные клоны эффекторных клеток и отсутствуют клоны регуляторных лимфоцитов, способных специфично подавить активацию соответствующих клонов эффекторных клеток. На этом фоне усиление презентации модифицированных аутоантигенов в результате SNP мутаций в генах МНС становится пусковым механизмом активации адаптивного иммунитета и приводит к развитию патологических процессов, характерных для ревматоидного артрита.

Таким образом, в данном обзоре мы постарались описать один из возможных механизмов инициации и дальнейшего развития РА, который, вероятно, может оказаться релевантным и для других аутоиммунных патологий. На наш взгляд, для уточнения и детализации описанных выше механизмов требуются масштабные исследования с использованием методов секвенирования РНК одиночных клеток у различных пациентов с РА и здоровых доноров с целью изучения клональной организации популяций эффекторных и регуляторных клеток, а также определение индивидуальных антигенных детерминант, в отношении которых происходит нарушение толерантности. Однако последнее сопряжено с рядом методических трудностей. Выявление специфических клонов Т-лимфоцитов, которые участвуют в нарушении толерантности, позволит использовать индивидуальные подходы к терапии пациентов с РА, основанные на специфическом воздействии на эти клоны с помощью моноклональных антител или CAR-Т-лимфоцитов [70, 71]. Причем такая специфичность может быть основана на целевом воздействии даже не на гипервариабельные, а на вариабельные участки TCR, что позволит производить клональную делецию узкого спектра клонов, в том числе клонов, ответственных за развитие заболевания. Такой подход даст возможность сохранять разнообразие репертуара TCR, а не уничтожать целые популяции клеток, как, например, при использовании анти-CD19 CAR-Т-лимфоцитов в лечении В-клеточных лейкозов [72, 73].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Д.В. Шевырев — разработка концепции, написание обзора; В.А. Козлов — финальное утверждение публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
2. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, et al. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):175–184.
3. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–361. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01661>
4. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–1213. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780301102>
5. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):801–806. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-10-801>
6. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
7. Ting YT, Petersen J, Ramarathinam SH, et al. The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis. *J Biol Chem*. 2018;293(9):3236–3251. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001013>
8. Okada Y, Kim K, Han B, et al. Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6916–6926. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu387>
9. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–296. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.1076>
10. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1117–1121. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21739>
11. Rawlings DJ, Dai X, Buckner JH. The role of PTPN22 risk variant in the development of autoimmunity: finding common ground between mouse and human. *J Immunol*. 2015;194(7):2977–2984. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403034>
12. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, Kochi Y. Genetics of rheumatoid arthritis in Asia — present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(6):375–379. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.7>
13. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34(4):395–402. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1206>
14. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, et al. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*. 2009;41(2):240–245. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.286>
15. Croia C, Bursi R, Suter D, et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):347–357
16. Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
17. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1554–1561. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.124537>
18. Burmester GR, Dimitriu-Bona A, Waters SJ, Winchester RJ. Identification of three major synovial lining cell populations by monoclonal antibodies directed to Ia antigens and antigens associated with monocytes/macrophages and fibroblasts. *Scand J Immunol*. 1983;17(1):69–82. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1983.tb00767.x>
19. Lu MC, Lai NS, Yu HC, et al. Anti-citrullinated protein antibodies bind surface-expressed citrullinated Grp78 on monocyte/macrophages and stimulate tumor necrosis factor alpha production. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1213–1223. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27386>
20. Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, et al. M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: A Contribution of Imbalance of M1/M2 Monocytes to Osteoclastogenesis. *Front Immunol*. 2018;8:1958. Published 2018 Jan 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01958>
21. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol*. 2010;184(7):3336–3340. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903566>
22. Suurmond J, Rivellesse F, Dorjée AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1915–1923. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205562>
23. Filer A, Parsonage G, Smith E, et al. Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2096–2108. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21930>
24. Aupperle KR, Boyle DL, Hendrix M, et al. Regulation of synovio-cyte proliferation, apoptosis, and invasion by the p53 tumor suppressor gene. *Am J Pathol*. 1998;152(4):1091–1098
25. Schett G, Redlich K, Xu Q, et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *J Clin Invest*. 1998;102(2):302–311. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI2465>
26. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1295–1349. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>
27. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1068–1076. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1045>
28. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791–1802. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60975>
29. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(1):62–67
30. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213–217. doi: <https://doi.org/10.1007/pl00006853>
31. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–2745. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-%23)
32. Young S. Ocular involvement in connective tissue disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(4):323–326. doi: [10.1007/s11882-005-0076-y](https://doi.org/10.1007/s11882-005-0076-y)
33. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(2):88–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.04.006>
34. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement

- and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2031–2038. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
35. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):251–259. doi: <https://doi.org/10.1080/030097402760375124>
 36. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1091–1095. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0133-4>
 37. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl7A):S0S–S7S. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.012>
 38. Moreland LW, Curtis JR. Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):132–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.003>
 39. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood*. 2002;100(2):474–482. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0136>
 40. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI20945>
 41. Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x>
 42. Krupica T Jr, Fry TJ, Mackall CL. Autoimmunity during lymphopenia: a two-hit model. *Clin Immunol*. 2006;120(2):121–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.04.569>
 43. L'Huillier A, Ren G, Shi Y, Zhang J. A two-hit model of autoimmunity: lymphopenia and unresponsiveness to TGF- β signaling. *Cell Mol Immunol*. 2012;9(5):369–370. doi: <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.25>
 44. Stutman O. Postthymic T-cell development. *Immunol Rev*. 1986;91:159–194. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1986.tb01488.x>
 45. Gleeson PA, Toh BH, van Driel IR. Organ-specific autoimmunity induced by lymphopenia. *Immunol Rev*. 1996;149:97–125. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1996.tb00901.x>
 46. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell*. 2004;117(2):265–277. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00335-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00335-6)
 47. Zhang N, Bevan MJ. TGF- β signaling to T cells inhibits autoimmunity during lymphopenia-driven proliferation. *Nat Immunol*. 2012;13(7):667–673. Published 2012 May 27. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2319>
 48. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
 49. Marie JC, Liggitt D, Rudensky AY. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor- β receptor. *Immunity*. 2006;25(3):441–454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.07.012>
 50. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–73. doi: <https://doi.org/10.1038/83784>
 51. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(4):430–435. doi: <https://doi.org/10.1097/00002281-200307000-00010>
 52. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):178–180. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1208>
 53. Symmons DP, Farr M, Salmon M, Bacon PA. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. *J R Soc Med*. 1989;82(8):462–463
 54. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, et al. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(16):9203–9208. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9203>
 55. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(50):20200–20205. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1313654110>
 56. Шевырев Д.В., Терешенко В.П., Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация: от нормы к патологии // *Российский иммунологический журнал*. — 2018. — № 15. — С. 91–105 [Shevyrev DV, Tereshchenko VP, Kozlov VA. Homeostatic proliferation: from health to pathology. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(4):91–105 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S1028722118020016>
 57. Shevyrev D, Tereshchenko V, Manova O, Kozlov V. Homeostatic proliferation as a physiological process and a risk factor for autoimmune pathology. *AIMS Allergy and Immunology*. 2021;5(1):18–32. doi: <https://doi.org/10.3934/Allergy.2021002>
 58. Шевырев Д.В., Блинова Е.А., Козлов В.А. Влияние гуморальных факторов гомеостатической пролиферации на Т-регуляторные клетки in vitro // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 286–293 [Shevyrev DV, Blinova EA, Kozlov VA. The influence of humoral factors of homeostatic proliferation on T-regulatory cells in vitro. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):286–293. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-286-293>
 59. Ge Q, Rao VP, Cho BK, et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(4):1728–1733. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1728>
 60. Theofilopoulos AN, Dummer W, Kono DH. T cell homeostasis and systemic autoimmunity. *J Clin Invest*. 2001;108(3):335–340. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI12173>
 61. Kassiotis G, Zamoyska R, Stockinger B. Involvement of avidity for major histocompatibility complex in homeostasis of naive and memory T cells. *J Exp Med*. 2003;197(8):1007–1016. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021812>
 62. Kieper WC, Burghardt JT, Surh CD. A role for TCR affinity in regulating naive T cell homeostasis. *J Immunol*. 2004;172(1):40–44. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.40>
 63. Heninger AK, Theil A, Wilhelm C, et al. IL-7 abrogates suppressive activity of human CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells and allows expansion of alloreactive and autoreactive T cells. *J Immunol*. 2012;189(12):5649–5658. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201286>
 64. Ge Q, Rao VP, Cho BK, et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(4):1728–1733. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1728>
 65. Zheng SG, Wang J, Wang P, Gray JD, Horwitz DA. IL-2 is essential for TGF- β to convert naive CD4+CD25- cells to CD25+Foxp3+ regulatory T cells and for expansion of these cells. *J Immunol*. 2007;178(4):2018–2027. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2018>
 66. Pacholczyk R, Ignatowicz H, Kraj P, Ignatowicz L. Origin and T cell receptor diversity of Foxp3+CD4+CD25+ T cells. *Immunity*. 2006;25(2):249–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.05.016>
 67. Rossetti M, Spreafico R, Consolaro A, et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):435–441. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208992>

68. Britanova OV, Putintseva EV, Shugay M, et al. Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling. *J Immunol.* 2014;192(6):2689–2698. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302064>
69. Murray JM, Kaufmann GR, Hodgkin PD, et al. Naive T cells are maintained by thymic output in early ages but by proliferation without phenotypic change after age twenty. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(6):487–495. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2003.01191.x>
70. Shugay M, Bagaev DV, Zvyagin IV, et al. VDJdb: a curated database of T-cell receptor sequences with known antigen specificity. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D419–D427. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx760>
71. Oh J, Warshaviak DT, Mkrtychyan M, et al. Single variable domains from the T cell receptor β chain function as mono- and bifunctional CARs and TCRs. *Sci Rep.* 2019;9(1):17291. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53756-4>
72. Migalska M, Sebastian A, Radwan J. Profiling of the TCR β repertoire in non-model species using high-throughput sequencing. *Sci Rep.* 2018;8(1):11613. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30037-0>
73. Israelson MA, Stepanov AV, Staroverov DB, et al. Testing of monoclonal antibodies against T-cell receptor associated with ankylosing spondylitis. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2018;(5):71–79. doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.064>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шевырев Даниил Вадимович, к.м.н., м.н.с. [*Daniil V. Shevurev*, MD, PhD, Junior Research Associate];
адрес: 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14 [address: 14 Yadrintsevskaya str., 630099, Novosibirsk, Russia];
e-mail: dr.daniil25@mail.ru, SPIN-код: 2327-7486, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7084-081X>

Козлов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir A. Kozlov*, MD, PhD, Academician of the RAS]; e-mail: vako40@yandex.ru, SPIN-код: 3573-7490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1756-1782>

А.В. Ткачук, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова,
Т.В. Никонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза. Взаимное влияние патологий

Заболевания щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза, и сахарный диабет являются двумя наиболее распространенными эндокринными нарушениями, встречающимися в клинической практике. Данные патологии оказывают взаимное влияние друг на друга. С одной стороны, гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции углеводного обмена: избыточная продукция тиреоидных гормонов ассоциирована с гипергликемией, в то время как при гипотиреозе наблюдается сниженный уровень продукции глюкозы печенью. С другой стороны, нарушение в гомеостазе глюкозы воздействует на функциональное состояние щитовидной железы: в органе развиваются дистрофические, склеротические и атрофические процессы, что представляет собой проявление диабетической микроангиопатии. Данная статья демонстрирует необходимость учета взаимного влияния патологий для оптимального лечения этих состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, углеводный обмен, инсулинорезистентность, щитовидная железа, тиреоидные гормоны

Для цитирования: Ткачук А.В., Михина М.С., Ибрагимова Л.И., Никонова Т.В., Трошина Е.А. Сахарный диабет и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):647–652. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1182>

647

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции в структуре всех эндокринных заболеваний в мире, являясь «эпидемией» нашего времени. Согласно данным Международной диабетической федерации, численность больных с СД в мире в 2017 г. составила 425 млн в возрасте от 20 до 79 лет, и по прогнозам к 2045 г. она увеличится до 629 млн человек в этом же возрастном диапазоне [1]. Второе место по распространенности среди эндокринопатий после СД занимает тиреоидная патология. Гипертиреоз наблюдается в 0,2–1,3% случаев в йодонасыщенных регионах, тогда как гипотиреоз составляет 1–2%, повышаясь до 7% у лиц в возрасте от 85 до 89 лет [2]. Результаты последних исследований свидетельствуют, что между данными заболеваниями существует тесная взаимосвязь. С одной стороны, тиреоидные гормоны участвуют в регуляции углеводного обмена и функции поджелудочной железы, а с другой — СД оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) в различной степени. В 1980 г. Gray et al. в своем исследовании показали, что риск развития заболеваний ЩЖ, в частности аутоиммунного тиреоидита, значительно выше у паци-

ентов с СД 1 типа [3]. На сегодняшний день сочетание аутоиммунных заболеваний ЩЖ (аутоиммунного тиреоидита / болезни Грейвса) и СД 1 типа выделяется в отдельный синдром — аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа. Тем не менее риски развития патологии ЩЖ высоки и у пациентов с СД 2 типа, несмотря на различия в этиологии и патогенезе СД 1 и 2 типов. Наиболее распространенной дисфункцией ЩЖ при СД 2 типа является гипотиреоз, преимущественно субклинический: по данным метаанализа публикаций 1980–2014 гг., у пациентов с СД 2 типа риск развития субклинического гипотиреоза в 1,93 раза выше [4]. Кроме того, диабетические макро- и микрососудистые осложнения чаще выявлены у пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом, чем с СД 2 типа с нормальной функцией ЩЖ. Гипо- и гипертиреоз способствуют нарушению углеводного обмена с возможным развитием в последующем СД 2 типа. По данным различных исследований отмечено, что пациенты-женщины и пациенты моложе 65 лет с дисфункцией ЩЖ имеют более высокий риск развития СД 2 типа [5].

A.V. Tkachuk, M.S. Mikhina, L.I. Ibragimova, T.V. Nikonova, E.A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction, Including Autoimmune Genesis. Mutual Influence of Pathologies

Thyroid disease, including autoimmune genesis, and diabetes mellitus are the two most common endocrine diseases in clinical practice. These pathologies have a mutual influence on each other. On the one hand, thyroid hormones are involved in regulation of carbohydrate metabolism: excessive production of thyroid hormones is associated with hyperglycemia, while hypothyroidism has a decreased level of glucose production by the liver. On the other hand, glucose homeostasis disorder affects the functional state of the thyroid gland: dystrophic, sclerotic and atrophic processes are developing in thyroid gland, what is a manifestation of diabetic microangiopathy. This article demonstrates the need to take into account the mutual influence of pathologies for optimal treatment of this conditions.

Keywords: diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, insulin resistance, thyroid gland, thyroid hormones

For citation: Tkachuk AV, Mikhina MS, Ibragimova LI, Nikonova TV, Troshina EA. Diabetes Mellitus and Autoimmune Thyroid Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):647–652. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1182>

Состояние углеводного обмена при гипер- и гипопункции щитовидной железы

Гормоны ЩЖ оказывают значительное влияние на гомеостаз глюкозы. Избыточная продукция тиреоидных гормонов ассоциирована с гипергликемией. Впервые эта связь была выявлена в 1927 г. Collier и Huggins, подтвердившими зависимость декомпенсации углеводного обмена от гипертиреоза. Их работа показала, что хирургическое удаление части щитовидной железы способствует восстановлению толерантности к глюкозе у пациентов с гипертиреозом и СД. Гипергликемия при избыточной продукции тиреоидных гормонов связана с увеличением высвобождения биологически неактивных предшественников инсулина и сокращением периода его полувыведения, наиболее вероятно, вследствие увеличения скорости распада [15]. Связь между гипергликемией и гипертиреозом объясняется и другим механизмом: избыток тиреоидных гормонов опосредует увеличение абсорбции глюкозы в кишечнике. Кроме того, нарушения в гомеостазе глюкозы при гипертиреозе частично могут быть объяснены усилением глюконеогенеза и избыточным выходом глюкозы в кровь с помощью белка-переносчика GLUT2 в плазматических мембранах гепатоцитов, количество которого возрастает под влиянием тиреоидных гормонов [16]. Увеличение выхода глюкозы из печени провоцирует развитие гиперинсулинемии, являясь причиной формирования периферической инсулинорезистентности [17].

У пациентов, не страдающих диабетом, но с гипертиреозом наблюдаются нормальный или повышенный уровень инсулина натощак, концентрация С-пептида и проинсулина, что указывает на умеренную периферическую резистентность к инсулину. Установить точный механизм влияния тиреоидных гормонов на инсулинорезистентность пока не представляется возможным ввиду сложности патогенеза. С одной стороны, избыток тиреоидных гормонов приводит к увеличению утилизации глюкозы периферическими тканями, компенсируя усиленный печеночный глюконеогенез и снижение печеночной чувствительности к инсулину. С другой стороны, отмечается подавление гликогеносинтеза ввиду «перенаправления» внутриклеточной глюкозы в процесс гликолиза и выработки молочной кислоты. Лактат, высвобождаемый из периферических клеток, возвращается в печень, где он становится субстратом для печеночного глюконеогенеза. Свой вклад в развитие резистентности к инсулину в периферических тканях при избытке тиреоидных гормонов также вносят продуцируемые адипоцитами интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа [18].

Избыточная продукция ЩЖ свободных фракций T_3 и T_4 у пациентов с патологией углеводного обмена может привести к развитию кетоацидоза вследствие повышенной липолипидической активности в жировой ткани и β -окисления жирных кислот в печени [19].

Вместе с тем в 2009 г. Klieverik et al. описали центральный путь влияния T_3 на глюконеогенез [20]. Вследствие влияния T_3 на паравентрикулярное ядро гипоталамуса увеличиваются эндогенная продукция глюкозы печенью и ее выход в кровь независимо от плазматического уровня T_3 , инсулина и кортикостероидных гормонов. Данные эффекты реализуются через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты.

При гипотиреозе наблюдается сниженный уровень продукции глюкозы печенью. Недостаточная утилизация глюкозы периферическими тканями компенсирует данный процесс. Dimitriadis et al. провели определение абсорб-

ции глюкозы у пациентов с гипотиреозом и в контрольной группе эутиреоидных лиц после приема смешанной пищи, оценивая артериовенозную разницу в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки и мышцах предплечья [21]. У пациентов с гипотиреозом было выявлено сниженное поступление глюкозы в сосудистое русло после еды и замедление скорости кровотока в жировой ткани и мышцах. Было предположено, что нарушение способности инсулина усиливать приток крови к гипотиреоидным тканям является возможным объяснением причины низкой утилизации глюкозы при гипотиреозе.

Взаимосвязь СД 1 типа и нарушений функции ЩЖ должна быть рассмотрена в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа

Сахарный диабет 1 типа — эндокринное заболевание, характеризующееся аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы и приводящее к снижению продукции инсулина. Ранее считалось, что СД 1 типа дебютирует только в детском и подростковом возрастах, однако в настоящее время установлено, что манифестация может произойти в любом временном промежутке с пиком заболеваемости до 30 лет [6]. На сегодняшний день идентифицировано около 50 генов, лежащих в основе развития данной патологии. Эти гены также несут потенциальный риск формирования других различных аутоиммунных заболеваний, манифестирующих одновременно с СД 1 типа или в течение узкого временного интервала у одной трети пациентов [7, 8]. Эти ассоциированные аутоиммунные нарушения проявляются либо поражением эндокринных желез с формированием аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), либо неэндокринными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или целиакия. Аутоиммунные заболевания ЩЖ (15–30%), аутоиммунный гастрит (15%), пернициозная анемия (10%), целиакия (4–9%), витилиго (1–7%), ревматоидный артрит (1,2%), системная красная волчанка (1,15%), болезнь Аддисона (0,5%) и рассеянный склероз (0,2%) могут считаться коморбидными патологиями при СД 1 типа [9, 10]. Наиболее распространенным вариантом АПС является 3 тип, включающий в себя СД 1 типа и аутоиммунные заболевания ЩЖ.

Сочетание гипотиреоза (вследствие тиреоидита Хашимото) и СД 1 типа часто сопровождается гипогликемией вследствие повышенной чувствительности к инсулину, сниженной резорбции глюкозы в 12-перстной кишке и низкого высвобождения глюкозы из печени. Из-за пониженного аппетита и потребления калорий риск развития гипогликемии значительно повышается [11]. У детей с гипотиреозом хроническая гипогликемия и снижение потребления пищи часто приводят к нарушениям роста. Гипертиреоз в 50% случаев сопровождается нарушением толерантности к глюкозе и в 3% случаев — развитием СД [12]. У пациентов с СД 1 типа данное состояние приводит к инсулинорезистентности, повышенному высвобождению жирных кислот и последующему развитию кетоацидоза [13]. Как было отмечено в японской популяции, у 60% пациентов с АПС 3 типа гипертиреоз может возникать до манифестации СД 1 типа в период до 10 лет [14]. Антитела к транспортеру цинка и особенно к глутаматдекарбоксилазе наблюдаются чаще в случае АПС 3 типа, чем при изолированном СД 1 типа, а антитела

к тирозинфосфатазе могут свидетельствовать о медленном развитии нарушения углеводного обмена [14].

Влияние дисфункции щитовидной железы на хронические осложнения сахарного диабета

Сосуществование дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа утяжеляет макро- и микрососудистые осложнения диабета. В исследовании Moura et al. установлена взаимосвязь уровня тиреоидных гормонов с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД 2 типа [22]. Пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и нарушением углеводного обмена имели более высокий уровень реверсивного T_3 , сывороточного амилоида А как маркера воспаления и низкое отношение общего T_3 к реверсивному T_3 . Состояние длительной декомпенсации углеводного обмена в сочетании с избыточной продукцией свободных фракций тиреоидных гормонов увеличивает риск развития ССО вследствие усиления воспалительного процесса.

Общеизвестным фактом является связь СД с атеросклеротическими процессами в организме. Высокая концентрация липидов в сыворотке крови при СД является следствием мобилизации свободных жирных кислот из периферических депо из-за увеличения активности ТАГ-липазы, влияния глюкагона и катехоламинов. Дислипидемия — постоянный спутник и такой дисфункции ЩЖ, как гипотиреоз. Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим и секретирующим большой спектр биологически активных веществ, называемых адипокинами. Недавние исследования продемонстрировали прямое влияние адипокинов на сердечно-сосудистую функцию. Некоторые из них были рассмотрены как потенциальные диагностические маркеры сердечно-сосудистой патологии, а также как терапевтические мишени для снижения риска развития атеросклероза [23]. Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует выработку адипокинов в адипоцитах вследствие воздействия на свои рецепторы в жировой ткани. При заболеваниях ЩЖ, характеризующихся повышенной продукцией ТТГ, а именно при субклиническом или манифестном гипотиреозе, возникающий адипокиновый дисбаланс предрасполагает к развитию ССО. Такие адипокины, как оментин и висфатин, по последним данным, оказывают значительное влияние на состояние сосудистого русла.

Эндотелиальная дисфункция является первой вехой в развитии атеросклероза и последующих ССО. Экспрессия рецепторов к ТТГ доказана в эндотелиальных клетках [24]. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что аутоиммунные заболевания ЩЖ сами по себе способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [25, 26]. У пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень оксида азота в крови существенно ниже, чем у эутиреоидных пациентов, что приводит к увеличению количества рецепторов ангиотензина. Кроме того, при гипотиреозе выявлены снижение активности печеночной липопротеинлипазы, нарушение адгезии и вазоконстрикции. Сочетанное влияние СД 2 типа и гипотиреоза на атеросклеротический процесс в организме остается вопросом, требующим дальнейших исследований.

Что касается микрососудистых осложнений, то у пациентов с СД 2 типа в комбинации с гипофункцией ЩЖ зафиксирован повышенный риск нефропатии [27]. Нарушение функции почек можно объяснить уменьшением

сердечного выброса и увеличением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) при гипотиреозе и, как следствие, уменьшением скорости почечного потока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Zhou et al. [28] провели метаанализ шести работ о влиянии субклинического гипотиреоза на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа. В исследование было включено 3154 пациента с субклиническим гипотиреозом и 35 270 эутиреоидных пациента, которые были поделены на две группы — с СД 2 типа и без нарушения углеводного обмена. В результате была установлена связь между субклинической патологией ЩЖ и почечной функцией в обеих группах (выше у пациентов с СД 2 типа). Авторы подтверждают предположение, что субклинический гипотиреоз как стадия манифестного гипотиреоза приводит к снижению СКФ в результате внутривисцерального сужения сосудов по механизму, упомянутому выше (снижение сердечного выброса, увеличение ОПСС). Более того, свой вклад в развитие ХБП вносят эндотелиальная дисфункция, изменение метаболизма йода и снижение периферической чувствительности к гормонам при субклиническом гипотиреозе. Также было установлено, что метаболический ацидоз, задержка йода и неудовлетворительный питательный статус вследствие снижения функции почек могут влиять на работу ЩЖ. Еще одним механизмом, приводящим к снижению СКФ у пациентов с субклиническим гипотиреозом, может быть отложение иммунных комплексов в клубочках почек вследствие аутоиммунного заболевания. Однако в данных работах авторы не выявили связи между присутствием антител к тиреоидной пероксидазе, субклиническим гипотиреозом и почечной функцией. Вероятно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Гипертиреоз также может приводить к снижению СКФ в совокупности с влиянием на почечную функцию нарушения метаболизма глюкозы. Избыток тиреоидных гормонов приводит к повышению давления внутри клубочков почек, что обуславливает гиперфильтрацию. Индуцированный гипертиреозом митохондриальный энергетический обмен способствует увеличению генерации свободных радикалов и последующему повреждению почек [29]. Окислительный стресс также способствует гипертонии при гипертиреозе, ухудшая почечную функцию. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может ускорить почечный фиброз.

Что касается ретинопатии, в исследовании Yang et al. показано, что пациенты с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом имеют более выраженную ретинопатию, чем пациенты с диабетом и эутиреозом [30].

Гипотиреоз также может являться фактором, повышающим риск развития гипогликемических состояний у пациентов с нарушением углеводного обмена. Гипогликемии считаются неизбежной частью сахароснижающей терапии — как при терапии пероральными сахароснижающими препаратами, так и инсулинотерапии. Повышенный уровень ТТГ связан со слабым выбросом гормона роста и кортизола в ответ на индуцированную инсулином гипогликемию. Воздействуя как на гипоталамус, так и на гипофиз, гипотиреоз снижает уровень базального и стимулированного гормона роста [31]. В то же время у пациентов с данной дисфункцией ЩЖ наблюдается относительная надпочечниковая недостаточность: отмечается притупленный гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый ответ на гипогликемию. Кроме того, такие факторы, как снижение глюконеогенеза в жировой ткани и скелетных мышцах, нарушение гликогенолиза, умень-

шение секреции глюкагона и его влияния на гепатоциты, препятствуют адекватному выходу организма из гипогликемического состояния.

Узловые формы заболеваний щитовидной железы и углеводный обмен

Предполагается, что инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, являясь неотъемлемыми составляющими СД 2 типа, провоцируют усиление клеточной пролиферации в ЩЖ. В настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов, объясняющих данное явление. Первый возможный механизм заключается в активации митоген-активируемого протеинкиназного пути в результате гиперинсулинемии, необходимого для преодоления угнетения и впоследствии восстановления фосфоинозитид-3-киназного пути (PI3K), участвующего в регуляции уровня глюкозы инсулином и часто подавленного при инсулинорезистентности [32]. Второй потенциальный механизм заключается в возможности инсулина косвенно воздействовать на онкогенез, влияя на инсулиноподобный фактор роста (IGF). Гиперинсулинемия приводит к связыванию инсулина с белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста (IGFBP), с последующим вытеснением и повышением уровня свободного IGF1. Инсулинорезистентность также связана с более высоким синтезом IGF1 и более низким синтезом IGFBP в печени, что приводит к более высоким уровням биологически активного IGF1 [33]. Появились данные о положительной связи инсулинорезистентности при СД 2 типа с узловыми заболеваниями и раком ЩЖ [34]. Эту информацию можно объяснить тем фактом, что в опухолевых клетках отмечается большая плотность рецепторов как к инсулину, так и к IGF. Рак ЩЖ, как и опухоли любой другой локализации, экспрессирует в избыточном количестве IGF I, IGF II и изоформы рецептора инсулина (IR), такие как IR-A, являющаяся более онкогенной [35]. При анализе 16 когортных исследований (10 725 884 наблюдения, из них 8032 случая рака ЩЖ) установлена связь вышеупомянутых патологий: у пациентов с СД заболеваемость раком ЩЖ на 20% выше по сравнению с пациентами без СД [36].

В работе Blanc et al. показано, что худший метаболический контроль, отраженный в более высоком уровне HbA1c, связан с изменением морфологии ЩЖ и может быть фактором риска появления узловых образований и увеличения объема ЩЖ у пожилых пациентов с СД 2 типа [37]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа регистрировался больший объем ЩЖ, чем у наблюдаемых лиц без диабета.

Скрининг патологии щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом

Повышенный риск микро- и макрососудистых осложнений, наблюдаемый у пациентов с диабетом и нарушением функции ЩЖ, позволяет говорить о том, что пациентам с СД 2 типа необходимы скрининг гипо- и гипертиреоза и лечение данных состояний при их выявлении.

Ввиду чрезвычайно высокой распространенности гипотиреоза у лиц с СД 1 типа оценка уровня ТТГ у данной категории пациентов должна проводиться систематически. Это позволит выявить значительное количество больных с бессимптомной дисфункцией ЩЖ, вове-

рмя инициировать заместительную гормональную терапию, добиться лучшей компенсации углеводного обмена и профилактировать развитие поздних осложнений СД.

Менее очевидны рекомендации по скринингу патологии ЩЖ для пациентов с СД 2 типа. Согласно рекомендациям Американской тиреодологической ассоциации, предлагается определять уровень ТТГ у пациентов с 35-летнего возраста и далее каждые 5 лет в независимости от того, имеются ли у них нарушения углеводного обмена или нет. Однако Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям в вопросе о скрининге дисфункции ЩЖ сделан вывод, что не существует достаточных данных для рекомендаций по мониторингу уровня ТТГ у небеременных или взрослых, не предъявляющих жалоб [38].

В исследовании Wangen et al. с участием 467 пациентов с СД проводилась оценка функции ЩЖ. Наблюдение за пациентами длилось около 6 лет, и были полученные данные, свидетельствующие о том, что концентрация сывороточного ТТГ в верхнем диапазоне референсного интервала, по-видимому, является предиктором развития будущего гипотиреоза. У пациентов с СД как 1, так и 2 типа концентрация ТТГ выше 1,53 мМЕ/л оказалась прогностическим фактором последующего гипотиреоза [39]. Таким образом, пациенты, у которых ТТГ находится в верхнем диапазоне референсного интервала, вероятно, требуют более частой, возможно ежегодной, оценки функции ЩЖ.

Однако, принимая во внимание, что как СД, так и нарушения функции ЩЖ могут приводить к увеличению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразно для снижения риска их потенцирования в отношении сердечно-сосудистых заболеваний рекомендовать контроль уровня ТТГ у пациентов с СД, кратность должна быть определена индивидуально и, вероятно, зависит от длительности СД, наличия осложнений и степени компенсации СД.

Влияние дисфункции щитовидной железы на развитие гестационного сахарного диабета

Нарушение функции ЩЖ и гипергликемия — наиболее распространенные эндокринные патологии во время беременности, которые ассоциированы с неблагоприятными исходами беременности [40, 41]. Учитывая важную роль гормонов ЩЖ в метаболизме и гомеостазе глюкозы, было высказано предположение, что нарушение функции ЩЖ оказывает влияние на развитие гестационного сахарного диабета — гипергликемии, впервые выявленной во время беременности [42]. Однако имеющиеся в настоящее время данные проведенных исследований весьма противоречивы. В то время как в нескольких проспективных исследованиях [43–45] сообщается об увеличении заболеваемости гестационным сахарным диабетом у женщин с явным или субклиническим гипотиреозом, в других исследованиях [46–48] эти данные не находят подтверждения. Аналогичная ситуация складывается и с изолированной гипотироксинемией (низкий уровень свободного Т4, нормальный уровень ТТГ). Так, в нескольких проспективных исследованиях [46, 49, 50] было выявлено, что изолированная гипотироксинемия при беременности связана с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета, по результатам же других исследований [47, 51, 52] подобной ассоциации выявлено не было.

Еще один потенциальный фактор риска развития гестационного сахарного диабета — наличие антител к тка-

ни ЩЖ. В 2012 г. Karakosa et al. [53] впервые выявили связь между уровнем ТТГ, уровнем аутоантител к ткани ЩЖ и гестационным сахарным диабетом: у пациенток с повышенным уровнем антител, но без нарушения функции ЩЖ риск развития гестационного сахарного диабета не увеличивался, в то время как у пациенток с повышенным уровнем ТТГ и наличием аутоантител риск развития гестационного сахарного диабета был выше в 4 раза. Противоположные результаты были получены в более крупном исследовании Ying et al.: выявлено увеличение риска развития гестационного сахарного диабета в 1,64 раза у беременных с нормальным уровнем ТТГ и наличием аутоантител к ткани ЩЖ [45].

Необходимы фундаментальные и клинические исследования для более детального изучения механизмов, лежащих в основе гестационного сахарного диабета, ассоциированного с субклиническим гипотиреозом.

Заключение

Нарушение углеводного обмена и патология ЩЗ, как гипер- и гипотиреоз, чаще аутоиммунной природы, характеризуются сложным взаимозависимым влиянием. Дисфункция ЩЗ затрудняет достижение компенсации углеводного обмена. Вклад в развитие патологии ЩЗ также вносит и инсулинорезистентность, являющаяся неотъемлемым спутником сахарного диабета.

Учитывая, что данные патологии — самые распространенные эндокринные заболевания, клиницистам важно вовремя диагностировать нарушения функции ЩЗ у пациентов с нарушением углеводного обмена с целью своевременной коррекции.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана Российским научным фондом в рамках гранта «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» № 17-75-30035.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.В. Ткачук — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; М.С. Михина — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; Л.И. Ибрагимова — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; Т.В. Никонова — редактирование статьи; Е.А. Трошина — редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

651

ЛИТЕРАТУРА

- idf.org [Internet]. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed., 2017 [updated 1996 April 26]. Available from: <https://www.idf.org/>
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–316. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- Gray RS, Borse DQ, Seth J, et al. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;(50):1034–1037. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-50-6-1034>
- Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
- Chen RH, Chen HY, Man KM, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: A nation-wide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15631. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015631>
- Cerna M, Kolostova K, Novota P, et al. Autoimmune diabetes mellitus with adult onset and type 1 diabetes mellitus in children have different genetic predispositions. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:140–150. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1423.016>
- Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47:174–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
- Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34:1211–1213. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1756>
- Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1210–1217. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1679>
- Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6:70–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.08.006>
- Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1130–1139. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x>
- Hansen MP, Mathis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015;6(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.67>
- Ahmad FA, Mukhopadhyay B. Simultaneous presentation of type 1 diabetes and Graves' disease. *Scott Med J.* 2011;56(1):59. doi: <https://doi.org/10.1258/smj.2010.010024>
- Horie I, Kawasaki E, Ando T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1043–E1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
- Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res.* 2011;2011:439463. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/439463>
- Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology.* 1994;135(2):649–654. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.135.2.8033812>
- Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2011;39(1):28–32. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9408-3>
- Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):121–126. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0622>
- Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009;15(3):254–262. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.15.3.254>
- Klieverik LP, Janssen SF, van Riel A, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(14):5966–5971. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0805355106>
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4930–4937. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0478>
- Moura Neto A, Parisi MC, Tambascia MA, et al. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Endocrine.* 2014;45(1):84–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9938-6>
- Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):216–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.029>

24. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid*. 2003;13(6):517–521. doi: <https://doi.org/10.1089/105072503322238764>
25. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5076–5082. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1075>
26. Popławska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease. *Adv Med Sci*. 2013;58(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0047-1>
27. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007;24(12):1336–1344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x>
28. Zhou JB, Li HB, Zhu XR, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: A case-control and dose-response analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6519. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006519>
29. Mori T, Cowley AW Jr. Renal oxidative stress in medullary thick ascending limbs produced by elevated NaCl and glucose. *Hypertension*. 2004;43(2):341–346. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000113295.31481.36>
30. Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*. 2010;222(4):303–310. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.222.303>
31. Liu M, Hu Y, Li G, Hu W. Low growth hormone levels in short-stature children with pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:283492. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/283492>
32. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(5):315–332. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20090399>
33. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369–2380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.012>
34. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid*. 2011;21(9):957–963. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0396>
35. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):766–774. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1255>
36. Li H, Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8230. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008230>
37. Blanc E, Ponce C, Brodschi D, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(5):221–226. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2014.0158>
38. uspreventiveservicestaskforce.org [Internet]. US Preventive Services Task Force. Final update summary: thyroid dysfunction: screening. [updated 2019 April 14]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/thyroid-dysfunction-screening>
39. Warren RE, Perros P, Nyirenda MJ, Frier BM. Serum thyrotropin is a better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid autoantibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. *Thyroid*. 2004;14:853–857. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.853>
40. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127–130. doi: <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
41. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574–580. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1687>
42. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;20(7):703–714. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13440.RA>
43. Sahu MT, Das V, Mittal S, et al. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1105-1>
44. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):983–988. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318250aeb>
45. Ying H, Tang YP, Bao YR, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2016;54(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1022-6>
46. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7>
47. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1084–1094. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1904>
48. Chen LM, Du WJ, Dai J, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(10):e109364. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
49. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):792–795. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1054801>
50. Yang S, Shi FT, Leung PC, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4237–4243. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1506>
51. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnoose J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(5):261–266. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590600630470>
52. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1129–1135. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>
53. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4464–4472. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2540>

652

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ткачук Арина Вадимовна, врач-эндокринолог, клинический ординатор [Arina V. Tkachuk, MD, Clinical Resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ul'yanova str., 117036, Moscow, Russia]; e-mail: arinatarasova@inbox.ru, SPIN-код: 8825-8874, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>

Михина Маргарита Сергеевна, врач-эндокринолог, н.с. [Margarita S. Mikhina, MD, Research Associate]; e-mail: docmikhina@mail.ru, SPIN-код: 3172-5538, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н., в.н.с. [Lyudmila I. Ibragimova, MD, PhD, Leading Research Associate]; e-mail: ibragimovalyudmila@gmail.com, SPIN-код: 5013-8222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru, SPIN-код: 8863-0201, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: troshina@inbox.ru, SPIN-код: 8821-8990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

О.В. Круско, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Беленькая,
М.А. Рашидова, И.Н. Данусевич,
Я.Г. Надеяева, Л.М. Лазарева, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,
Иркутск, Российская Федерация

Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста

Обоснование. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее распространенных эндокринологических патологий у женщин в репродуктивном возрасте, проявляющаяся широким спектром клинических признаков. Имеется множество нерешенных вопросов, связанных с патогенезом, диагностикой и лечением этого патологического состояния в различные периоды репродуктивного возраста. **Цель исследования** — установить особенности функционирования гипофизарно-яичниковой системы у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста. **Методы.** Исследование проводилось в 2017–2019 гг. на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Были сформированы группы женщин репродуктивного возраста: группа с верифицированным диагнозом СПКЯ ($n = 152$) (согласно критериям ESHRE/ASRM, Роттердам, 2003) и группа практически здоровых женщин ($n = 99$). В исследуемые группы были включены женщины, находящиеся в фолликулярной фазе с 1-го по 12-й день менструального цикла ($n = 44$). Пациентки с СПКЯ были распределены на две подгруппы: женщины в раннем репродуктивном возрасте — от 18 до 35 лет ($n = 29$) и в позднем — от 35 до 45 лет ($n = 15$). Группу сравнения составили 56 женщин в фолликулярной фазе, из этой группы сформированы: контрольная группа раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет ($n = 22$) и контрольная группа позднего репродуктивного возраста от 35 до 45 лет ($n = 34$). Всем женщинам проведены анкетирование, общий медицинский и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование показателей гипофизарно-яичниковой системы. **Результаты.** У женщин раннего репродуктивного возраста (18–35 лет) с СПКЯ относительно группы контроля отмечалось увеличение уровней Тс (в 1,4 раза), ДГЭА-С (в 1,3 раза). Выявлено достоверное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ на 52%. Также отмечено увеличение 17-ОН-пр (в 2 раза) и ГСПГ (в 1,4 раза). У женщин с СПКЯ позднего репродуктивного возраста (35–45 лет) относительно группы контроля отмечалось увеличение уровней Тс (в 1,5 раза), 17-ОН-пр (в 1,9 раза), ЛГ (в 1,4 раза), ГСПГ (в 1,6 раза) при отсутствии различий концентраций ДГЭА-С. В то же время в старшей возрастной группе увеличилось соотношение лютропина к фоллитропину на 60%. **Заключение.** Гормональный профиль женщин с СПКЯ раннего и позднего репродуктивного периода характеризуется рядом изменений в гипофизарно-яичниковой системе, что необходимо учитывать при профилактических и лечебных мероприятиях.

Ключевые слова: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, репродуктивный возраст

Для цитирования: Круско О.В., Шолохов Л.Ф., Беленькая Л.В., Рашидова М.А., Данусевич И.Н., Надеяева Я.Г., Лазарева Л.М., Колесникова Л.И. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):653–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1251>

Обоснование

Нейроэндокринная система регулирует деятельность всего организма, сохраняет его гомеостаз. Нормальная репродуктивная функция женщин является результатом сложных взаимодействий коры головного мозга, гипофиза, надпочечников и яичников. Известно, что важную роль в регулировании женской фертильности играют андрогены [1]. Патологическое состояние, которое сопровождается изменением секреции и метаболизма андрогенов в организме женщины, называется гиперандрогения (ГА) и занимает ведущее место среди гормональных нарушений. В последнее время особое внимание уделяется ГА яичникового генеза. ГА является одной из характерных патофизиологических особенностей синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который составляет 80% от всех форм гиперандрогенных состояний [2].

СПКЯ — наиболее распространенная эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста, затрагивающая 8–13% женщин (согласно Международному руководству по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников, 2018) в зависимости от используемых критериев диагностики [3, 4]. За последние 10 лет во всем мире все большее число исследований оценивало распространенность СПКЯ. Проведенный исследователями метаанализ в 2017 г., оценивающий распространенность СПКЯ среди различных этнических групп, показал, что женщины из стран Ближнего Востока и чернокожие женщины более склонны к развитию СПКЯ по сравнению с азиатскими женщинами [5]. В Иране, Китае и Соединенных Штатах распространенность его составила 3; 2,2 и 4,7% соответственно [6–8]; от 5 до 10% — распространенность СПКЯ в Бразилии, Пекине, Шри-Ланке, Палестине, Греции, Соединенном Королевстве и Испании

[9–11]. О более высоких показателях в 15–20% сообщили в Дании, Турции и Австралии [12–14]. По России данных о распространенности СПКЯ недостаточно, однако имеется информация о его распространенности в популяции города Москвы — 6,4% [15]. Расхождения в сообщаемых данных могут быть обусловлены небольшими размерами выборки, узкими возрастными группами, наличием других заболеваний, а также различиями в социально-экономических и региональных характеристиках, образе жизни и диагностических критериях.

Одна из актуальных проблем в акушерстве — преждевременные роды [16]. Частой причиной преждевременных родов, бесплодия, выкидыша, осложненной беременности является СПКЯ. Синдром представляет собой сложное расстройство с широким спектром клинических проявлений, которое в первую очередь характеризуется гиперандрогенизмом или гиперандрогемией, хроническим ановуляторным циклом и поликистозной морфологией яичников [17]. Считается, что у пациенток с СПКЯ повышен риск развития ряда сопутствующих заболеваний, таких как диабет, дислипидемия, метаболический синдром, гипертония, ожирение, обструктивное апноэ во сне, расстройства психического здоровья и сердечно-сосудистые заболевания. Наряду с инсулинорезистентностью, ГА вызывает метаболические нарушения и некоторые кожные симптомы, такие как гирсутизм, акне и андрогенная алопеция [18]. Степень гиперандрогенных клинических проявлений варьирует у разных людей и зависит от различных факторов, таких как генетический полиморфизм, неправильное эпигенетическое перепрограммирование, метаболические факторы. Слож-

ная взаимосвязь между факторами окружающей среды и aberrантной экспрессией микро-РНК была предложена в качестве эпигенетического механизма, лежащего в основе развития СПКЯ [19]. Фенотипическая гетерогенность может иллюстрировать различия в их базовой генетической и метаболической патофизиологии, включая нарушения регуляции инсулина и метаболизма липидов [20]. Помимо важного аспекта в патофизиологии СПКЯ, повышенное содержание андрогенов также играет ключевую роль в постановке диагноза СПКЯ. ГА как один из трех диагностических критериев СПКЯ может быть идентифицирована при физикальном осмотре и лабораторной оценке. Гирсутизм является наиболее часто встречающимся клиническим проявлением ГА, на его долю приходится примерно 70–80% всех случаев СПКЯ. Биохимическая оценка гиперандрогении включает оценку андрогенов лабораторными методами, повышение уровня которых указывает на наличие ГА [21]. Однако повышенный уровень андрогенов не всегда сопровождается явными клиническими проявлениями. Многие исследования показали, что только половина женщин с гирсутизмом имеет повышенный уровень андрогенных гормонов и только у трети женщин с повышенными андрогенными гормонами имеется гирсутизм. Гирсутизм — многофакторное состояние, и андрогены играют лишь частичную роль в его возникновении. Эти данные свидетельствуют о том, что гирсутизм может быть не самым подходящим маркером для определения повышения уровня андрогенов у пациентов с СПКЯ [22].

СПКЯ в настоящее время рассматривается в контексте всей жизни женщины, начиная с подросткового пери-

O.V. Krusko, L.F. Sholokhov, L.V. Belenkaya, M.A. Rashidova, I.N. Danusevich, Ya.G. Nadelyaeva, L.M. Lazareva, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Features of the Functional State of the Pituitary-Ovarian Systems in Women with Polycystic Ovary Syndrome at Different Periods of Reproductive Age

Background. PCOS is one of the most common endocrinological pathologies in women of reproductive age, manifested by a wide range of clinical manifestations. There are many unresolved issues related to the pathogenesis, diagnosis and treatment of this pathological condition in different periods of reproductive age. **Aim** — the objective of the study was to identify the features of the functioning of the pituitary-ovarian system in women with PCOS at different periods of reproductive age. **Methods.** Study was performed in 2017–2019 at the FSPSI SCFHHRP, and involved women aged 18–45 years. The study groups included women (a group of women with PCOS and a control group) in the follicular phase from 1 to 12 days of the menstrual cycle. As a result of the survey, a group of 44 women with PCOS and a group of 56 healthy women were formed. PCOS was diagnosed according to ESHRE/ASRM criteria (Rotterdam, 2003). Next, subgroups of women in early reproductive age from 35 to 45 years were formed: a group of women with PCOS ($n = 29$) and a control group ($n = 22$). And groups of women in late reproductive age from 35 to 45 years were formed: a group of women with PCOS ($n = 15$) and a control group ($n = 34$). **Conducted:** questionnaire survey, general and gynecological examination, ultrasound examination of the pelvic organs, laboratory tests, statistical data analysis. **Results.** In women with polycystic ovary syndrome of early reproductive age (18–35 years), we detected an increase in the level of testosterone by 2 times, DHEA-S by 1.3 times, 17-OH-progesterone by 2 times, sex steroid-binding globulin by 1.4 times, in comparison with control group. The ratio of luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone increased by 52%. In women with polycystic ovary syndrome of late reproductive age (35–45 years), we detected an increase in the level of testosterone by 1.5 times, 17-OH-progesterone by 1.9 times, luteinizing hormone by 1.4 times, sex steroid-binding globulin by 1.6 times, in comparison with control group, without any significant differences in DHEA-S. At the same time, the ratio of luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone increased by 60%. **Conclusion.** The hormonal profile of women with PCOS of early and late reproductive period is characterized by series of age-related changes in the pituitary-ovarian system, which should be taken into account in preventive and therapeutic measures.

Keywords: hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, reproductive age

For citation: Krusko OV, Sholokhov LF, Belenkaya LV, Rashidova MA, Danusevich IN, Nadelyaeva YaG, Lazareva LM, Kolesnikova LI. Features of the Functional State of the Pituitary-Ovarian Systems in Women with Polycystic Ovary Syndrome at Different Periods of Reproductive Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):653–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1251>

ода и до менопаузы. Необходимо включать все доступные параметры для диагностики данного заболевания и его осложнений, основанных на изучении регуляторных механизмов репродуктивной функции в разные возрастные периоды. Особенно важным является детородный возраст женщины, поэтому **цель исследования** — установить особенности функционирования гипофизарно-яичниковой системы у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста.

Методы

Дизайн исследования

В ходе одноцентрового, поперечного, наблюдательного, сплошного исследования женщин репродуктивного возраста, проходящих ежегодный профилактический медицинский осмотр на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ), были сформированы четыре группы: первая — женщины раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) с СПКЯ; вторая — женщины позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) с СПКЯ; третья и четвертая — контрольные группы (практически здоровые женщины) соответствующих возрастов.

Критерии соответствия

Критерии включения в группы женщин с СПКЯ:

- возраст от 18 до 45 лет;
- наличие двух из трех критериев СПКЯ в соответствии с критериями ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- фолликулярная фаза менструального цикла.

Критерии исключения из групп женщин с СПКЯ:

- гиперпролактинемия;
- гипотиреоз;
- текущая беременность или лактация;
- удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий;
- прием гормональных препаратов.

Критерии включения в контрольные группы:

- возраст от 18 до 45 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- фолликулярная фаза менструального цикла.

Критерии исключения из контрольных групп:

- текущая беременность или лактация;
- удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий;
- прием гормональных препаратов;
- хроническое заболевание в анамнезе.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НЦПЗСРЧ в лаборатории гинекологической эндокринологии и лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования — с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем женщинам были проведены:

- общий (измерение артериального давления, антропометрических параметров (рост, масса тела, объем

тали, объем бедер) и стандартный гинекологический осмотр;

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (оценивались размеры матки, наличие миоматозных узлов, их размеры, различные патологии матки, толщина эндометрия, размер яичников, размер наибольшего фолликула, количество фолликулов, морфология яичников);
- анкетирование (опросник включал вопросы, целью которых было выявление факторов, влияющих на ухудшение здоровья (инфекционные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, повышенная масса тела и т.д.), наличие жалоб, а также выявление заболеваний и хирургических вмешательств, имеющих в анамнезе).

Диагноз СПКЯ устанавливали по современным международным диагностическим критериям ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003) [23] на основе использования двух из трех следующих критериев: олигоановуляция, клинический и/или биохимический гиперандрогенизм и наличие поликистозных яичников по данным УЗИ.

В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку венозной крови. Забор крови для гормональных исследований осуществлялся в первую фазу с 1-го по 12-й день менструального цикла. Полученную сыворотку хранили в морозильной камере при температуре -80°C .

Исходы исследования

Основной исход исследования. Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин оценивали с помощью следующих показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 17-ОН-прогестерон (17-ОН-Пр), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), тестостерон (Тс).

Методы регистрации исходов

Количественное определение концентраций гормонов ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-Пр, ГСПГ проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek, США). Уровень ДГЭА-С определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США). Концентрацию Тс определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Выписка из протокола № 2.1 от 24 февраля 2016 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размеров выборки производился по формуле [24]

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2},$$

где n — численность выборочной совокупности; Z — статистика для 95%-го уровня достоверности ($Z = 1,96$); P — величина распространенности СПКЯ, выраженная в долях (по данным литературы) [25]; d — уровень значимости.

При предположительной величине уровня распространенности СПКЯ 11,9% (или 0,119 доли) формула будет выглядеть следующим образом:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,119(1 - 0,119)}{(0,05)^2} = 162.$$

Следовательно, для получения репрезентативных данных в исследование необходимо было включить не менее 162 женщин репродуктивного возраста.

Методы статистического анализа данных. Ввод данных исследования и управление ими (создание отчетов, экспорт для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США)) осуществлялись при помощи информационной системы REDCap, которая развернута на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [26]. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Для анализа статистически значимых различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Поскольку распределение данных было отличным от нормального, полученные данные в таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (*Med* (*LQ*; *UQ*)). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В результате проведенного исследования диагноз СПКЯ был поставлен 152 женщинам согласно критериям ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003) [23]. В исследуемые группы были включены женщины, находящиеся в фолликулярной фазе с 1-го по 12-й день менструального цикла ($n = 44$). Далее были сформированы группы: группа женщин в раннем репродуктивном возрасте от 18 до 35 лет с СПКЯ ($n = 29$), группа женщин в позднем репродуктивном возрасте от 35 до 45 лет с СПКЯ ($n = 15$). Группу сравнения из 99 практически здоровых женщин

составили 56 женщин в фолликулярной фазе, из этой группы сформированы контрольные группы раннего (от 18 до 35 лет; $n = 22$) и позднего (от 35 до 45 лет; $n = 34$) репродуктивных возрастов.

Основные результаты исследования

При сравнении женщин с СПКЯ и здоровых женщин всего репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) достоверных изменений содержания гормонов ТТГ, ПРЛ, ФСГ не отмечено. У женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми было установлено статистически значимое увеличение ЛГ (на 26%; $p = 0,0062$), соотношения ЛГ/ФСГ (на 37%; $p = 0,0005$), Тс (на 50%; $p = 0,0001$), ДГЭА-С (на 25%; $p = 0,0004$), 17-ОН-пр (в 2 раза; $p = 0,0001$) и ГСПГ (на 40%; $p = 0,0001$) (табл. 1).

При сравнении женщин контрольных групп раннего и позднего репродуктивных возрастов статистически значимых различий не выявлено. При сравнении групп женщин с СПКЯ раннего и позднего репродуктивного возраста наблюдалось статистически значимое повышение уровня 17-ОН (в 1,3 раза; $p = 0,0322$) в группе раннего репродуктивного возраста (табл. 2). Следующим этапом в исследовании была оценка гормональных показателей между женщинами с СПКЯ и здоровыми женщинами в различные периоды репродуктивного возраста.

У женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ по сравнению со здоровыми было установлено статистически значимое увеличение таких андрогенов, как Тс (на 27%; $p = 0,0294$), ДГЭА-С (на 23%; $p = 0,0323$), при этом индекс свободных андрогенов (ИСА), рассчитанный по формуле (Тс/ГСПГ) $\times 100$, статистически значимо не отличался. Выявлено достоверное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (на 25%; $p = 0,028$), что является одним из диагностических критериев заболевания. Также отмечено увеличение 17-ОН-пр (в 2,2 раза; $p = 0,0001$) и ГСПГ (на 38%; $p = 0,0000$). При оценке гормонального статуса у женщин с СПКЯ в возрасте от 18 до 35 лет изменение уровней ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ по отношению к контрольной группе не выявлено.

При оценке гормонального статуса у женщин с СПКЯ в возрасте от 35 до 45 лет было установлено статистически

Таблица 1. Сравнение гормональных показателей плазмы крови групп женщин с синдромом поликистозных яичников и контрольной всего репродуктивного возраста, *Med* (*LQ*; *UQ*)

Показатель	Контрольная группа	Группа с СПКЯ
ПРЛ, мЕД/л	251,5 (211,0; 402,5)	269,0 (212,5; 409,5)
ТТГ, мМ/л	1,5 (1,1; 2,2)	1,65 (1,05; 2,1)
ЛГ, мМЕ/мл	5,8 (4,0; 7,4)	7,3 (5,45; 9,6)*
ФСГ, мМЕ/мл	6,3 (5,5; 7,7)	5,95 (5,1; 6,95)
ЛГ/ФСГ	0,9 (0,5; 1,2)	1,23 (0,88; 1,61)*
17-ОН-пр, нмоль/л	2,1 (1,6; 3,0)	4,4 (3,4; 6,1)*
Тс, пг/мл	212,7 (147,78; 283,15)	319,9 (256,3; 360,29)*
ДГЭА-С, мкг/дл	158,6 (113,5; 186,5)	198,5 (158,0; 258,0)*
ГСПГ, нМ/л	57,7 (40,5; 64,9)	81,0 (68,25; 94,95)*
ИСА	1,24 (0,84; 1,74)	1,36 (0,93; 1,84)

* Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

Примечания: ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

Таблица 2. Сравнение гормональных показателей плазмы крови в контрольной группе и группе женщин с синдромом поликистозных яичников разных возрастных групп, *Med (LQ; UQ)*

Показатель	Контрольная группа		Группа с СПКЯ	
	18–35 лет	35–45 лет	18–35 лет	35–45 лет
ПРЛ, мЕД/л	237,5 (198,0; 336,0)	278,5 (232,0; 418,0)	271,0 (222,0; 361,0)	249,0 (207,0; 442,0)
ТТГ, мМ/л	1,65 (0,9; 2,6)	1,5 (1,2; 2,1)	1,6 (1,1; 2,0)	1,5 (1,0; 1,8)
ЛГ, мМЕ/мл	6,05 (4,3; 8,4)	5,5 (3,8; 7,2)	7,5 (5,2; 6,9)	7,0 (5,8; 8,9)
ФСГ, мМЕ/мл	6,8 (5,8; 7,4)	5,9 (5,2; 7,8)	5,8 (5,2; 9,7)	6,3 (5,0; 7,7)
ЛГ/ФСГ	0,93 (0,67; 1,19)	0,75 (0,48; 1,28)	1,16 (0,8; 1,63)	1,31 (0,98; 1,37)
17-ОН-пр, нмоль/л	2,15 (1,8; 3,3)	1,85 (1,5; 2,9)	4,7 (3,7; 6,7)	3,6 (2,4; 4,4)*
Тс, пг/мл	241,8 (207,46; 302,67)	212,68 (146,29; 256,85)	306,6 (234,79; 380,17)	319,91 (267,6; 347,94)
ДГЭА-С, мкг/дл	178,5 (119,0; 224,0)	137,0 (109,0; 182,0)	219,0 (176,0; 264,0)	183,0 (90,2; 241,0)
ГСПГ, нМ/л	58,6 (39,6; 64,2)	57,45 (43,9; 65,6)	81,0 (69,0; 84,9)	81,0 (59,7; 131,8)
ИСА	1,4 (0,83; 2,5)	1,18 (0,85; 1,61)	1,31 (1,01; 1,94)	1,44 (0,88; 1,64)

* Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

Примечания: ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

Таблица 3. Сравнение гормональных показателей плазмы крови между контрольной группой и группой женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем и позднем репродуктивных возрастах, *Med (LQ; UQ)*

Показатель	Возраст от 18 до 35 лет		Возраст от 35 до 45 лет	
	Контрольная группа	Группа с СПКЯ	Контрольная группа	Группа с СПКЯ
ПРЛ, мЕД/л	237,5 (198,0; 336,0)	271,0 (222,0; 361,0)	278,5 (232,0; 418,0)	249,0 (207,0; 442,0)
ТТГ, мМ/л	1,65 (0,9; 2,6)	1,6 (1,1; 2,0)	1,5 (1,2; 2,1)	1,5 (1,0; 1,8)
ЛГ, мМЕ/мл	6,05 (4,3; 8,4)	7,5 (5,2; 6,9)	5,5 (3,8; 7,2)	7,0 (5,8; 8,9)*
ФСГ, мМЕ/мл	6,8 (5,8; 7,4)	5,8 (5,2; 9,7)	5,9 (5,2; 7,8)	6,3 (5,0; 7,7)
ЛГ/ФСГ	0,93 (0,67; 1,19)	1,16 (0,8; 1,63)*	0,75 (0,48; 1,28)	1,31 (0,98; 1,37)*
17-ОН-пр, нмоль/л	2,15 (1,8; 3,3)	4,7 (3,7; 6,7)*	1,85 (1,5; 2,9)	3,6 (2,4; 4,4)*
Тс, пг/мл	241,8 (207,46; 302,67)	306,6 (234,79; 380,17)*	212,68 (146,29; 256,85)	319,91 (267,6; 347,94)*
ДГЭА-С, мкг/дл	178,5 (119,0; 224,0)	219,0 (176,0; 264,0)*	137,0 (109,0; 182,0)	183,0 (90,2; 241,0)
ГСПГ, нМ/л	58,6 (39,6; 64,2)	81,0 (69,0; 84,9)*	57,45 (43,9; 65,6)	81,0 (59,7; 131,8)*
ИСА	1,4 (0,83; 2,5)	1,31 (1,01; 1,94)	1,18 (0,85; 1,61)	1,44 (0,88; 1,64)

* Достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$).

Примечания: ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

значимое увеличение содержания Тс (на 34%; $p = 0,0005$), ГСПГ (на 57%; $p = 0,0012$), ИСА статистически значимо не отличался (см. табл. 1). Достоверно повышен 17-ОН-пр (в 1,9 раза; $p = 0,0006$), ЛГ (на 27%; $p = 0,0317$) по сравнению с контрольной группой. При этом выявлено достоверное увеличение и соотношения ЛГ/ФСГ (на 75%; $p = 0,0185$). По сравнению с контрольной группой достоверных изменений содержания гормонов ТТГ, ПРЛ, ФСГ, ДГЭА-С не установлено (табл. 3).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Патогенез синдрома поликистозных яичников, который является одним из наиболее распространенных эндокринных патологических состояний у женщин, несмотря на проводимые исследования, остается не до конца изученным. В частности, недостаточно данных об особенностях гормональной регуляции у женщин

с СПКЯ в различных репродуктивных возрастах. Это обуславливает важность его изучения как медико-социальной проблемы

В данном исследовании установлены изменения, происходящие в системе нейроэндокринной регуляции у женщин молодого и старшего репродуктивных возрастов с синдромом поликистозных яичников, которые заключаются в повышении уровня Тс, ДГЭА-С, 17-ОН-пр, ГСПГ и увеличении соотношения ЛГ/ФСГ у женщин раннего репродуктивного возраста, а у женщин позднего репродуктивного возраста отмечалось увеличение Тс, 17-ОН-пр, ЛГ, ГСПГ и соотношения ЛГ/ФСГ относительно групп контроля.

Обсуждение основного результата исследования

Нарушение функционального состояния яичника является основным фактором гиперандрогении при СПКЯ. В результате повышается уровень ЛГ на фоне дисфункции яичников, которые становятся нечувствительны к действию ЛГ. Повышение базального уровня ЛГ — это ре-

зультат нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Увеличение в крови содержания ЛГ связано с ростом секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в ответ на гиперандрогению. Кроме того, гиперандрогения ухудшает способность прогестерона замедлять секрецию ГнРГ. В результате повышенные импульсы ГнРГ еще больше повышают уровень ЛГ и уменьшают ФСГ, который превращает избыток андрогена в эстрогены через активность ароматазы у нормальных женщин [27, 28]. Повышенный уровень ЛГ задерживает фолликулярные клетки и стимулирует клеточный синтез андрогенов. Следовательно, повышенная андрогенная среда в яичнике ухудшает созревание фолликулов. Этот процесс сопровождается увеличением объема яичников и образованием в них мелких фолликулярных кист [29], что особенно отчетливо проявляется в более поздний репродуктивный период. Соответственно, увеличивается коэффициент ЛГ/ФСГ и усиливается корреляция между этими гормонами, что способствует неадекватной стимуляции яичников и, как следствие, нарушению в них стероидогенеза. Такие нарушения занимают основное место в патогенезе СПКЯ, определяют степень выраженности клинических проявлений и поэтому заслуживают особого внимания. Выявленные нарушения гонадотропной функции гипофиза в виде увеличения соотношения ЛГ/ФСГ наблюдаются на протяжении всего репродуктивного периода. Однако данный показатель не имеет отношения к диагностике СПКЯ и не является критерием постановки диагноза. Большинство исследователей рассматривают СПКЯ как эндокринное заболевание, связанное с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Известно, что большинство женщин с СПКЯ имеют инсулинорезистентность и/или ожирение. Повышенные уровни инсулина способствуют или вызывают изменения, наблюдаемые на оси гипоталамус–гипофиз–яичник, которые приводят к СПКЯ. Гиперинсулинемия увеличивает частоту секреции ГнРГ, влияет на преобладание ЛГ над ФСГ, увеличивает выработку андрогенов в яичниках, снижает созревание фолликулов и уменьшает связывание ГСПГ. Все эти факторы способствуют развитию СПКЯ [30].

Гормональный статус СПКЯ характеризуется развитием ГА. В ранний репродуктивный период у больных СПКЯ повышаются уровни гормонов Тс, 17-ОН-пр, ДГЭА-С, в поздний репродуктивный период наблюдается повышение Тс и естественное снижение ДГЭА-С, который уже статистически значимо не отличается от контрольной группы.

ДГЭА-С и 17-ОН-пр преимущественно синтезируются корой надпочечников. Повышение их содержания свидетельствует о наличии ГА надпочечникового генеза. В норме ДГЭА-С способствует нормализации гормонального фона в любом возрасте, защите нейронов головного мозга от деструктивных нарушений, замедлению процессов старения и увеличению сопротивляемости к стрессовым ситуациям [31]. Возможно, его повышение обусловлено необходимостью поддержания этих процессов на должном уровне, о чем свидетельствует и изменение ГСПГ, увеличение которого способствует улучшению эндокринных и метаболических параметров у этих женщин. Роль ГСПГ в регуляции действия половых гормонов до сих пор полностью не выяснена. Считается, что он регулирует концентрацию циркулирующих стероидных гормонов, действует как резервуар для готовых гормонов и участвует в механизмах негеномного действия стероидных гормонов [32].

Особенности регуляции, выявленные по результатам проведенного исследования, позволяют раскрыть некото-

рые особенности патогенеза состояний, ассоциированных с ГА, таких как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания. Этот механизм опосредованно связан с минерало- и глюкокортикоидной активностью надпочечников посредством снижения концентрации 17-ОН-пр, продукта метаболических превращений прогестерона и 17-гидроксипрегненолона, приводящего к задержке жидкости и, соответственно, риску формирования метаболического синдрома и ГА. Выявленные нами возрастные изменения гормональных показателей у женщин с СПКЯ свидетельствуют о необходимости включения всех максимально доступных параметров для диагностики данного заболевания и его осложнений, основанных на оценке регуляторных механизмов репродуктивной функции в разные возрастные периоды.

Ограничения исследования

Ввиду того что российских данных о распространенности СПКЯ недостаточно, в исследовании для расчета размера выборки были использованы зарубежные литературные данные.

Заключение

На основании изучения центральных механизмов гонадотропной функции гипофиза и местных яичниковых факторов получены новые данные патогенеза синдрома поликистозных яичников, заключающиеся в том, что установлены особенности функционирования гипоталамусно-яичниковой системы у женщин в различные периоды репродуктивного возраста, которые обусловлены не только изменениями абсолютных показателей гормонов данной системы, но и нарушением внутрисистемной регуляции как прямой, так и обратной связи между гипофизом и яичниками.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР: «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (0542-2019-0018).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Участие авторов. О.В. Круско — анкетирование женщин, проведение лабораторных исследований, анализ полученных результатов, написание статьи; Л.Ф. Шолохов — формирование темы исследования, анализ и обобщение полученных результатов; Л.В. Беленькая — набор клинического материала, проведение эндокринологического обследования; М.А. Рашидова — проведение лабораторных исследований; И.Н. Данусевич — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Я.Г. Надеяева — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Л.М. Лазарева — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Л.И. Колесникова — общее руководство написанием статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Бутрим О.С., Давыдчик Э.В. Клинико-гормональные варианты синдрома гиперандрогении // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2018. — Т. 16. — № 5. — С. 542–548. [Nikonova LV, Tishkovskij SV, Butrim OS, Davydchik EV. Kliniko-gormonal'nye varianty sindroma giperandrogenii. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2018;16(5):542–548. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-5-542-548>
2. Rodgers RJ, Suturina L, Lizneva D, et al. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? *Med Hypotheses*. 2019;124:31–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.01.019>
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2018;33(9):1602–1618. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
4. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Activity of LPO Processes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Infertility. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162:3:320–322. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3605-5>
5. Ding T, Hardiman PJ, Petersen IG, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:96351–96358. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19180>
6. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol*. 2011;62:238–242.
7. Chen X, Yang D, Mo Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:59–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.12.018>
8. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3078–3082. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>
9. Gabrielli L, Aquino EML. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: A prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:96. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-96>
10. Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study. *Hum Reprod*. 2013;28:2562–2569. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det262>
11. Kumarapeli V, de Seneviratne RA, Wijeyaratne CN, et al. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a Semiurban Population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol*. 2008;168:321–328. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn137>
12. Glinborg D, Hass Rubin K, Nybo M, et al. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:627–638. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1108>
13. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31:2841–2855. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
14. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2018;58:222–233. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12730>
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., и др. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 4. — С. 3–8. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, et al. The prevalence and clinical features of polycystic ovary syndrome in a Moscow population. *Problemy Endokrinologii*. 2010;4(56):3–8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20105643-8>
16. Игнатко И.В., Швырёва Е.А., Лебедев В.А., и др. Тактика ведения преждевременных родов: кому показан и поможет токолиз // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2018. — Т. 5. — № 1. — С. 49–54. [Ignatko IV, Shvyreva EA, Lebedev VA., et al. Tactics of the management of premature deliveries: to what patients tocolysis is indicated and should help. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2018;1(5):49–54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-49-54>
17. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 86–91. [Suturina LV. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;3(17):86–91. (In Russ.)]
18. Pinola P, Puukka K, Piltonen T, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertility and Sterility*. 2017;107(3):1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.017>
19. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467–520. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
20. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
21. Pugeat M, Plotton I, Brac A. Hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:4:142–154. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0776>
22. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // *Доктор.Ру*. — 2018. — Т. 150. — № 6. — С. 49–55. [Illovaiskaya IA. Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):49–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
24. Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Med Stat*. 2006;1:9–14.
25. March W, Moore V, Willson K, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544–551. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>
26. Harris PA, Yaylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) — A Metadata-Driven Methodology and Workflow Process for Providing Translational Research Informatics Support. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
27. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Gynecol*. 2019;71(3):211–223. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>
28. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2018;58:222–233. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12730>

29. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Никифорова О.В. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему // *Акушерство, гинекология и репродуктология*. — 2017. — Т. 11. — № 2. — С. 57–68. [Solopova AG, Makatsariya AD, Solopova AE, Nikiforova OV. Sclerocystic ovaries: current approaches to the proble. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukologiya*. 2017;1(28):57–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.2.057-068>
30. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием // *Бюллетень СО РАМН*. — 2008. — Т. 28. — № 1. — С. 21–25. [Kolesnikova LI, Kornakova NV, Labigina AV, et al. Hormonal-metabolic processes condition of women with polycystic ovaries and infertility. *Byulleten' SO RAMN*. 2008;28(1):21–25. (In Russ.)]
31. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Нейростероид дегидроэпиандростерон и функции мозга // *Физиология человека*. — 2013. — Т. 39. — № 6. — С. 120–128. [Goncharov NP, Katsya GV. Neurosteroid denydroepiandrosterone and brain function. *Human Physiology*. 2013;39(6):120–128. (In Russ.)] doi: [10.1134/S036211971304004X](https://doi.org/10.1134/S036211971304004X)
32. Carvalho LML, Dos Reis FM, Candido AL, et al. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul*. 2018;52(4):208–221. doi: <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0026>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Круско Ольга Владимировна, м.н.с. [*Olga V. Krusko*, Junior Research Associate]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: panarinaolya08@mail.ru, SPIN-код: 4702-6002, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

Шолохов Леонид Федорович, д.м.н., руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы [*Leonid F. Sholokhov*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System]; e-mail: lfshol@mail.ru, SPIN-код: 4138-8991, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Беленькая Лилия Васильевна, к.м.н., с.н.с. [*Liliya V. Belenkaya*, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: Drblv@mail.ru, SPIN-код: 6272-2718, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Рашидова Мария Александровна, к.б.н., научный сотрудник [*Maria A. Rashidova*, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: stella-m90@mail.ru, SPIN-код: 1361-0840, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Данусевич Ирина Николаевна, д.м.н., руководитель лаборатории гинекологической эндокринологии [*Irina N. Danusevich*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology]; e-mail: irinaemails@gmail.com, SPIN-код: 6289-3358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Наделяева Яна Геннадьевна, к.м.н., н.с. [*Yana G. Nadelyaeva*, PhD, Research Associate]; e-mail: ianadoc@mail.ru, SPIN-код: 7766-5841, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

Лазарева Людмила Михайловна, к.м.н., н.с. [*Lyudmila M. Lazareva*, MD, PhD, Research Associate]; e-mail: lirken_@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [*Lyubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

