

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

51 (8) • 2023

Постковидное поражение кишечника:  
клинико-эндоскопические  
и морфологические особенности. Результаты  
одноцентрового наблюдательного  
проспективного когортного исследования

Анализ молекулярных фенотипов  
эмбрионально-анатомических  
отделов толстой кишки  
в нормальной слизистой оболочке  
и при колоректальном раке

Первичные иммунодефицитные  
состояния, имитирующие воспалительные  
заболевания кишечника: клинические  
аспекты и проблемы дифференциальной  
диагностики

Нейтрофильные внеклеточные ловушки:  
молекулярно-клеточные механизмы  
формирования, роль в развитии  
плацентарных нарушений  
и преэклампсии

Врастание ворсин хориона первого триместра  
в результате неразвивающейся беременности в рубце  
от кесарева сечения, ассоциированное с развитием  
артериовенозной мальформации

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 51 • № 8 • 2023

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Глезер Мария Генриховна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Какорина Екатерина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алексеев Сергей Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

**Базарный Владимир Викторович**, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Великанова Людмила Иосифовна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Галстян Гагик Радикович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ганюков Владимир Иванович**, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

**Годков Михаил Андреевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Голухова Елена Зеликовна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Григорьев Евгений Валерьевич**, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

**Гуляева Людмила Федоровна**, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Зыбина Наталья Николаевна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

**Коков Леонид Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Котов Алексей Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Лобзин Юрий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Львов Андрей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Потекаев Николай Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Проваторов Сергей Ильич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пронин Игорь Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ситкин Станислав Игоревич**, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Трофимова Татьяна Николаевна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

**Вольффенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

**Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Корсунский Е.С., Белоусова Е.А., Будзинская А.А.

**Постковидное поражение кишечника: клинико-эндоскопические и морфологические особенности. Результаты одноцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования** ..... 427

Гончаров С.В., Боженко В.К., Захаренко М.В., Киселева Я.Ю., Чаптыков А.А., Кулинич Т.М., Крашихина Т.В., Солодкий В.А.

**Анализ молекулярных фенотипов эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки в нормальной слизистой оболочке и при колоректальном раке** ..... 441

### Обзор

Щербакова О.В.

**Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики** ..... 456

Гаспарян С.А., Топузов А.Г., Орфанова И.А., Ахмедова С.М.

**Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии** ..... 469

### Клинические наблюдения

Кулабухова П.В., Кондрашина О.С., Акинфиев Д.М., Быченко В.Г.

**Врастание ворсин хориона первого триместра в результате неразвивающейся беременности в рубце от кесарева сечения, ассоциированное с развитием артериовенозной мальформации: клиническое наблюдение** ..... 478

### Erratum

**Erratum: Исправление опечатки в статье «Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями»** ..... 485

Журнал индексируется в Scopus (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2023 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, Категория 1 (Перечень ВАК, К1).

### Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

### Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o.pargara@monikiweb.ru](mailto:o.pargara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 51 • Number 8 • 2023

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Maria G. Glezer**, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Ekaterina P. Kakorina**, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Sergei A. Alekseenko**, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

**Vladimir V. Bazarnyi**, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail M. Davydov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Gagik R. Galstyan**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Vladimir I. Ganyukov**, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

**Mikhail A. Godkov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Elena Z. Golukhova**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Evgeny V. Grigoryev**, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

**Lyudmila F. Gulyaeva**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

**Leonid S. Kokov**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey S. Kotov**, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

**Nikolay E. Kushlinskii**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Igor V. Litvinenko**, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Yurii V. Lobzin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Andrey N. Lvov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Galina A. Mel'nichenko**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Nikolay N. Potekaev**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Igor N. Pronin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Sergei I. Provatorov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

**Valentin E. Sinitsyn**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Stanislav I. Sitkin**, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

**Ivan S. Stilidi**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Tatyana N. Trofimova**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ludmila I. Velikanova**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Natalia N. Zybina**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

**Anatol J. Bragin**, PhD (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

**Stefan De Hert**, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

**Andrea Giustina**, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

**Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Walter Reinisch**, MD (Vienna, Austria)

**Bruce H.R. Wolffenbittel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*E.S. Korsunskiy, E.A. Belousova, A.A. Budzinskaya*

**The post-COVID-19 intestinal damages: clinical, endoscopic and morphological features. The results of a single-center prospective observational cohort study** ..... 427

*S.V. Goncharov, V.K. Bozhenko, M.V. Zakharenko, Ya.Yu. Kiseleva, A.A. Chapytkov, T.M. Kulinich, T.V. Krashikhina, V.A. Solodkiy*

**Analysis of molecular phenotypes in normal mucosa and colorectal cancer in embryonic anatomical parts of the colon** ..... 441

### Review Article

*O.V. Shcherbakova*

**Primary immunodeficiency disorders imitating inflammatory bowel diseases: clinical aspects and problems of the differential diagnosis** ..... 456

*S.A. Gasparyan, A.G. Topuzov, I.A. Orfanova, S.M. Akhmedova*

**Neutrophil extracellular traps: molecular and cellular mechanisms of formation, role in the development of placental disorders and preeclampsia** ..... 469

### Clinical Cases

*P.V. Kulabukhova, O.S. Kondrashina, D.M. Akinfiev, V.G. Bychenko*

**Ingrown chorionic villi of the first trimester as a result of a non-developing pregnancy in the post-cesarean scar, associated with the development of arteriovenous malformation: a clinical case** ..... 478

### Erratum

**Erratum: Correction to “Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies”** ..... 485

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2023 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

### Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o.parpapa@monikiweb.ru](mailto:o.parpapa@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)



Оригинальная статья

# Постковидное поражение кишечника: клиничко-эндоскопические и морфологические особенности. Результаты одноцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования

Корсунский Е.С.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup> • Будзинская А.А.<sup>1</sup>

**Корсунский Ефим Сергеевич** – врач-гастроэнтеролог, аспирант кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6477-7265>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
E-mail: korsunskiyes1995@gmail.com

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>  
E-mail: eabelous@yandex.ru

**Будзинская Анастасия Андреевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения эндоскопии<sup>1</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-5357>  
E-mail: anastasiya.budzinskaya@inbox.ru

**Обоснование.** Клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта могут проявляться как с первых дней заболевания COVID-19, так и после выздоровления; их продолжительность может достигать 6 месяцев и более. В большинстве работ исследовали поражение желудочно-кишечного тракта в остром периоде коронавирусной инфекции, тогда как изменения кишечника в раннем и позднем постковидном периодах и причины их развития изучены недостаточно.

**Цель** – определить частоту и характер клинических, эндоскопических и морфологических изменений у пациентов с постковидным поражением кишечника.

**Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдательное когортное открытое неконтролируемое исследование. Обследовано 72 пациента с поражением кишечника после перенесенной коронавирусной инфекции (мужчин – 24, женщин – 48, средний возраст пациентов – 54,6 года, доверительный интервал 51,08–58,12), поступивших в отделение гастроэнтерологии многопрофильного стационара в первую и вторую волну COVID-19 в период с июня 2020 по сентябрь 2021 г. Для обследования использованы рутинные анамнестические, клинические, лабораторные, эндоскопические, морфологические методы. Лучевые методы диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная

томография) применялись по показаниям. Лечение было симптоматическим, направленным на коррекцию воспаления, анемии и белково-электролитных нарушений. Оценка исходов заболевания проводилась в момент выписки из стационара и в дальнейшем путем телефонного опроса пациентов в течение 8 недель.

**Результаты.** Основным симптомом у всех пациентов была диарея, которая начиналась сразу после инфекции SARS-CoV-2 при отрицательном ПЦР-тесте или через 2–4 недели после ее окончания. Средняя частота стула составила 6,8 (5,61–7,99) р/сут. У 19 из 72 (26,4%) пациентов была примесь крови и слизи в стуле. У 2,8% развилось профузное кишечное кровотечение. Лихорадка отмечена у 40,3% пациентов. Снижение гемоглобина выявлено у 44,4% больных, гипоальбуминемия – у 16,7%. Признаки системного воспаления (повышение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, фибриногена, тромбоцитоз, лейкоцитоз) с разной частотой зарегистрированы у половины пациентов. Токсины А и В *Clostridioides difficile* выявлены в 38,9% случаев, повышение фекального кальпротектина – в 22,2%.

Илеоколоноскопия проводилась 67 пациентам. Эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки у 21 (31,3%) пациента или почти не отличалась от нормы, или наблюдались минимальные воспалительные изменения (отсутствие сосудистого рисунка, гиперемия,

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



незначительная ранимость слизистой) даже при выраженном диарейном синдроме, лихорадке и измененных лабораторных показателях. У 12 (17,9%) больных установлен диагноз псевдомембранозного колита, у 11 (16,4%) – очагового геморрагического колита. В 2 (3%) случаях впервые обнаружена эндоскопическая картина язвенного колита умеренной и высокой активности. Эрозии единичные или множественные и язвы разного размера на фоне неизменной окружающей слизистой оболочки обнаружены у 19 (28,4%) пациентов. В 2 (3%) случаях при клинически значимом профузном кишечном кровотечении эндоскопически отмечалась выраженная спонтанная диффузная кровоточивость слизистой оболочки на всем протяжении толстой кишки. Никакого локального источника кровотечения при этом не обнаружено. Биопсия из слизистой оболочки толстой кишки была взята у 47 пациентов. Морфологические изменения только в виде умеренной или плотной лимфоплазмозитарной инфильтрации выявлены у 29 (67,7%), эрозии – у 8 (17%) пациентов. В 2 (4,3%) наблюдениях отмечена очень плотная лимфоидная инфильтрация с примесью нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов и наличием крипт-абсцессов, что характерно для язвенного колита. У 2 (4,3%) пациентов на фоне лимфоидной инфильтрации выявлены тромбы в мелких

венах и артериолах. У 5 (10,6%) больных значимых морфологических изменений, кроме незначительной лимфоидной инфильтрации, обнаружено не было.

За время нахождения в стационаре у 56,9% пациентов отмечено уменьшение частоты стула, клинических и лабораторных признаков системного воспаления и метаболических нарушений, частичное восстановление массы тела. Один пациент с язвенным колитом получает адалимумаб и достиг стойкой клинико-эндоскопической ремиссии. Полное выздоровление наблюдалось в 27,8% случаев в течение 4–8 недель, среди них у 1 пациента было профузное кишечное кровотечение. В 3 (4,2%) случаях была проведена экстренная колэктомия из-за тяжести псевдомембранозного колита. Зарегистрировано 2 (2,8%) летальных исхода: 1 больной с впервые возникшим тяжелым язвенным колитом после коронавируса умер от пневмонии, 1 пациент погиб от тяжелой полиорганной недостаточности. В 6 (8,3%) случаях отмечено среднетяжелое длительное (более 8 недель) течение диареи с метаболическими расстройствами, потерей массы тела, но без признаков системного воспаления. **Заключение.** У пациентов с постковидным поражением кишечника клинические симптомы практически идентичны и проявляются диареей разной степени выраженности, признаками

системного воспаления и метаболическими расстройствами, тогда как эндоскопическая и морфологическая картина весьма разнообразна. Тяжесть клинических симптомов часто не соответствует мало выраженным эндоскопическим и морфологическим признакам. Вариабельность и несоответствие клинической, эндоскопической и морфологической картин не поддаются пока систематизации и не позволяют поставить четко сформулированный диагноз (кроме случаев псевдомембранозного и язвенного колита). Это, в свою очередь, не дает возможности обеспечить патогенетические методы лечения.

**Ключевые слова:** постковидное поражение кишечника, постковидный синдром, коронавирусная инфекция, COVID-19, диарея

**Для цитирования:** Корсунский ЕС, Белоусова ЕА, Будзинская АА. Постковидное поражение кишечника: клинико-эндоскопические и морфологические особенности. Результаты одноцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):427–440. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-047.

Поступила 18.12.2023; доработана 25.12.2023; принята к публикации 28.12.2023

**К**оронавирус SARS-CoV-2 относится к большому семейству РНК-содержащих вирусов, которые способны инфицировать животных и человека<sup>1</sup>. Входными воротами для SARS-CoV-2 служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей и, возможно, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На поверхности клеточных мембран тканей, в том числе ЖКТ, и в эндотелии сосудов находятся ангиотензинпревращающие рецепторы-2, являющиеся мишенью и точкой приложения SARS-CoV-2. В мире заболеваемость этой новой инфекцией, получившей название COVID-19, по данным исследования Университета Джонса Хопкинса (англ. Johns Hopkins University), достигает почти 700 млн, а смертность составляет более 6 млн<sup>2</sup>.

Согласно последней временной классификации, коронавирусную инфекцию разделяют на острый COVID-19 (длительность симптомов – до 4 недель), продолжающийся симптоматический COVID-19 (длительность симптомов – от 4 до 12 недель), постковидный синдром (ПКС; англ. post-COVID-19 syndrome) – проявляется либо после окончания инфекции, либо как продолжение симптомов, начавшихся в острой фазе инфекции, и длится от 12 недель и далее неопределенно

долго (возможно до года)<sup>3</sup>. Симптомы ПКС нельзя объяснить альтернативным диагнозом. Для ПКС характерно поражение различных органов и систем, включая ЖКТ. Проявления ПКС со стороны ЖКТ очень разнообразны и не имеют определенных маркеров, позволяющих четко установить диагноз. На 2021 г. заболевание было внесено в реестр Международной классификации болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 “Post COVID-19 condition”<sup>4</sup>.

Клинические симптомы поражения ЖКТ могут проявляться как с первых дней заболевания COVID-19, так и после выздоровления, продолжаясь до 6 месяцев и более [1–3]. В большинстве работ исследовали поражение ЖКТ в остром периоде коронавирусной инфекции, в то время как отдаленные последствия перенесенного COVID-19 пока изучены недостаточно. Частота поражения пищеварительной системы у больных COVID-19 колеблется от 17,6 до 60% [1, 3–6]. Основные симптомы – диарея, потеря массы тела, абдоминальная боль, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение [3–6]. В подобной ситуации диарея может быть следствием прямого вирусного воздействия на слизистую оболочку кишечника с последующей воспалительной реакцией, изменением



кишечной микробиоты, присоединением вторичной бактериальной инфекции, а также возникать после использования антибактериальных, противовирусных препаратов, ингибиторов протонной помпы. В различных исследованиях частота диареи варьирует от 2 до 60% [4–6]. Частота дефекации при среднетяжелой и тяжелой диарее составляет более 4 раз в сутки (максимально до 30 р/сут), присутствуют патологические примеси в каловых массах. Чаше диарея протекает в легкой форме, характеризующейся мягким, жидким или водянистым стулом до 4 раз в день. Уменьшение массы тела у больных во время и после коронавирусной инфекции может продолжаться в течение 3–6 месяцев, при этом максимальное снижение веса составляет более 8 кг. Описаны случаи, когда пациенты не могли восстановить вес более 6 месяцев после перенесенной инфекции [3]. На данный момент нет четкого понимания, что представляют собой поражения кишечника в раннем и позднем постковидном периоде, и механизмы их развития изучены недостаточно.

Цель настоящего исследования – определить частоту и характер клинических, эндоскопических и морфологических изменений у пациентов с постковидным поражением кишечника.

## Материал и методы

Обследовано 72 пациента с поражением кишечника после перенесенной коронавирусной инфекции (мужчин – 24, женщин – 48, средний возраст пациентов составил 54,6 года), поступавших в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в первую и вторую волну COVID-19 – с июня 2020 по сентябрь 2021 г.

*Дизайн исследования:* проспективное, наблюдательное, когортное, открытое, неконтролируемое.

*Критериями включения* в исследование были недавно перенесенная инфекция SARS-CoV-2, возраст более 18 лет, наличие симптомов со стороны ЖКТ (диарея, потеря массы тела, абдоминальная боль, патологические примеси в стуле), возникших через 2–4 недели после выздоровления и продолжающихся свыше 2–4 недель при отрицательном тесте на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 из носоглотки.

*Критерии исключения:* наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ с клиническими симптомами до инфекции SARS-CoV-2.

*Критерии невключения:* острые инфекционные заболевания, перенесенные незадолго до коронавирусной инфекции или после нее.

У всех пациентов во время нахождения в стационаре были проведены рутинные лабораторные

исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, копрограмма, исследование кала на токсины *Clostridioides difficile* A и B иммуноферментным методом, илеоколоноскопия с биопсией, морфологическое исследование биопсийного материала. Лучевые методы обследования (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) проводились по показаниям. Никаких специальных методов обследования не использовали, поскольку исследование было наблюдательным.

Лечение было симптоматическим, направленным на купирование воспаления, анемии и белково-электролитных нарушений. Никаких специальных методов лечения не применяли.

Срок наблюдения за пациентами составил 4–8 недель или более (максимально до 6 месяцев), включая время, проведенное в гастроэнтерологическом отделении. Исходы заболевания оценивали в момент выписки из стационара и в дальнейшем путем телефонного опроса пациентов, в ходе которого выясняли факт наличия/сохранения желудочно-кишечных симптомов.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на использование своих медицинских данных в научных целях. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол от 27 декабря 2021 г.).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel. Для обобщения и оценки данных и показателей использовали методы описательной статистики. Количественные переменные описаны в виде средних значений и доверительного интервала. Качественные переменные характеризованы относительной или абсолютной частотой (%).

## Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов Женщин в исследуемой когорте было вдвое больше, чем мужчин (табл. 1). Основным симптомом у всех пациентов была диарея разной степени выраженности водянистого или кашицеобразного характера, начавшаяся сразу или через 2–4 недели после выздоровления от COVID-19, при отрицательном ПЦР-тесте. Следует отметить отсутствие симптомов поражения пищеварительного тракта в острый период инфекции, что было выяснено



**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с постковидным поражением кишечника (N = 72)

Характеристика	Частота показателя, абс. (%)	Среднее значение показателя (ДИ)
Пол, м/ж, N	24/48	
Возраст, мин.–макс., годы	18–85	54,6 (51,08–58,12)
Потеря массы тела, кг	35 (48,6)	12 (10,04–13,96)
Абдоминальная боль, N	59 (81,9)	
Лихорадка, °С	29 (40,3)	38,0 (37,7–38,2)
Состояние средней тяжести, N	43 (59,7)	
Состояние тяжелое, N	29 (40,3)	
Характеристика диареи		
средняя частота стула, мин.–макс., р/сут	7–20	6,8 (5,61–7,99)
среднесуточный объем стула, мл	≥ 800	
характер стула	Водянистый, кашицеобразный	
кровь в стуле, N	19 (26,4)	
кишечное кровотечение, N	2 (2,8)	

N – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал

при детальном опросе пациентов. Частота стула при поступлении колебалась в значительном интервале – от 7 до 20 раз в сутки. Диарея не была четко привязана ко времени суток и проявлялась

как в дневное, так и в ночное время. Обращает на себя внимание значительный суточный объем стула – 800 мл и более, что свидетельствует о тяжелом поражении кишечника (такой объем характеризует в основном секреторный тип диареи, наблюдаемый чаще при инфекциях). Примесь крови отмечена у 19 больных, включая 2 пациентов с впервые выявленным язвенным колитом и 2 пациентов с профузным кишечным кровотечением. У половины больных зарегистрировано снижение массы тела в среднем до 12 кг и более в течение 1–6 месяцев с момента начала коронавирусной инфекции. Лихорадку в постковидном периоде фиксировали у 29 (40,3%) пациентов. Большинство больных (n = 59, 81,9%) страдали от абдоминальной боли разной интенсивности, чаще разлитого характера.

Тяжесть состояния пациентов определялась интенсивностью диарейного синдрома, потерей массы тела, выраженностью анемии, симптомами системного воспаления (лихорадкой, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, тромбоцитозом и др.) и метаболическими расстройствами, проявляющимися снижением уровня общего белка, альбуминов и электролитными нарушениями (табл. 1, 2).

Как видно из табл. 2, почти у половины больных (44,4%) отмечена анемия, при этом дефицит

**Таблица 2.** Лабораторные характеристики пациентов с постковидным поражением кишечника при поступлении в гастроэнтерологическое отделение (N = 72)

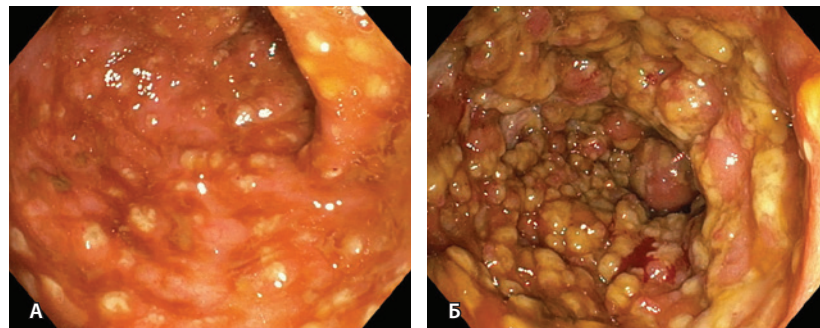
Показатель	Частота повышения/снижения показателя, абс. (%)	Среднее значение показателя (ДИ)	Референсные значения
Общий белок, г/л	21 (29,2)	55,82 (48,79–62,85)	65–81
Альбумин, г/л	12 (16,7)	28 (25,87–30,13)	35–52
СРБ, мг/л			
5–25	19 (26,4)	9,9 (7,6–12,2)	1–5
> 25	9 (12,5)	99,3 (54,5–144,1)	
Фибриноген, г/л	8 (11,1)	5,27 (4,73–5,81)	2,8–4,4
Гемоглобин, г/л	32 (44,4)	103 (99,76–106,24)	120–171
Гематокрит, л/л	19 (26,4)	0,33 (0,32–0,34)	0,35–0,45
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11 (15,3)	16,78 (12,87–20,69)	4,5–11
Лимфоциты отн. (%)	19 (26,4)	43,8 (41,51–46,09)	19–37
Тромбоциты > 400 / 10 <sup>9</sup> /л	4 (5,6)	324 (81,5–566,5)	150–400
СОЭ, мм/ч	32 (44,4)	32,8 (27,37–38,23)	2–15
Токсины <i>C. difficile</i> A/B или A+B	28 (38,9)		
Фекальный кальпротектин, мкг/г	16 (22,2)	230–1800	< 50
Железо, мкмоль/л	19 (26,4)	6,2 (4,83–7,57)	11,6–31,3

ДИ – доверительный интервал, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

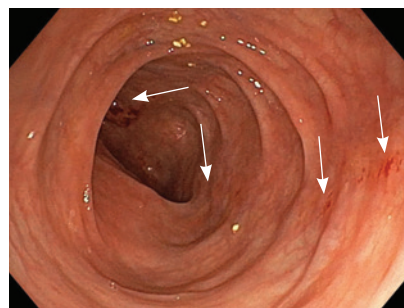
железа в крови выявлен у меньшего числа пациентов (26,4%). Наличие системного воспаления у части больных подтверждалось лихорадкой в сочетании с повышением уровня СРБ, фибриногена, лейкоцитозом, тромбоцитозом, увеличением скорости оседания эритроцитов. Уровень фекального кальпротектина 16 пациентов (22,2%) был повышен, интервал колебаний составил 230–1800 мкг/г, что также подтверждает наличие кишечного воспаления у ряда больных. Значимых изменений в развернутой коагулограмме не выявлено, хотя у некоторых больных отмечалось повышение фибриногена (11,1%) и тромбоцитоз (5,6%). У 11 пациентов зарегистрирован высокий уровень D-димера, но у большинства этот показатель не определяли. Снижение уровня общего белка и альбумина в крови как показателей тяжелых метаболических нарушений наблюдали у 29,2 и 16,7% соответственно, при этом альбумин при среднем показателе 28 (25,87–30,13) г/л в ряде случаев снижался до критических цифр 22–18 г/л. Токсины *Clostridioides difficile* A и B были обнаружены в кале в 38,9% случаев.

Эндоскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки

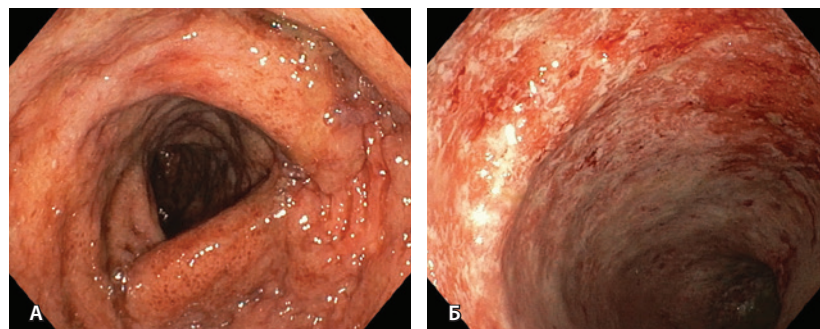
Илеоколоноскопия проводилась 67 пациентам с постковидным поражением кишечника. Наблюдали различные варианты эндоскопической картины. У 12 пациентов (17,9%) она соответствовала псевдомембранозному колиту (рис. 1А, Б), у 11 больных (16,4%) – очаговому геморрагическому колиту (очаги геморрагий разного размера на фоне гиперемированной слизистой при смазанном или сохраненном сосудистом рисунке) (рис. 2). У 2 больных (3%) впервые выявлена эндоскопическая картина язвенного колита умеренной и высокой активности (рис. 3А, Б). Эрозии, единичные или множественные, диагностированы у 19 (28,4%) пациентов (рис. 4). У части больных эндоскопия не выявила значимых макроскопических изменений и дефектов слизистой оболочки. Так, у трети пациентов (n = 21, 31,3%) слизистая оболочка толстой кишки или практически не отличалась от нормы (рис. 5), или наблюдались минимальные воспалительные изменения (отсутствие сосудистого рисунка, гиперемия, незначительная ранимость слизистой) даже при выраженном диарейном синдроме (рис. 6). В 2 случаях (3%) при клинически значимом профузном кишечном кровотечении эндоскопически отмечалась выраженная спонтанная кровоточивость слизистой оболочки на всем протяжении толстой кишки (рис. 7А, Б). Никакого локального



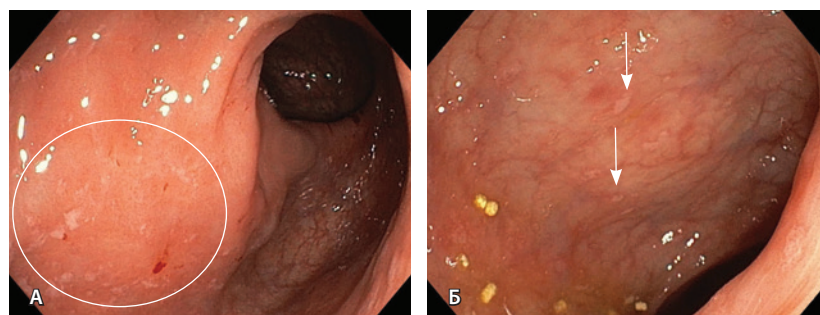
**Рис. 1.** Псевдомембранозный колит после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Возвышающиеся желтые псевдомембраны – в нисходящей ободочной кишке (А; больной 46 лет) и в поперечно-ободочной кишке (Б; больная 65 лет)



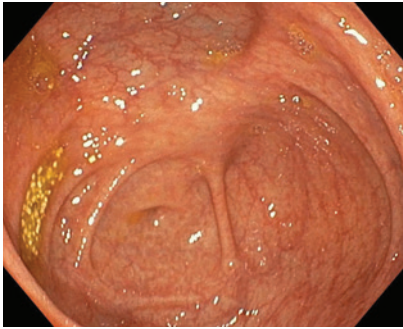
**Рис. 2.** Очаговый геморрагический колит после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. У больной 74 лет эндоскопически визуализируются очаговые геморрагии (отмечены стрелками) на фоне гиперемированной слизистой, сохраненный сосудистый рисунок



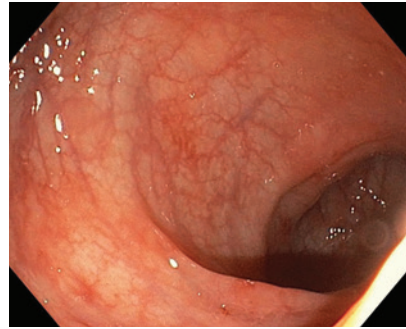
**Рис. 3.** Эндоскопическая картина язвенного колита умеренной активности (А; больной 38 лет) и высокой активности (Б; больной 47 лет), впервые возникшего после перенесенной инфекции SARS-CoV-2



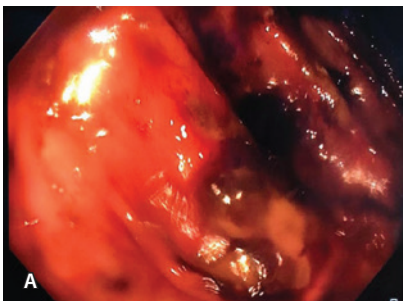
**Рис. 4.** Эрозии слизистой оболочки толстой кишки после инфекции SARS-CoV-2 у больной 38 лет: А – эрозии слизистой оболочки сигмовидной кишки с отсутствующими местами сосудистым рисунком; Б – мелкие эрозии на фоне сохраненного сосудистого рисунка в нисходящей ободочной кишке



**Рис. 5.** Неизменная слизистая оболочка толстой кишки с усилением сосудистого рисунка у больного с интенсивной диареей, лихорадкой и повышением С-реактивного белка после перенесенной инфекции SARS-CoV-2



**Рис. 6.** Минимальные воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки (очаговая гиперемия, усиленный сосудистый рисунок, единичные мелкие геморрагии) у больного с диареей и лихорадкой после перенесенной инфекции SARS-CoV-2



**Рис. 7.** Кишечное кровотечение после перенесенной инфекции SARS-CoV-2: А – больная 62 лет; Б – больная 37 лет



источника кровотечения при этом обнаружено не было.

Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки

Морфологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки проведено у 47 пациентов. Гистологическая картина отличалась значительным разнообразием. Морфологические изменения в виде умеренной или плотной лимфоплазмотарной инфильтрации и отек собственной пластинки слизистой оболочки выявлены у 29 (67,7%) пациентов, при этом эндоскопическая картина у них варьировала от минимальных изменений слизистой оболочки до множественных эрозий (рис. 8, 9). Специфических морфологических признаков псевдомембранозного колита, таких как вулканоподобное изменение, выявлено не было. Поверхностные эрозии и единичные криптиты отмечены у 8 (17%) пациентов. У 2 (4,3%) больных в собственной пластинке была очень плотная лимфоидная инфильтрация

с примесью нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов с крипт-абсцессами, разнокалиберными измененными криптами, что характерно для язвенного колита. Против ожидания, тромбы в мелких венах и артериолах обнаружены только в 2 (4,3%) случаях на фоне умеренной лимфоидной инфильтрации. Интересно, что тромбоз мелких сосудов выявлен у больных с диареей без признаков системного воспаления, с незначительными эндоскопическими изменениями в виде эрозий (рис. 10А, Б). У 5 (10,6%) пациентов значимые морфологические изменения отсутствовали. В целом следует отметить, что никакой корреляции между клинической, эндоскопической и морфологической картиной не было, кроме случаев псевдомембранозного и язвенного колита.

Лекарственная терапия как возможная причина развития диареи

В табл. 3 представлены препараты, характеризующиеся негативным действием на ЖКТ, которые пациенты получали во время лечения COVID-19 амбулаторно или в условиях стационара. В острую фазу инфекции пациенты получали также глюкокортикоиды, ингибиторы интерлейкина 6, ингибиторы янус-киназ, антикоагулянты, однако эти группы препаратов не дают значимых побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Побочные эффекты гидроксихлорохина и противовирусных препаратов (ритонавир + лопинавир, фавипиравир) со стороны пищеварительной системы указаны в инструкциях по применению и включают с разной частотой развитие симптомов, которые присутствовали у наших пациентов (боль в животе спастического характера, диарея, тошнота, рвота, гастроэнтерит, колит, панкреатит, гепатит, желудочно-кишечное кровотечение, язвы желудка и кишечника, недержание кала)<sup>5-7</sup>. В связи с этим мы тщательно проанализировали возможность развития кишечных симптомов после приема этих препаратов. Гидроксихлорохин в виде монотерапии

**Таблица 3.** Лекарственная терапия во время коронавирусной инфекции (N = 72)

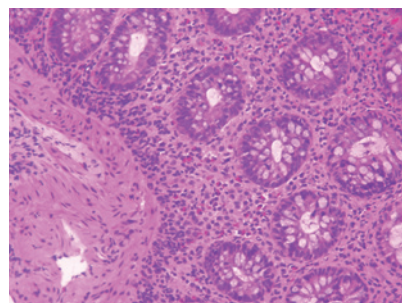
Препарат	Количество пациентов, абс.	Доля пациентов, %
Антибиотики	57	79,2
Гидроксихлорохин	15	20,8
Ритонавир + лопинавир	4	5,6
Фавипиравир	4	5,6



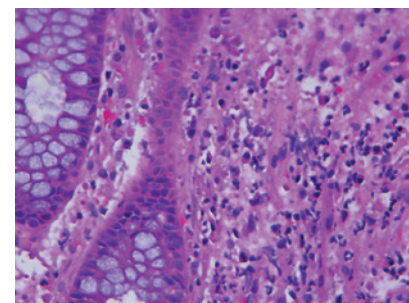
или в сочетании с противовирусными средствами в сумме получали 15 больных из 72 (20,8%). Время приема препаратов, длительность приема, дозировки и комбинации препаратов не имели прямой связи с последующим развитием кишечных симптомов. Все эти средства назначались на короткий период и были отменены минимум за 3 недели до начала диареи. Во время применения указанных лекарственных средств или сразу после их отмены никаких признаков поражения ЖКТ отмечено не было.

Различные группы антибактериальных препаратов получали в острый период инфекции 57 (79,2%) пациентов, при этом только один антибиотик получал 21 человек, а два-три антибиотика последовательно или одновременно – 36. Не получали предварительно антибиотики 15 пациентов. Общая частота выявления клостридиальных токсинов в нашей когорте составила 39% (28 пациентов). Тяжелый псевдомембранозный колит после антибиотиков с подтвержденной клостридиальной инфекцией был диагностирован у 12 из 23 (52,2%) больных. У остальных больных с положительными токсинами клостридии, получавших ранее антибиотики, эндоскопическая картина была различна: 2 больных были с язвенным колитом, 1 больной – с кишечным кровотечением и 6 пациентов – с умеренными или минимальными эндоскопическими проявлениями (табл. 4). При очаговом геморрагическом колите ( $n = 11$ ) токсины клостридий выявлены только в 2 случаях, у 3 пациентов обнаружены *Klebsiella oxytoca*, у 3 – грибы рода *Candida*. Из 15 пациентов без предшествующего применения антибактериальных препаратов токсины *C. difficile* обнаружены у 5 больных с разной интенсивностью диареи и разной эндоскопической картиной.

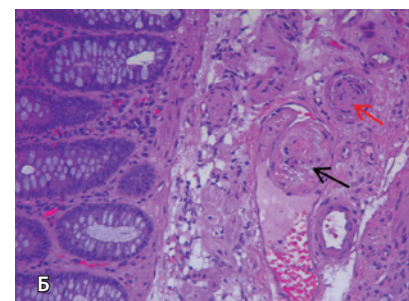
Исходы постковидного поражения кишечника  
За время наблюдения с июня 2020 по сентябрь 2021 г. у большинства (56,9%) пациентов (табл. 5) отмечено улучшение состояния, нормализация температуры, улучшение или нормализация лабораторных показателей, частичное восстановление массы тела и уменьшение частоты диареи. У некоторых больных сохранялась диарея 2–4 раза в сутки, но других симптомов не было. Один пациент с язвенным колитом получает противовоспалительную патогенетическую терапию адалимумабом и находится в стадии клинко-эндоскопической ремиссии. В течение 4–8 недель у 27,8% больных наступило полное выздоровление, среди них 1 пациент, у которого было профузное кишечное кровотечение.



**Рис. 8.** Умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки с немногочисленными эозинофилами, умеренно выраженной регенераторной гиперплазией. Структура крипт сохранена, незначительно уменьшено количество бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



**Рис. 9.** Умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, единичные нейтрофилы, структура крипт и бокаловидные клетки сохранены. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$



**Рис. 10.** Поражение толстой кишки у больной 48 лет после перенесенной инфекции SARS-CoV-2: **А** – при илеоколоноскопии видны единичные эрозии слизистой оболочки толстой кишки; **Б** – по данным биопсии из подслизистого слоя толстой кишки обнаружены фибриновые тромбы в просветах вены (черная стрелка) и артерии мелкого калибра (красная стрелка) подслизистого слоя в отсутствие воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

В 3 (4,2%) случаях тяжесть псевдомембранозного колита привела к колэктомии. Зарегистрировано 2 (2,8%) летальных исхода: 1 больной с впервые возникшим тяжелым язвенным колитом после коронавируса умер от пневмонии, 1 пациент погиб от тяжелой полиорганной недостаточности. В 6 случаях отмечено среднетяжелое длительное (более 8 недель) течение диареи с метаболическими расстройствами, потерей массы тела, но без признаков системного воспаления.

#### Лечение

Разработка специальных методов лечения постковидного поражения кишечника не входила в задачи данной работы, поэтому мы не рассматриваем здесь схемы, дозы и сроки лечения детально. В нашей когорте этиотропную терапию

**Таблица 4.** Связь клинико-эндоскопических проявлений с приемом антибиотиков и наличием токсинов *Clostridioides difficile*

Поражение кишечника	Прием антибиотиков, абс. (N = 57)		Без антибиотиков, абс. (N = 15)	
	токсины + (N = 23)	токсины - (N = 34)	токсины + (N = 5)	токсины - (N = 10)
Псевдомембранозный колит	12	0	0	0
Язвенный колит	2	0	0	0
Диарея с разными эндоскопическими изменениями	6	24	5	10
Очаговый геморрагический колит	2	9	0	0
Кровотечение	1	0	0	0

N – число пациентов, «токсины +» – *C. difficile* выявлены, «токсины -» – *C. difficile* не выявлены

ванкомицином и метронидазолом получали пациенты с псевдомембранозным колитом или без него, но с положительными токсинами клостридии. Следует отметить, что у наших пациентов клостридиальная инфекция имела торпидное течение, и стандартная рекомендуемая доза ванкомицина 500 мг в сутки [7] в большинстве случаев оказалась малоэффективной: диарея и другие симптомы сохранялись или возобновлялись после завершения курса лечения. Решением консиллиума больные получали ванкомицин в высоких дозах 1–2 г/сут, но и в этих случаях эффект достигался не сразу. Больные с очаговым геморрагическим колитом с обнаруженными *Klebsiella pneumoniae* и *Candida* получали рифаксимин в виде монотерапии или в комбинации с препаратом на основе *Saccharomyces boulardii*. При язвенном колите препаратом первого выбора

**Таблица 5.** Клинические исходы поражения кишечника после перенесенной коронавирусной инфекции (N = 72)

Результат	Число пациентов, абс.	Доля пациентов, %
Экстренная колэктомия	3	4,2
Смерть	2	2,8
Улучшение	41	56,9
Выздоровление	20	27,8
Затяжное течение без динамики	6	8,3

был преднизолон в связи с тяжестью состояния пациентов. Все больные получали симптоматическую терапию по показаниям: для коррекции белково-электролитных нарушений, заместительную терапию препаратами железа внутривенно, трансфузии эритроцитарной массы, свежезамороженную плазму и другую гемостатическую терапию, а также энтеральное питание.

## Обсуждение

В настоящее время появляется все больше сообщений о стойких и/или отсроченных либо долгосрочных симптомах после COVID-19 со стороны разных органов и систем, в том числе ЖКТ, превышающих по длительности 4 недели от начала инфекции. Последствия COVID-19, так называемый ПКС, может продолжаться до 6–12 месяцев<sup>3</sup>.

Причины поражения кишечника в остром и постковидном периодах пока не определены, равно как и их патофизиология и органоспецифические последствия. Среди возможных механизмов обсуждается прямое токсическое воздействие вируса на слизистые оболочки кишки через ангиотензинпревращающие рецепторы-2 с последующим повреждением плотных клеточных контактов энтероцитов, снижением устойчивости кишечного барьера и повышением кишечной проницаемости. Активация иммунной системы и развитие гипервоспалительной реакции с повышением провоспалительных цитокинов способствуют нарушению состава микробиома. Нарушается также работа ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вследствие чего развивается вазоконстрикция и создаются условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле. Образование тромбов и продуктов их лизиса в тканях также провоцирует воспаление [1, 8–10]. Наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ, прием антибактериальных препаратов и другие факторы осложняют течение заболевания. У половины пациентов РНК вируса SARS-CoV-2 определяется в фекалиях, а у 20% остается в стуле даже после отрицательных ПЦР-тестов на вирус из ротоглотки в течение 7 месяцев. При этом продолжительность репликации вируса в энтероцитах может коррелировать с длительностью проявления симптомов поражения пищеварительной системы [11, 12]. Однако прямых доказательств длительной репликации вируса нет. Возможно, в фекалиях обнаруживаются не жизнеспособные вирусы, а лишь фрагменты РНК. В этом случае генез диареи может быть обусловлен другими, менее изученными причинами, и триггерным действием SARS-CoV-2, выявляющим скрытые



дефекты. Повышение фекального кальпротектина как маркера кишечного воспаления выявляется на фоне продолжающейся диареи у пациентов и с положительным, и с отрицательным значениями ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в фекалиях [13].

Данные о частоте и длительности желудочно-кишечных симптомов в остром периоде инфекции и после нее сильно варьируются, что обусловлено различиями в дизайне исследований и числе пациентов. В табл. 6 приведены примеры клинических симптомов поражения ЖКТ во время и после коронавирусной инфекции. Сегодня нет четкого понимания, что представляют собой поражения кишечника в раннем и позднем постковидном периодах, не ясны и механизмы их развития.

Наше исследование проводилось в период первой и второй волн пандемии, когда о постковидных изменениях практически ничего не было известно. Мы сосредоточились на изучении вариантов поражения кишечника, преимущественно толстой кишки, после коронавирусной инфекции. Особенность нашего исследования по сравнению с другими заключалась в том, что в изучаемую когорту вошли пациенты без признаков поражения ЖКТ в острый период COVID-19, что было выяснено при сборе анамнеза. Эти симптомы у всех пациентов появились сразу после выздоровления от инфекции или через 2–4 недели после ее окончания и в дальнейшем персистировали. У всех больных, включенных в исследование, ПЦР-тест на коронавирус из носоглотки был отрицательным. Таким образом, в исследование были включены больные уже без коронавируса и с отсроченными кишечными симптомами.

Диарея – один из самых распространенных симптомов поражения кишечника во время острого периода COVID-19 и в постковидном периоде. Среднюю частоту дефекаций обычно описывают в диапазоне 3,3–4,3 раза в сутки, а среднюю продолжительность диареи – 3–5,5 дня [1, 2]. По данным нашего исследования, у всех больных был жидкий/водянистый стул с частотой от 7 до 20 р/сут, что обычно характеризует тяжелую, преимущественно секреторную диарею инфекционного генеза, как, например, при ротавирусной инфекции. Однако у наших пациентов вирус в организме уже не определялся, хотя нужно заметить, что исследования фекалий на SARS-CoV-2 не проводилось. Как следствие интенсивной диареи у пациентов была потеря массы тела, в среднем до 12 кг, с медленным восстановлением. Снижение массы тела также относят к проявлениям ПКС [3].

Почти у половины больных (44%) отмечена анемия. Ее генез был, вероятно, смешанным, поскольку снижение показателя железа сыворотки наблюдалось не у всех пациентов со снижением гемоглобина. Дополнительным механизмом развития анемии, с нашей точки зрения, было воспаление, то есть это была анемия хронических заболеваний. К сожалению, уровень ферритина для уточнения характера анемии в нашей когорте пациентов не определяли, так как исследование было наблюдательным и проводилось только те исследования, которые были предусмотрены в то время возможностями учреждения и локальными протоколами ведения больных.

Наличие активного воспаления на фоне диареи у части наших пациентов подтверждалось лихорадкой, повышением СРБ, фибриногена, скорости оседания эритроцитов, тромбоцитозом и лейкоцитозом. Значимых изменений в развернутой коагулограмме не выявлено, хотя повышение фибриногена отмечено у 11,1%, тромбоцитоз у 5,6%. У 11 пациентов зарегистрирован высокий

**Таблица 6.** Клинические симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в острую фазу и/или после COVID-19

Авторы [источник]	Количество больных, абс.	Симптом/синдром	Частота, абс. (%)
A. Rizvi и соавт. [3]	788	Гастроэнтериты	414 (52,5)
		Желудочно-кишечные кровотечения	161 (20,4)
		Снижение веса	181 (23)
		Панкреатит	4 (0,5)
S.K. Park и соавт. [4]	16	Диарея	7 (43,8)
		Абдоминальные боли	5 (31,3)
		Диспепсия	5 (31,3)
		Тошнота	1 (6,3)
L. Pan и соавт. [5]	103	Отсутствие аппетита	81 (78,6)
		Диарея	35 (34)
		Рвота	4 (3,9)
		Абдоминальные боли	2 (1,9)
G. Marasco и соавт. [6]	343	Диарея	130 (37,9)
		Тошнота	97 (28,2)
		Мягкий стул	93 (27,4)



уровень D-димера, но у большинства этот показатель не определяли. Приведенная триада показателей (тромбоцитоз, повышенный фибриноген, D-димер) трактовалась нами как следствие воспалительного процесса. Следует иметь в виду, что эти же показатели могли указывать на риск развития тромбозов, поскольку это был период пандемии, больные недавно перенесли COVID-19, для которого такая закономерность уже была установлена<sup>1</sup> [2, 5]. Тем не менее ни в одном случае клинических признаков тромбоза выявлено не было.

Эндоскопическая картина у пациентов была очень вариабельна. Почти у 18% был выявлен псевдомембранозный колит, у 16% – очаговый геморрагический колит. В 2 случаях после COVID-19 у больных впервые диагностирован язвенный колит, у 2 пациентов клинически и эндоскопически установлено профузное кишечное кровотечение. Интересно, что у значительной части пациентов изменения слизистой оболочки толстой кишки были незначительными: единичные или множественные эрозии на фоне мало измененной окружающей слизистой или практически нормальная слизистая с небольшой гиперемией и обеднением сосудистого рисунка. При этом диарея разной интенсивности была у всех пациентов, а у части из них отмечена системная воспалительная реакция. Во всех подобных случаях были проведены дополнительные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости и кишечника, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с контрастированием кишечника) для исключения более значимой патологии в тонкой кишке или других органах, однако никаких дополнительных изменений выявлено не было.

Гистологическая картина также отличалась значительным разнообразием. При язвенном колите гистологические находки соответствовали эндоскопической и клинической картине. Специфических гистологических изменений псевдомембранозного колита (кроме лимфоплазмочитарной инфильтрации значительной плотности) обнаружено не было. Морфологические изменения в виде умеренной или плотной лимфоплазмочитарной инфильтрации и отек собственной пластинки слизистой оболочки диагностированы у большей части (67,7%) пациентов, при этом эндоскопическая картина у них варьировала от минимальных изменений слизистой оболочки до множественных эрозий. Против ожидания, тромбы в мелких венулах и артериолах обнаружены только в 2 случаях на фоне умеренной

лимфоидной инфильтрации. Интересно, что тромбоз мелких сосудов выявлен у больных с диареей без признаков системного воспаления, с незначительными эндоскопическими изменениями в виде эрозий. У 11% пациентов значимые морфологические изменения отсутствовали.

В целом результаты нашего исследования продемонстрировали значительную вариабельность постковидных кишечных клинико-эндоскопических и морфологических изменений. G. Marasco и соавт. указывают на эту же проблему и констатируют, что попытки систематизированной оценки гастроинтестинальных симптомов после COVID-19 пока не увенчались успехом [6]. У части пациентов отмечено несоответствие тяжести клинических проявлений и незначительно выраженных эндоскопических и морфологических изменений.

Мы полагали, что одной из причин диареи могла быть массивная лекарственная терапия, проводимая в острой фазе коронавирусной инфекции. При тщательном анализе мы не установили явной связи диарейного синдрома с приемом гидроксихлорохина и противовирусных препаратов. Значительную роль в развитии ПКС с поражением кишечника могли сыграть антибиотики, которые получали 79% пациентов. В этой связи возможность развития антибиотико-ассоциированной диареи или псевдомембранозного колита, ассоциированного с *C. difficile*, вполне закономерна. Общая частота выявления клостридиальных токсинов в нашей когорте составила 39% (28 больных, из них 23 после антибактериальной терапии и 5 без предшествующего применения антибиотиков). У 12 из этих 23 пациентов был тяжелый псевдомембранозный колит, у остальных 11 наблюдали разные клинико-эндоскопические проявления (язвенный колит, очаговый геморрагический колит, эрозии слизистой оболочки, кровотечение и неизменная слизистая). Из 15 пациентов без предшествующего применения антибактериальных препаратов токсина *C. difficile* обнаружены у 5 больных с разной интенсивностью диареи и разной эндоскопической картиной. Можно сделать вывод, что инфекция *C. difficile* – один из важных, но, конечно, не единственный фактор постковидной диареи. У 44 пациентов с персистирующими кишечными симптомами токсины обнаружены не были, что указывает на другие, пока неясные причины ПКС. Здесь, однако, нужно отметить, что отсутствие токсинов клостридии у части пациентов, принимавших антибиотиков, не позволяет полностью исключить



инфекцию, так как чувствительность используемого иммуноферментного метода составляет 70–80% [7]. Для более точной диагностики клостридиальной инфекции требуется молекулярно-генетический метод (ПЦР), что в реальной клинической практике мало доступно.

Больные, перенесшие COVID-19 и имеющие персистирующие желудочно-кишечные симптомы, нуждаются в оценке отдаленных последствий. Таких исследований пока немного [6, 10, 14, 15]. Одно из них, на наш взгляд, наиболее убедительное, рассматривало две группы пациентов, госпитализированных с жалобами со стороны ЖКТ: группу с подтвержденным недавним COVID-19 и контрольную группу неинфицированных. Диарея встречалась в 4 раза чаще у пациентов первой группы по сравнению со второй. Другие симптомы поражения ЖКТ также преобладали у больных после коронавирусной инфекции. При обследовании пациентов через 12 месяцев была выявлена более высокая частота синдрома раздраженного кишечника в первой группе по сравнению со второй (3,2 и 0,5% соответственно). Авторы полагают, что коронавирус может вызывать глубокие изменения, приводящие впоследствии к функциональным нарушениям ЖКТ типа синдрома раздраженного кишечника [6]. Аналогичную гипотезу выдвигают другие авторы, наблюдавшие персистенцию кишечных симптомов, соответствующих критериям синдрома раздраженного кишечника, у больных после коронавирусной инфекции в течение 3 и 6 месяцев [10, 14]. Еще одно интересное исследование показало, что в течение 1 года после COVID-19 значительно возрастают риски функциональных и органических заболеваний ЖКТ, включая функциональные расстройства кишечника, неязвенную диспепсию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, кислотозависимые заболевания, панкреатит, заболевания печени и желчевыводящих путей [16].

В нашей работе также изучали ближайшие и отсроченные исходы кишечного ПКС. Оценивали динамику симптомов при выписке из стационара по сравнению с данными при поступлении и затем путем телефонного опроса пациентов. За время госпитализации было проведено 3 экстренных колэктомии по поводу тяжелого псевдомембранозного колита. Зафиксировано 2 летальных исхода. В 6 (8,3%) случаях отмечено затяжное (более 8 недель) среднетяжелое течение ПКС с сохранением диареи и метаболическими расстройствами, медленным восстановлением веса, но без признаков системного воспаления. Эти больные нуждаются

в дальнейшем наблюдении и оценке отсроченных исходов ПКС. В большинстве случаев (84,7%) отмечено уменьшение всех симптомов или полное их исчезновение в среднем за 4 недели (за время госпитализации или спустя 2 недели после нее). Однако и эти пациенты нуждаются в дальнейшем наблюдении, учитывая риски появления отдаленных симптомов со стороны ЖКТ [16].

Что касается лечения, в нашем исследовании применяли только этиотропную терапию по поводу инфекции *C. difficile* (ванкомицин и метронидазол), в ряде случаев рифаксимин и пробиотики на основе *Saccharomyces boulardii*, а также симптоматическую терапию, направленную на коррекцию диспротеинемии, электролитных нарушений, анемии и потери веса по показаниям. Разработка и применение специальных методов лечения постковидного поражения кишечника не входили в задачи данной работы и не были предусмотрены дизайном исследования. Четких клинических рекомендаций по лечению ПКС на данный момент не существует, поскольку клинко-эндоскопическая картина и механизмы его развития весьма разнообразны, что не позволяет установить диагноз и подобрать этиопатогенетическую терапию в каждом конкретном случае [1, 2]. Теоретически в случае персистенции кишечных симптомов возможно использование пробиотиков. Но опубликованные на момент написания статьи исследования по лечению кишечных постковидных симптомов пробиотиками на основе разных штаммов лактосодержащих бактерий, базирующиеся на концепции нарушения кишечного микробиома и метагенома, не дали убедительных результатов и не имеют достаточной доказательной базы [17].

#### Ограничения исследования

Поскольку исследование было наблюдательным и не предусматривало никаких специальных методов обследования и лечения, оно имело ряд ограничений:

- не определяли уровень ферритина для уточнения характера анемии в соответствии с локальными протоколами ведения больных;
- не проводили ПЦР-диагностику на присутствие *C. difficile* после антибактериальной терапии при отрицательном результате на токсинах А и В;
- не проводили ПЦР-диагностику на наличие вируса SARS-CoV-2 в фекалиях;
- не выполняли контрольное эндоскопическое исследование (илеоколоноскопия) в связи с короткими сроками после первого исследования или из-за отказа пациентов.





## Заключение

Результаты нашего исследования показали, что постковидное поражение кишечника протекает с очень вариабельной клинической, эндоскопической и морфологической картиной, не поддающейся пока систематизации и не позволяющей поставить четко сформулированный диагноз (кроме случаев псевдомембранозного и язвенного колита). Кроме того, в ряде случаев отсутствовала четкая корреляция между клинической, эндоскопической и морфологической картинами, то есть мало выраженные эндоскопические и гистологические признаки не соответствовали тяжести клинических проявлений с диареей и системным воспалением. Существующий на данный момент пробел в классификации постковидных проявлений (не только

в области гастроэнтерологии), недостаточная изученность механизмов влияния вируса на разные органы и ткани не позволяют разработать адекватное патогенетическое лечение. Отметим, что у ряда наших больных после COVID-19 наблюдалось длительное персистирование клинических симптомов со стороны ЖКТ, что в дальнейшем может привести к функциональным кишечным расстройствам. Такие больные нуждаются в постоянном (диспансерном) наблюдении и оценке отдаленных исходов, а возможно, в профилактике таких исходов, которая пока не разработана. В нашей работе установлено также важное значение инфекции *C. difficile* с вероятным развитием псевдомембранозного колита как фактора возникновения постковидной диареи. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено в рамках научной работы, без дополнительного привлечения финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Е.С. Корсунский – ведение пациентов, сбор клинического и лабораторного материала, анализ и статистическая обработка полученных

данных, написание и редактирование текста, подбор иллюстративного материала; Е.А. Белоусова – общая концепция и дизайн исследования, постановка цели исследования, анализ полученных данных, редактирование текста; А.А. Будзинская – проведение и интерпретация эндоскопических исследований, подбор иллюстраций, написание и редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

<sup>1</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 от 14.12.2022. URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207).

<sup>2</sup> COVID-19 Dashboard by center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) CSSE JHU. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.

<sup>3</sup> COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

<sup>4</sup> МКБ-10 – Электронный текст МКБ. Версия 10, сентябрь 2020 г. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

<sup>5</sup> Гидрохлорохин (Hydroxychloroquinum). Регистр лекарственных средств России (РЛС). URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/gidroksixloroxin-866>.

<sup>6</sup> Лопинавир + Ритонавир (Lopinavirum + Ritonavirum). Регистр лекарственных средств России (РЛС). URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lopinavir-ritonavir-2571>.

<sup>7</sup> Фавипиравир (Favipiravirum). Регистр лекарственных средств России (РЛС). URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/favipiravir-3981>.

## Список литературы / References

- Megyeri K, Dernovics Á, Al-Luhaibi ZII, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3208–3222. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
- Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, West MK, Qayed E, Nustas R, Zakaria A, Piper MS, Taylor JR, Jaza L, Forbes N, Chau M, Lara LF, Papachristou GI, Volk ML, Hilson LG, Zhou S, Kushnir VM, Lenyo AM, McLeod CG, Amin S, Kufteinec GN, Yadav D, Fox C, Kolb JM, Pawa S, Pawa R, Canakis A, Huang C, Jamil LH, Aneese AM, Glamour BK, Smith ZL, Hanley KA, Wood J, Patel HK, Shah JN, Agarunov E, Sethi A, Fogel EL, McNulty G, Haseeb A, Trieu JA, Dixon RE, Yang JY, Mendelsohn RB, Calo D, Aroniadis OC, LaComb JF, Scheiman JM, Sauer BG, Dang DT, Piraka CR, Shah ED, Pohl H, Tierney WM, Mitchell S, Condon A, Lenhart A, Dua KS, Kanagala VS, Kamal A, Singh VK, Pinto-Sanchez MI, Hutchinson JM, Kwon RS, Korsnes SJ, Singh H, Solati Z, Willingham FF, Yachimski PS, Conwell DL, Mosier E, Azab M, Patel A, Buxbaum J, Wani S, Chak A, Hosmer AE, Keswani RN, DiMaio CJ, Bronze MS, Muthusamy R, Canto MI, Gjeorgjievski VM, Imam Z, Odish F, Edhi AI, Orosey M, Tiwari A, Patwardhan S, Brown NG, Patel AA, Ordiah CO, Sloan IP, Cruz L, Koza CL, Okafor U, Hollander T, Furey N, Reykhart O, Zbib NH, Damianos JA, Esteban J, Hajdicos N, Saul M, Mays M, Anderson G, Wood K, Mathews L, Diakova G, Caisse M, Wakefield L, Nitchie H, Waljee AK, Tang W, Zhang Y, Zhu J, Deshpande AR, Rockey DC, Alford TB, Durkalski V; North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1355–1365.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.041.
- Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trindade AJ; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepa-*



- tol. 2021;19(11):2438–2440.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
4. Park SK, Lee CW, Park DI, Woo HY, Cheong HS, Shin HC, Ahn K, Kwon MJ, Joo EJ. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1387–1394.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.005.
  5. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
  6. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, Bordin D, Drug V, Miftode E, Fusaroli P, Mohamed SY, Ricci C, Bellini M, Rahman MM, Melcarne L, Santos J, Lobo B, Bor S, Yapali S, Akyol D, Sapmaz FP, Urun YY, Eskazan T, Celebi A, Kacmaz H, Ebik B, Binicier HC, Bugdayci MS, Yağcı MB, Pullukcu H, Kaya BY, Tureyan A, Hatemi İ, Koc ES, Sirin G, Caliskan AR, Bengi G, Alis EE, Lukic S, Trajkovska M, Hod K, Dumitrascu D, Pietrangelo A, Corradini E, Simren M, Sjolund J, Tornkvist N, Ghoshal UC, Kolokolnikova O, Colecchia A, Serra J, Maconi G, De Giorgio R, Danese S, Portincasa P, Di Stefano M, Maggio M, Philippou E, Lee YY, Venturi A, Borghi C, Zoli M, Gionchetti P, Viale P, Stanghellini V, Barbara G; and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):147–157. doi: 10.14309/ajg.0000000000001541.
  7. Шелыгин ЮА, Алешкин ВА, Сухина МА, Миронов АЮ, Брико НИ, Козлов РС, Зверев ВВ, Ачкасов СИ, Ковалишина ОВ, Селькова ЕП, Сафин АЛ, Гренкова ТА, Халиф ИЛ, Фролов СА, Кашников ВН, Сушков ОИ. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium Difficile-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология.* 2018;(3):7–23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYU, Briko NI, Kozlov RS, Zverev VV, Achkasov SI, Kovalishina OV, Selkova EP, Safin AL, Grenkova TA, Khalif IL, Frolov SA, Kashnikov VN, Sushkov OI. [Clinical recommendations of the National Association of Specialists for the Healthcare-related Infections Control and the Russian Association of Coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of Clostridium Difficile-associated diarrhea (CDI)]. *Koloproktologia [Coloproctology].* 2018;(3):7–23. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.]
  8. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angelelli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ijem.2020.04.037.

## The post-COVID-19 intestinal damages: clinical, endoscopic and morphological features. The results of a single-center prospective observational cohort study

E.S. Korsunskiy<sup>1</sup> • E.A. Belousova<sup>1</sup> • A.A. Budzinskaya<sup>1</sup>

**Background:** Clinical signs of gastrointestinal disorders can manifest both from the first days of COVID-19 and after recovery, and may last up to 6 months or more. Most studies examined the gastrointestinal changes in acute coronavirus infection, whereas intestinal abnormalities in the early and late post-COVID period and their causes have not been sufficiently studied.

**Aim:** To determine the frequency and types of clinical, endoscopic and morphological abnormalities in patients with post-COVID-19 intestinal lesions.

**Materials and methods:** This was a prospective, observational, open-label, cohort, non-controlled study in 72 patients with intestinal symptoms after the coronavirus infection (female 48, mean age 54.6 (95% confidence interval 51.08–58.12) years), who were admitted to the Department of Gastroenterology of general hospital during the first and second waves of COVID-19 from June 2020 to September 2021. The assessment included routine anamnestic, clinical, laboratory, endoscopic, and morphological methods. When indicated, visualization methods (ultrasound, computed

tomography, magnetic resonance imaging) were performed. The treatment was symptom-oriented and aimed at inflammation, anemia and protein and electrolyte abnormalities. Outcomes were assessed by the time of discharge from the hospital and thereafter by telephone interviewing of the patients for 8 weeks.

**Results:** In all patients, the main symptom was diarrhea, which started right just after SARS-CoV-2 infection with negative PCR test or 2–4 weeks later. The average stool frequency was 6.8 (5.61–7.99) times daily. In 19/72 patients (26.4%), there were blood and mucus in stools. 2.8% of the patients developed massive intestinal bleeding. Fever was present in 40.3% of the patients, decreased hemoglobin levels in 44.4%, and hypoalbuminemia in 16.7%. Signs of systemic inflammation (increased erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen, thrombocytosis, leukocytosis) were found with various frequencies in a half of the patients. *Clostridioides difficile* A and B toxins were identified in 38.9% of the cases and increased fecal calprotectin in 22.2%.

Ileocolonoscopy was performed in 67 patients. The colonic mucosa in 21 (31.3%) patients either was not different from the normal, or showed minimal inflammatory changes such as absence of vascular pattern, hyperemia, mild friability even in patients with severe diarrhea, fever and laboratory abnormalities. Pseudomembranous colitis was diagnosed in 12 (17.9%) patients, and focal hemorrhagic colitis in 11 (16.4%) patients. In 2 (3%) cases, moderate to severe ulcerative colitis was newly diagnosed after the SARS-CoV-2 infection. Single or multiple erosions and ulcers of various sizes against the unchanged surrounding mucosa were found in 19 (28.4%) patients. In 2 (3%) cases with profuse intestinal bleeding, the endoscopy showed diffuse spontaneous bleedings from colonic mucosa, with no local source of bleeding found.

Biopsy samples from colonic mucosa were taken from 47 patients. Morphological abnormalities of only moderate or dense lymphoplasmocytic infiltration were detected in 29 (67.7%) patients, erosions in 8 (17%). In 2 (4.3%) cases, highly dense lymphoid



9. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020;226:57–69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
10. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
11. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, Park RM, Han A, Schmidtke DT, Verma R, Jacobson KB, Parsonnet J, Bonilla HF, Singh U, Pinsky BA, Andrews JR, Jagannathan P, Bhatt AS. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med.* 2022;3(6):371–387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
12. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
13. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, Hilbe R, Seiwald S, Scholl-Buergi S, Fritsche G, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Müller T, Adolph TE, Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69(8):1543–1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
14. Zhang D, Chen C, Xie Y, Zeng F, Chen S, Chen R, Zhang X, Huang S, Li D, Bai F. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a prospective follow-up cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):422. doi: 10.1186/s12879-023-08401-x.
15. Садретдинова ЛД, Ганцева ХХ, Галина ИИ, Тюрин АВ. Длительность сохранения симптомов со стороны желудочно-кишечного

- тракта в разные периоды коронавирусной инфекции. *Альманах клинической медицины.* 2022;50(6):392–399. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-025. [Sadretdinova LD, Gantseva KhKh, Galina II, Tyurin AV. [The duration of gastrointestinal symptom persistence at various periods of coronavirus infection]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):392–399. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-025.]
16. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term gastrointestinal outcomes of COVID-19. *Nat Commun.* 2023;14(1):983. doi: 10.1038/s41467-023-36223-7.
17. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, Jiménez-Gutiérrez C, López-Velazquez G, Espadaler-Mazo J. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.

infiltration with neutrophils, eosinophils and crypt abscesses was found, as typical for ulcerative colitis. In 2 (4.3%) patients, the lymphoid infiltration was associated with small venular and arteriolar clots, and in 5 (10.6%) patients there were no significant morphological abnormalities, except mild lymphoid infiltration.

During the hospitalization period, 56.9% of the patients showed a decrease in stool frequency, improvement of clinical and laboratory signs of systemic inflammation and metabolic abnormalities, and partial restoration of their body weight. One patient with ulcerative colitis received adalimumab and achieved stable clinical and endoscopic remission. Complete recovery was noted in 27.8% of the cases within 4–8 weeks, among them in 1 patient who had had profuse intestinal bleedings. In 3 cases (4.2%), an emergency colectomy was performed due to severe pseudomembranous colitis. Two (2.8%) deaths were registered: one patient with newly diagnosed post-COVID severe ulcerative colitis died of pneumonia, and another patient died of severe multiorgan failure. In 6 (8.3%) cases, a moderate long-term (above 8 weeks) diarrhea with metabolic disorders, weight loss, but without systemic inflammation was noted.

**Conclusion:** In patients with post-COVID intestinal lesions, the clinical symptoms are almost the identical and manifest with diarrhea of varying severity, systemic inflammation and metabolic disorders, whereas the endoscopic and morphological lesions are quite diverse. The severity of clinical symptoms often does not correspond to poorly expressed endoscopic and morphological signs. The variability and inconsistency of the clinical, endoscopic and morphological changes have not yet been systematized and do not allow for a clearly formulated diagnosis (except cases of pseudomembranous and ulcerative colitis). This makes it impossible to provide pathophysiologically-based treatments.

**Key words:** post-COVID intestinal involvement, post-COVID syndrome, coronavirus infection, COVID-19, diarrhea

**For citation:** Korsunskiy ES, Belousova EA, Budzinskaya AA. The post-COVID-19 intestinal damages: clinical, endoscopic and morphological features. The results of a single-center prospective observational cohort study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(8):427–440. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-047.

Received 18 December 2023; revised 25 December 2023; accepted 28 December 2023

**Efim S. Korsunskiy** – Gastroenterologist, Postgraduate Student, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6477-7265> ✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: korsunskiyes1995@gmail.com

**Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

**Anastasiya A. Budzinskaya** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Endoscopy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-5357>. E-mail: anastasiya.budzinskaya@inbox.ru

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

#### Authors' contribution

E.S. Korsunskiy, patient management, clinical and laboratory data collection, data analysis, including statistics, text writing and editing, selection of illustrations; E.A. Belousova, the study general concept and design, study goal setting, data analysis, text editing; A.A. Budzinskaya, performance and interpretation of endoscopic assessments, selection of illustrations, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

# Анализ молекулярных фенотипов эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки в нормальной слизистой оболочке и при колоректальном раке

Гончаров С.В.<sup>1</sup> • Боженко В.К.<sup>1</sup> • Захаренко М.В.<sup>1</sup> • Киселева Я.Ю.<sup>1</sup> • Чаптыков А.А.<sup>1</sup> • Кулинич Т.М.<sup>1</sup> • Крашихина Т.В.<sup>2</sup> • Солодкий В.А.<sup>1</sup>

**Гончаров Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: [svgonch@yandex.ru](mailto:svgonch@yandex.ru)

**Боженко Владимир Константинович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>. E-mail: [vbojenko@mail.ru](mailto:vbojenko@mail.ru)

**Захаренко Маргарита Владимировна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории иммунологии и онкоцитологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2480-4145>  
✉ 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация. E-mail: [zak-margarita@mail.ru](mailto:zak-margarita@mail.ru)

**Киселева Яна Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории иммунологии и онкоцитологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8352-4787>. E-mail: [yana.kiseleva@gmail.com](mailto:yana.kiseleva@gmail.com)

**Чаптыков Андрей Александрович** – врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2120-6783>. E-mail: [aachaptykov@mccrr.ru](mailto:aachaptykov@mccrr.ru)

**Кулинич Татьяна Михайловна** – канд. мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: [sobral@mail.ru](mailto:sobral@mail.ru)

**Крашихина Татьяна Валерьевна** – канд. мед. наук, заведующая онкологическим отделением №1<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7567-8308>. E-mail: [ciklogidro1@mail.ru](mailto:ciklogidro1@mail.ru)

**Солодкий Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: [9015@mail.ru](mailto:9015@mail.ru)

**Обоснование.** Различия в эмбриональном развитии слизистой оболочки отделов толстой кишки (ТК) определяют физиологическую эмбрионально-анатомическую асимметрию ее строения и проявляются в молекулярных фенотипах (экспрессионных профилях) отделов ТК. Эти молекулярные характеристики, предположительно, обуславливают различия в механизмах канцерогенеза и влияют на прогноз в случае развития колоректального рака (КРР) правосторонней или левосторонней локализации. Исследование молекулярных фенотипов опухолей в зависимости от локализации может представлять интерес для оценки прогноза и выбора программы лечения КРР.

**Цель** – провести сравнительный анализ молекулярных фенотипов нормальной слизистой оболочки ТК и тканей аденокарциномы при КРР в зависимости от естественной эмбрионально-анатомической асимметрии ТК.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование молекулярных фенотипов (уровни экспрессии мРНК 61 гена) эмбрионально-анатомических отделов ТК в норме и при КРР. В группу «Норма» включены 254 образца нормальной слизистой оболочки трех отделов ТК 74 здоровых доноров, у которых отсутствовали онкологические заболевания и органические изменения слизистой оболочки ТК, в том числе 90 образцов из правой ободочной кишки, 116 – из левой ободочной кишки, 48 – из прямой кишки. Группа «КРР» включала 154 образца аденокарциномы локализованной стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> от 154 пациентов, которым не проводилась неoadъювантная лучевая и химиотерапия. В группу вошли 40 образцов из правой ободочной кишки, 54 – из левой, 60 – из прямой кишки. Относительное количество мРНК 61 гена оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. В группах сопоставляли полученные экспрессионные фенотипы с анатомическими отделами ТК. Статистическую обработку проводили, применяя метод дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных.

**Результаты.** На основании оценки уровня мРНК исследуемых генов построена дискриминантная

модель, позволяющая классифицировать образцы из группы «Норма» по принадлежности к анатомическому отделу ТК с точностью 95,8%. Наиболее значимыми (p < 0,05) для классификации были следующие 19 генов: *CCND1*, *SCUBE2*, *TERT*, *BAG1*, *NDRG*, *IL1b*, *IL2Ra*, *IL7*, *ESR1*, *TGFb*, *IGF1*, *MMP9*, *MMP11*, *PAPPA*, *CD45*, *CD69*, *TLR2*, *TLR4*, *LIFR*. Дискриминантная модель, построенная для группы «КРР», включала 27 генов и позволяла дифференцировать образцы по принадлежности к трем отделам ТК с точностью 75,2%. Статистически значимый (p < 0,05) вклад в дифференцировку образцов дискриминантной моделью вносили гены *COX-2*, *BIRC5*, *LIFR*, *TPA*, *IL1b*, *MMP11*, *MMP7* и *P16INK4A*. При объединении в модели образцов двух групп в соответствии с эмбрионально-анатомическим делением показано четкое распределение образцов тканей опухоли и здоровой слизистой оболочки ТК в пространстве дискриминантных функций.

**Заключение.** Анализ экспрессионных профилей образцов колоректальной аденокарциномы с использованием дискриминантной модели показал, что генетические изменения слизистой оболочки ТК при КРР сглаживают молекулярно-фенотипические границы эмбрионально-анатомических отделов. Эти изменения являются специфическими для КРР, формируя особый «патологический» молекулярный фенотип.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, толстая кишка, прямая кишка, слизистая оболочка, фенотип, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, мРНК, дискриминантный анализ

**Для цитирования:** Гончаров СВ, Боженко ВК, Захаренко МВ, Киселева ЯЮ, Чаптыков АА, Кулинич ТМ, Крашихина ТВ, Солодкий ВА. Анализ молекулярных фенотипов эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки в нормальной слизистой оболочке и при колоректальном раке. Альманах клинической медицины. 2023;51(8): 441–455. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-046.

Поступила 07.12.2023; доработана 25.12.2023; принята к публикации 29.12.2023

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Московский центр восстановительного лечения»; 121552, г. Москва, ул. Оршанская, 16–1, Российская Федерация

**П**роксимальный (правый) и дистальный (левый) отделы толстой кишки (ТК) имеют как анатомо-физиологические, так и эмбриогенетические особенности [1, 2]. В эмбриогенезе правая половина ТК формируется из средней кишки эмбриона. Ее производными являются слепая кишка, восходящая кишка, правая половина, или две трети поперечной ободочной кишки. Левая половина ТК происходит из задней кишки. Она дает начало левой половине, или одной трети поперечной ободочной кишки, нисходящей кишке, ободочной кишке, сигмовидной и прямой кишке. Процессы формирования контролируются различными сигнальными путями (Wnt, Notch, BMP/TGF $\beta$ , Hedgehog), физиологическое функционирование которых имеет решающее значение для нормального развития кишечника [3, 4]. Следовательно, левый и правый отделы ТК – не просто анатомические, но эмбрионально-анатомические отделы, характеризующиеся различными молекулярными фенотипами (экспрессионными профилями панели определенных генов) [5].

Ранее нами была показана принципиальная возможность идентификации анатомических отделов ТК здоровых людей на основе молекулярного фенотипа образцов слизистой оболочки различной локализации (прямая кишка (ПК) и основные анатомические отделы ободочной кишки) [5]. При этом молекулярный фенотип ткани ПК наиболее достоверно отличался от других отделов ТК, позволяя в дискриминантном анализе классифицировать образцы ПК со 100% точностью [5]. Это дало основание выделить ПК в отдельную группу в дальнейших исследованиях молекулярных фенотипов отделов ТК. Различия данных молекулярных фенотипов ставят важный вопрос о том, могут ли они влиять на молекулярный фенотип колоректального рака (КРР) в зависимости от его локализации.

КРР – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований с высокой смертностью. Большинство случаев (до 95%) относятся к спорадическим [6]. В настоящее время предпринимаются попытки разработки консенсусных молекулярных фенотипов КРР, которые бы учитывали в том числе локализацию опухоли в определенном анатомическом отделе [7–9]. Известно, что эмбриональные клетки человека могут демонстрировать фенотипическое сходство с раковыми клетками [10, 11]. В связи с этим представляется теоретически обоснованным учитывать локализацию опухоли не просто

в определенном анатомическом отделе, а, скорее, в эмбрионально-анатомическом.

Цель – провести сравнительный анализ молекулярных фенотипов нормальной слизистой оболочки ТК и тканей аденокарциномы при КРР в зависимости от естественной эмбрионально-анатомической асимметрии ТК.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено экспериментальное ретроспективное исследование молекулярных фенотипов (уровни экспрессии мРНК определенных генов) эмбрионально-анатомических отделов ТК в норме и при КРР (образцы нормальной слизистой оболочки ТК и аденокарциномы). Всего в исследовании использовано 408 образцов, полученных от 228 человек, которые проходили обследование или лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (РНЦРР) с 2012 по 2020 г. Информация для формирования базы медицинских данных участников исследования получена из информационной системы РНЦРР. Критерием включения образцов нормальной ткани в исследование было отсутствие онкологических заболеваний любой локализации и органических изменений слизистой ТК (условно здоровые доноры). Критерием включения образцов аденокарциномы было наличие локализованной стадии T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> аденокарциномы ободочной или прямой кишки в отсутствие неoadъювантной лучевой и химиотерапии (пациенты). Критерием невключения служили стадии T<sub>любая</sub>N<sub>любая</sub>M<sub>1</sub> или T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> в случае получения неoadъювантной лучевой или химиотерапии.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали добровольное информированное согласие на участие в нем. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике РНЦРР (протокол № 4 от 26.04.2018).

Дизайн исследования включал сбор образцов биологического материала (образцы от здоровых лиц – группа «Норма», образцы ткани аденокарциномы ТК – группа «КРР»), выделение мРНК из образцов биологического материала и постановку полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, формирование электронной базы медицинских данных и показателей экспрессии мРНК генов для сравнительного анализа, статистическую обработку результатов анализа, сравнение результатов с данными литературы. Схема исследования представлена на рис. 1.



### Группы и подгруппы

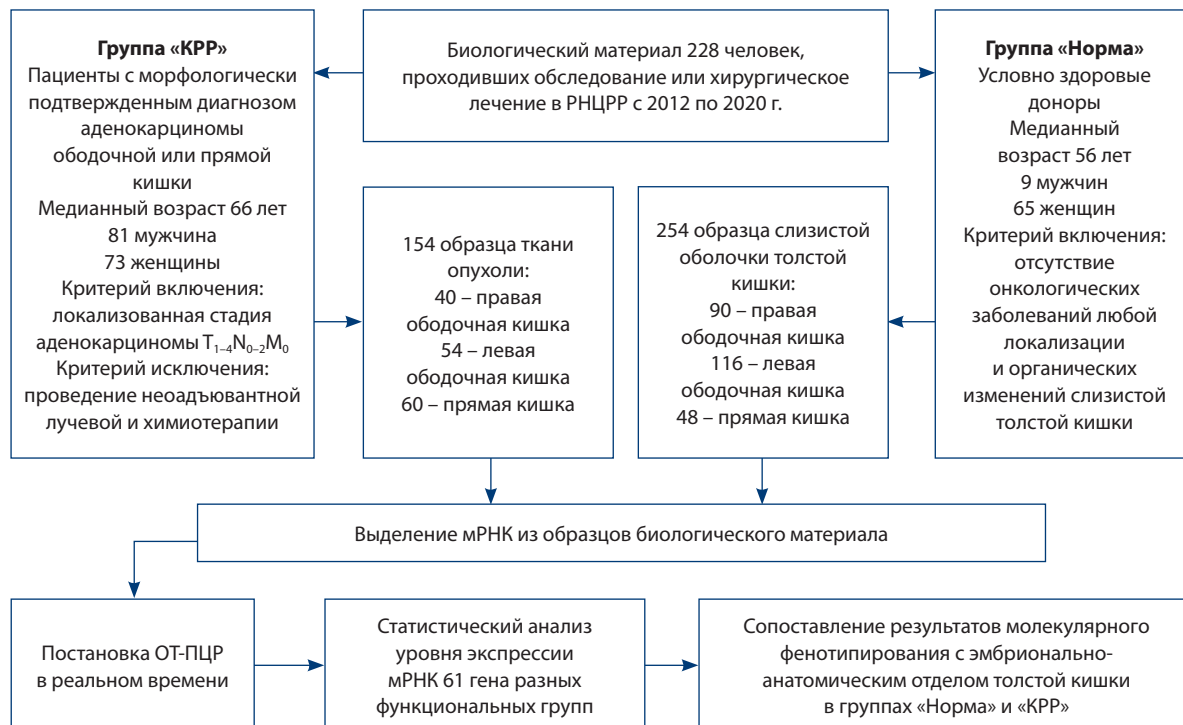
Группа «Норма» включала 254 образца биоптата неизменной слизистой оболочки ТК условно здоровых доноров (n = 74, из них 9 мужчин и 65 женщин, медианный возраст 56 [47; 69] лет). Биоптаты слизистой оболочки были получены из разных отделов ТК при проведении видеокolonоскопии путем щипцовой биопсии. Всего получено 90 образцов из правой половины ободочной кишки (ПОК), 116 – из левой половины ободочной кишки (ЛОК) и 48 – из прямой кишки (ПК). Эндоскопическое исследование подтвердило отсутствие органической патологии ТК в этой группе.

Образцы группы «КРР» получены из разных отделов ТК от 154 пациентов с впервые выявленным и морфологически подтвержденным диагнозом рака ободочной или прямой кишки (аденокарцинома) разной степени злокачественности. Образцы были взяты на этапе макроскопического патоморфологического исследования операционного препарата после хирургического лечения. Группа «КРР» включала 40 образцов из ПОК, 54 – из ЛОК и 60 – из ПК. Медианный возраст пациентов составил 66 [59; 74] лет, мужчин было 81, женщин – 73.

Каждая группа была разделена на 3 подгруппы, соответствующие отделу ТК (образцы из ПОК, ЛОК и ПК).

Выделение РНК, обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция в реальном времени

Каждый образец ткани немедленно помещали в раствор солей Ever Fresh RNA («Клоноген», Россия), стабилизирующий РНК. Образцы использовали для анализа сразу или хранили при -70 °С. мРНК выделяли с помощью коммерческих наборов RNeasy mini («Qiagen», Германия) в соответствии с протоколом компании-производителя. Относительное количество мРНК оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, используя реактивы, оборудование и протокол НПО «ДНК-Технология» (Россия). Оценивали экспрессию 61 гена (панель генов) [5, 12]. В их число входили гены, вовлеченные в различные биологические процессы: пролиферацию (*KI67*, *CCND1*, *CCNB1*, *PTEN*, *HER2(C-erbB2)*, *STK-15(AURKA)*, *P16INK4A*, *P14ARF*, *TERT*), апоптоз (*BCL2*, *BAX*, *BAG1*, *BIRC5(SURVIVIN)*, *NDRG1*), транскрипцию (*C-MYC*, *MYBL2*), дифференцировку (*ESR*, *PGR*, *CYP19A1*, *GRB7*), межклеточные взаимодействия (*MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP11*, *CTSL2*, *PAPPA*, *TPA*). Кроме того, панель включала гены, кодирующие факторы роста (*VEGFa 121*, *VEGFa 165*, *VEGFa 189*, *SCUBE2*, *IGF-1*, *IGF-2*, *TGFb*), цитокины и их рецепторы (*IL1β*, *IL2*, *IL2Ra*, *IL6*, *IL7*, *IL8*, *IL10*, *IL12a*, *IL15*, *COX-2*, *TNFa*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR7*, *IFNγ*, *GNLY*,



**Рис. 1.** Схематическое представление дизайна исследования; КРР – колоректальный рак, ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

*HLA-G5, LIF, LIFR, LGALS1, GATA3, GREM1*), а также CD-антигены (*CD45, CD56, CD68, CD69*). Уровень мРНК определяли относительно экспрессии референсных генов (*GUSB, B2M* и *HPRT1*). Методика пробоподготовки, реагенты, оборудование и способ оценки относительного уровня мРНК изучаемой панели генов подробно описаны в нашей работе [12].

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Значения уровня экспрессии мРНК генов были лог-трансформированы по основанию 2. Статистический анализ полученных данных проводили с применением программного статистического пакета Statistica v10 (США). До статистического анализа данные представлялись в формате относительного количества мРНК для каждого гена и каждого образца во всех сформированных группах и подгруппах. Сравнение подгрупп в группах и групп в подгруппах осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U-критерий), поскольку, согласно критерию Колмогорова – Смирнова, распределение полученных значений уровня экспрессии мРНК отличалось от нормального. В ходе анализа уровней экспрессии 61 гена с использованием U-критерия были выявлены гены, дифференциальная экспрессия которых была статистически значимой (p-значения от  $< 0,05$  до  $< 0,001$ ) и, соответственно, профиль экспрессии которых может служить маркером принадлежности образца к исследуемым группам или подгруппам. Поправка на множественные сравнения не применялась, поскольку попарные сравнения в группах и подгруппах были использованы не для формирования выводов, а для отбора генов-предикторов.

Сравнительный анализ категориальных значений по возрасту и полу между группами пациентов «Норма» и «КРР» для оценки сопоставимости групп показал, что они сопоставимы по возрасту. В группе «Норма» преобладали женщины. В этой группе статистически значимые различия в зависимости от пола получены только для маркера активности рецептора эстрогена *ESR1* ( $p < 0,05$ ) и маркера макрофагов *CD68* ( $p < 0,05$ ). Эти гены не были отобраны программой в дискриминантном анализе в качестве значимых при построении модели классификации для образцов тканей опухоли. Дискриминантный анализ данных выполняли с пошаговым включением переменных с использованием многомерного F-критерия Фишера (при уровне значимости  $p < 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа с помощью программы Statistica v10 использовали опцию исключения «неполных образцов», то есть образцов, у которых отсутствуют

данные одного или нескольких исследованных параметров. По этой причине общее количество образцов в приводимых таблицах может отличаться от суммарного количества исследованных.

В ходе дискриминантного анализа применяли следующие критерии: 1) лямбда Уилкса ( $\lambda$ ) – для оценки значимости различий средних значений дискриминантной функции в исследуемых группах и подгруппах; 2) частная лямбда – для характеристики вклада единичной переменной в дисперсию («разделительная сила» модели); 3) F-критерий (критерий Фишера) – для оценки значимости различия дисперсий выборок и проверки, являются ли все переменные-предикторы совместно значимыми; 4) толерантность – мера оценки избыточности переменных в модели.

#### Результаты

Анализ выбора значимых генов в группах «Норма» и «КРР»

В ходе проведенного исследования получены значения уровней экспрессии 61 гена для 254 образцов нормальной слизистой ТК условно здоровых доноров (группа «Норма») и 154 образцов тканей аденокарциномы ТК (группа «КРР»). В каждой группе в подгруппах, соответствующих отделам ПОК, ЛОК и ПК, для каждого гена были определены значения медианы экспрессии ( $Me$ ) и интерквартильный размах [25-й; 75-й процентиля]. Эти показатели суммированы в табличном виде и доступны в дополнительных материалах к статье (Приложение 1).

Парный сравнительный анализ данных с использованием U-теста Манна – Уитни позволил определить в группе «Норма» статистически значимые (p-значения от  $< 0,05$  до  $< 0,001$ ) различия уровня экспрессии мРНК между подгруппами «ЛОК», «ПОК» и «ПК» по 49 генам (табл. 1). В группе «КРР» статистически значимые различия были получены по 6 генам: *BCL2, TERT, MMP7, IL2, IFNg, CD69*. При сравнении в парах здоровых тканей и тканей опухоли, полученных из одного анатомического отдела ТК, были определены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия 55 генов разных функциональных групп (см. табл. 1).

Таким образом, на основании теста Манна – Уитни были выделены наиболее значимые гены, которые в дальнейшем послужили маркерами оценки вероятности принадлежности образца к группе/подгруппе в дискриминантном анализе.

Дискриминантный анализ в группе «Норма»

Объектами первого этапа исследования были 254 образца биоптата неизменной слизистой оболочки ТК условно здоровых доноров, которые не имели



**Таблица 1.** Статистическая значимость различий уровня экспрессии мРНК исследованных генов при парном сравнении эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки в тканях, полученных от условно здоровых доноров («Норма»), и ткани опухоли («КРР»)

Ген	Норма			КРР			ПОК	ЛОК	ПК
	ПОК/ЛОК	ПОК/ПК	ЛОК/ПК	ПОК/ЛОК	ПОК/ПК	ЛОК/ПК	Норма/КРР	Норма/КРР	Норма/КРР
<i>CTSL2</i>	–	–	0,005	–	–	–	0,022	< 0,001	< 0,001
<i>BCL2</i>	–	–	–	0,043	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>MYC</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>BIRC5</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	0,023
<i>CCND1</i>	0,007	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>NDRG1</i>	0,005	0,003	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>CD68</i>	0,004	–	0,001	–	–	–	–	–	–
<i>KI67</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>TERT</i>	< 0,001	–	< 0,001	0,007	–	–	–	< 0,001	–
<i>HER2</i>	0,026	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>PTEN</i>	–	–	0,046	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>BAG1</i>	–	< 0,001	0,002	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>PGR</i>	–	0,005	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>CCNB1</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>ESR1</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	0,027	< 0,001	< 0,001
<i>GRB7</i>	–	–	–	–	–	–	0,016	< 0,001	< 0,001
<i>MMP11</i>	–	0,029	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>STK15</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>MYBL2</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>P16INK4A</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>SCUBE2</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	0,001
<i>MMP9</i>	–	–	0,013	–	–	–	0,003	0,036	–
<i>GNLY</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>P14ARF</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	0,001
<i>IGF1</i>	0,029	–	0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>COX-2</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	0,018	0,014	–
<i>IGF2</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	–	–	–
<i>CYP19A</i>	–	0,001	0,007	–	–	–	0,007	–	–
<i>GREM1</i>	–	< 0,001	0,000	–	–	–	0,017	0,001	–
<i>MMP2</i>	–	0,003	0,014	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>PAPPA</i>	0,049	0,003	–	–	–	–	0,015	–	–
<i>MMP7</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	0,041	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IL2</i>	–	< 0,001	< 0,001	0,041	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>MMP8</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IL2Ra</i>	< 0,001	0,008	–	–	–	–	–	–	–
<i>IL6</i>	–	0,002	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001



<i>IL12a</i>	0,006	0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	–	< 0,001
<i>IL7</i>	0,010	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IL15</i>	–	0,029	0,008	–	–	–	–	< 0,001	–
<i>IL8</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IL1b</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IL10</i>	0,021	0,007	< 0,001	–	–	–	–	–	0,002
<i>TPA</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>IFNg</i>	–	–	–	0,013	–	0,030	< 0,001	0,042	0,001
<i>CD45</i>	0,033	0,042	0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>TNFa</i>	0,010	–	0,000	–	–	–	0,010	< 0,001	< 0,001
<i>CD56</i>	–	–	–	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>TGFb</i>	0,018	0,011	0,000	–	–	–	0,040	–	0,001
<i>CD69</i>	0,025	–	–	0,002	–	–	–	0,001	–
<i>VEGFA121</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>BAX</i>	–	–	0,011	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>VEGFA165</i>	0,024	< 0,001	–	–	–	–	–	–	0,041
<i>TLR2</i>	–	–	0,012	–	–	–	–	–	–
<i>VEGFA189</i>	0,000	0,014	–	–	–	–	0,025	–	0,035
<i>TLR4</i>	0,003	0,014	–	–	–	–	< 0,001	0,005	0,024
<i>TLR7</i>	–	0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>HLA-G5</i>	–	0,005	0,006	–	–	–	0,001	0,001	< 0,001
<i>GATA3</i>	–	0,001	< 0,001	–	–	–	–	0,008	< 0,001
<i>LGALS1</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	–	–	–
<i>LIF</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	–	–	0,003
<i>LIFR</i>	–	< 0,001	< 0,001	–	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001

KPP – колоректальный рак, ЛОК – левая ободочная кишка, ПК – прямая кишка, ПОК – правая ободочная кишка

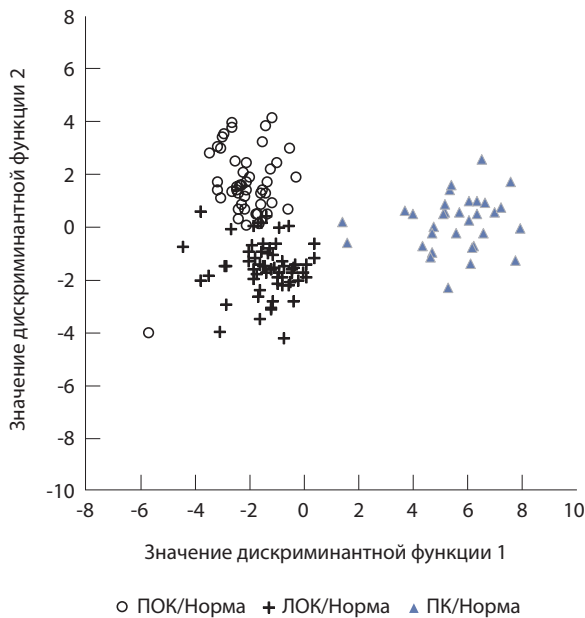
В таблице указаны значения  $p < 0,05$ , знаком «–» отмечены статистически незначимые различия

онкологических заболеваний любой локализации и органических изменений слизистой ТК (см. рис. 1). Гены (всего 49), имеющие статистически значимые различия ( $p$ -значения от  $< 0,05$  до  $< 0,001$ ) в уровне экспрессии мРНК при попарном сравнении отделов ТК, были включены в дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных в модель.

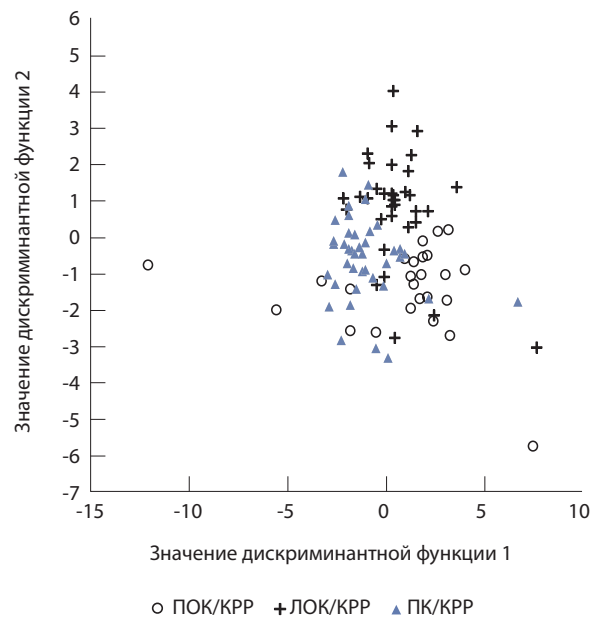
Результаты анализа отражены на рис. 2 как распределение образцов нормальной слизистой оболочки здоровых людей, полученных из трех отделов ТК, в пространстве дискриминантных функций 1 и 2. Дискриминантные функции представляют собой линейные комбинации признаков объектов (в данном случае – экспрессии генов), позволяющие уменьшить размерность 49-мерного пространства до двухмерного с целью предоставления возможности визуального анализа

распределения образцов по группам (кластеризация). Можно видеть, что образцы из подгруппы ПК образуют отдельный кластер. Образцы из подгруппы ПОК и ЛОК также образуют хорошо видимые кластеры, которые, однако, в определенной степени перекрываются (см. рис. 2).

Следующим шагом дискриминантного анализа наших данных было определение генов, различие экспрессии которых в наибольшей степени обуславливает кластеризацию образцов по их принадлежности подгруппам в пространстве дискриминантных функций 1 и 2. Выбор таких генов проходил в программном пакете Statistica v10, основываясь на критерии «частная лямбда», характеризующем вклад (вес) каждого признака (в нашем случае – гена) в значение дискриминантной функции, и на  $F$ -критерии. Пошаговый дискриминантный



**Рис. 2.** Распределение образцов в пространстве дискриминантных функций 1 и 2. Образцы нормальной слизистой оболочки толстой кишки здоровых людей из правой ободочной кишки (ПОК), левой ободочной кишки (ЛОК) и прямой кишки (ПК)



**Рис. 3.** Распределение образцов в пространстве дискриминантных функций 1 и 2. Образцы колоректальной аденокарциномы из правой ободочной кишки (ПОК), левой ободочной кишки (ЛОК) и прямой кишки (ПК); KRP – колоректальный рак

анализ выявил 19 генов разных функциональных групп, экспрессия которых в наиболее значительной степени определяет молекулярный фенотип нормальной слизистой оболочки трех отделов ТК. В табл. 2 они приведены по возрастанию критерия «частная лямбда». Чем меньше полученные значения данного критерия, тем больший единичный вклад вносит ген в общую дискриминацию.

Как можно видеть из табл. 2, гены *SCUBE2*, *IL2Ra*, *CCND1* являются наиболее важными в модели ( $p < 0,001$ ). Значения F-критерия для этих генов также самые высокие. Оценка толерантности имеет наибольшие значения для генов *CCND1*, *BAG1*, *TERT*, *LIFR*, *SCUBE2*, *PAPPA*, *IL7*, *IL1b*, что показывает их существенный совместный вклад в созданную модель для дифференцировки исследуемых образцов по их принадлежности к отделам ТК.

В табл. 3 представлена матрица классификации полученной дискриминантной модели, которая содержит информацию о количестве и проценте корректно классифицированных случаев в каждой группе. Общая точность классификации образцов слизистой оболочки ТК у здоровых людей составила 95,8%.

Дискриминантный анализ в группе «KRP» Объектами второго этапа исследования были образцы ткани опухоли 154 пациентов

с морфологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы разной степени злокачественности одного из отделов ТК в локализованной стадии  $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ . Данные образцы были использованы для оценки возможности молекулярного фенотипирования колоректальной аденокарциномы в зависимости от локализации опухоли в правом, левом отделе ТК или в ПК. Применение разработанной для группы «Норма» дискриминантной модели, включающей 19 генов, к экспрессионным профилям группы «KRP» привело к значительному снижению точности классификации образцов опухоли по отделам ТК, составившей 62,0% в среднем для всех отделов, по сравнению с 95,8% при классификации образцов группы «Норма». Это также привело к тому, что образцы не формировали отдельных кластеров на диаграмме рассеяния в пространстве дискриминантных функций для этих генов. Именно поэтому мы провели пошаговый дискриминантный анализ экспрессии всех генов нашей панели (всего 61 ген) для образцов группы «KRP». Он позволил определить 27 генов (*COX-2*, *BIRC5*, *LIFR*, *TPA*, *IL1b*, *MMP11*, *MMP7*, *P16INK4A*, *CD56*, *TLR4*, *IL2Ra*, *TLR2*, *CCND1*, *GREM1*, *GATA3*, *GNLY*, *PAPPA*, *TERT*, *IL2*, *PTEN*, *CD69*, *BAX*, *CD45*, *CYP19A*, *GRB7*, *IFNg*, *IL8*), которые сформировали модель классификации образцов колоректальной карциномы.

**Таблица 2.** Итоги дискриминантного анализа определения принадлежности исследуемых образцов нормальной слизистой оболочки к отделам толстой кишки

Ген	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	Значение F-критерия	Уровень значимости F-критерия (p)	Толерантность
<b>SCUBE2</b>	<b>0,038</b>	<b>0,775</b>	<b>12,903</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,245</b>
<b>IL2Ra</b>	<b>0,035</b>	<b>0,83</b>	<b>9,088</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,182</b>
<b>CCND1</b>	<b>0,035</b>	<b>0,831</b>	<b>9,021</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,577</b>
TERT	0,035	0,849	7,896	0,001	0,328
IGF1	0,034	0,866	6,856	0,002	0,101
LIFR	0,034	0,869	6,681	0,002	0,263
NDRG1	0,034	0,875	6,358	0,003	0,119
CD45	0,033	0,883	5,883	0,004	0,043
CD69	0,033	0,884	5,84	0,004	0,104
IL1b	0,033	0,895	5,247	0,007	0,197
MMP11	0,033	0,895	5,223	0,007	0,096
TLR2	0,032	0,91	4,381	0,015	0,112
IL7	0,032	0,911	4,349	0,016	0,197
ESR1	0,032	0,912	4,287	0,017	0,18
TGFb	0,032	0,914	4,167	0,019	0,047
TLR4	0,032	0,92	3,883	0,024	0,13
BAG1	0,032	0,927	3,495	0,035	0,473
MMP9	0,031	0,932	3,251	0,043	0,155
PAPPA	0,031	0,934	3,142	0,048	0,208

Уровень статистической значимости различий: \* p < 0,0001; \*\* p < 0,001. Гены, вносящие наибольший вклад в правильность классификации, выделены жирным шрифтом

**Таблица 3.** Соответствие наблюдаемой и прогнозируемой классификации образцов по молекулярному фенотипу для трех отделов толстой кишки в группе «Норма»

Отдел толстой кишки	Частота совпадения классификации, %	Распределение образцов по отделам толстой кишки согласно дискриминантной модели, n		
		ПОК (Норма)	ЛОК (Норма)	ПК (Норма)
ПОК (Норма)	95,7	45	2	0
ЛОК (Норма)	96,8	2	60	0
ПК (Норма)	93,0	0	2	31
Всего	95,8	47	64	31

ЛОК – левая ободочная кишка, ПК – прямая кишка, ПОК – правая ободочная кишка

На диагонали таблицы (выделено серым цветом) представлено число корректно классифицированных случаев принадлежности к исследуемому отделу толстой кишки. В остальных ячейках указано число образцов, которые были классифицированы ошибочно



На рис. 3 дана диаграмма рассеяния значений дискриминантных функций 1 и 2, построенная на показателях экспрессии мРНК данных 27 генов для образцов тканей опухоли. Кластеризация образцов ткани опухоли по принадлежности к отделам ТК оказалась хуже, чем в случае образцов нормальной ткани (см. рис. 2). Тем не менее построенная дискриминантная модель позволяет дифференцировать образцы группы «КРР» по принадлежности к отделам ТК.

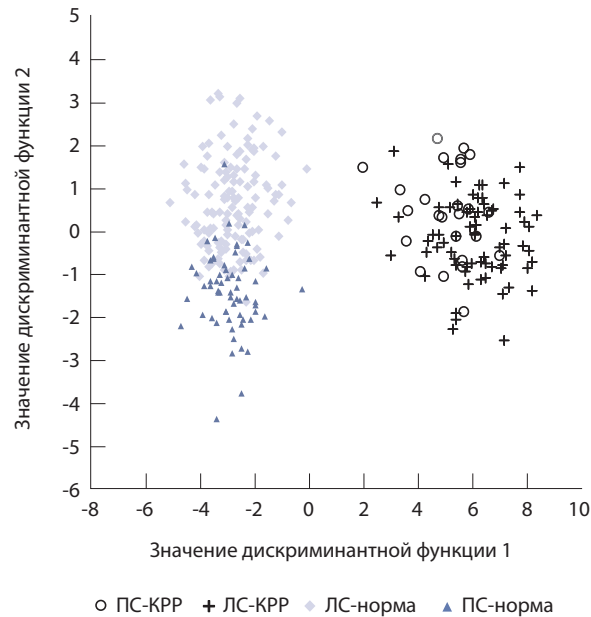
Как видно из табл. 4, общая точность модели увеличилась с 62,0 до 75,2%, однако осталась ниже, чем для группы «Норма» (95,8%). Стоит отметить, что среди 27 генов дискриминантной модели только гены *COX-2*, *BIRC5*, *LIFR*, *TPA*, *IL1b*, *MMP11*, *MMP7* и *P16INK4A* вносили статистически значимый ( $p < 0,05$ ) вклад в дифференцировку образцов.

#### Сравнение групп «Норма» и «КРР»

На завершающем этапе работы мы провели сравнительный анализ групп «Норма» и «КРР». Образцы левой ободочной и прямой кишки были объединены в одну группу в соответствии с эмбрионально-анатомическим делением ТК на правый (правая сторона) и левый (левая сторона) отделы. Рис. 4 демонстрирует, что все образцы из группы «КРР» кластеризуются в правой части диаграммы, а из группы «Норма» – в ее левой части. Значения дискриминантной функции 2 дифференцируют правую и левую сторону кишечника в группе «Норма», но соответствующие кластеры перекрываются. При этом практически не наблюдалось дифференцировки для образцов группы «КРР».

#### Обсуждение

Проведенная работа показала, что образцы нормальной слизистой ТК могут быть дифференцированы по молекулярному фенотипу по трем отделам



**Рис. 4.** Распределение образцов в пространстве дискриминантных функций 1 и 2. Образцы слизистой оболочки толстой кишки (ТК) здоровых людей и колоректальной аденокарциномы из двух эмбрионально-анатомических отделов; ЛС-КРР – колоректальный рак левой стороны ТК, ЛС-норма – слизистая оболочка левой стороны ТК здоровых людей, ПС-КРР – колоректальный рак правой стороны ТК, ПС-норма – слизистая оболочка правой стороны ТК здоровых людей

ТК с точностью 95,8%, тогда как образцы аденокарциномы – с точностью 75,2%. Образцы нормальной ткани и КРР формируют хорошо разделенные кластеры в дискриминантном анализе на основе их молекулярного фенотипа. Множественные генетические изменения слизистой оболочки ТК при КРР сглаживают молекулярно-фенотипические границы эмбрионально-анатомических отделов.

В эмбриогенезе, начиная с гаструляции, зародышевые листки энтодермы, мезодермы и эктодермы,

**Таблица 4.** Соответствие наблюдаемой и прогнозируемой классификации образцов по молекулярному фенотипу для трех отделов толстой кишки в группе «КРР» (матрица классификаций дискриминантного анализа включала 27 генов)

Отдел толстой кишки	Частота совпадения классификации, %	Распределение образцов по отделам толстой кишки согласно дискриминантной модели, n		
		ПОК (КРР)	ЛОК (КРР)	ПК (КРР)
ПОК (КРР)	76,0	19	0	6
ЛОК (КРР)	71,4	4	25	6
ПК (КРР)	78,0	3	6	32
Всего	75,2	26	31	44

КРР – колоректальный рак, ЛОК – левая ободочная кишка, ПК – прямая кишка, ПОК – правая ободочная кишка

На диагонали таблицы (выделено серым цветом) представлено число корректно классифицированных случаев принадлежности к исследуемому отделу толстой кишки. В остальных ячейках указано число образцов, которые были классифицированы ошибочно

формирующие стенку ТК, развиваются одновременно, непрерывно передавая друг другу молекулярные сигналы до окончательного формирования ТК как единого органа. Образовавшаяся примитивная кишечная трубка затем продолжает формироваться вдоль передне-задней и радиальной оси эмбриона, а непосредственно сама ТК – из среднего и заднего ее отделов. Такое нормальное асимметричное строение ТК обусловлено паттерном неоднородно экспрессируемых генов в эмбриональном периоде в различных отделах [1]. Все это позволяет дифференцировать отделы ТК у взрослого здорового человека по молекулярно-генетическому профилю. Однако остается неясным, как эти закономерности изменяются при развитии КРР. Известно также, что опухоли ТК разной локализации могут иметь свой молекулярно-генетический профиль и, как следствие, характеризоваться особенностями канцерогенеза, прогноза заболевания, лечения и ответа на него [2, 13]. Предпринимаются попытки создать молекулярно-генетическую классификацию, в основе которой лежат наличие и частота патогенных мутаций, микросателлитная нестабильность, патологическое метилирование [8, 9, 13]. Наряду с этим проводятся исследования экспрессионных профилей в опухолевых тканях с целью описания характерных признаков молекулярного фенотипа на основе изучения экспрессии определенных наборов генов [14, 15]. В настоящей работе мы исследовали молекулярные фенотипы КРР различной локализации, используя панель из 61 гена, отобранного ранее [5].

Как первый шаг мы сравнили молекулярный фенотип образцов слизистой ТК трех локализаций у здоровых доноров. Эмбрионально-анатомическая асимметрия, характерная для ТК, легла в основу деления ободочной кишки на правую и левую половины, для которых мы ожидали получить различные молекулярные фенотипы. Действительно, разработанная нами дискриминантная модель позволяет с высокой точностью дифференцировать образцы группы «Норма» по трем отделам ТК.

Молекулярный фенотип злокачественных клеток (опухолей) служит объектом интенсивных исследований [7–9]. Прямое применение дискриминантной модели группы «Норма» для деления образцов группы «КРР» по трем отделам показало значительно более низкую эффективность классификации, чем новая дискриминантная модель, построенная с использованием набора генов, полученного при анализе опухолевых образцов. Вместе с тем, хотя точность классификации и выросла, она оставалась хуже, чем у дискриминантной модели для группы «Норма». По-видимому, в случае

КРР доминирует молекулярный фенотип опухоли. Очевидно, что опухоли разной локализации более сходны, чем исходные нормальные ткани. Тем не менее среди 19 и 27 генов, лежащих в основе дискриминантных моделей для групп «Норма» и «КРР» соответственно, 11 генов (*MMP11, IL1b, LIFR, TERT, CD69, CD45, CCND1, PAPP, TLR2, TLR4, IL2Ra*) совпадают. Такое перекрытие выявленных наборов генов может указывать на то, что молекулярный фенотип нормальной ткани, отражающий эмбрионально-анатомическую асимметрию ТК, вносит свой вклад в слабо выраженную, но существующую зависимость молекулярного фенотипа КРР от его локализации.

#### Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, к которым относится лимитированная панель исследуемых генов. Вместе с тем ограниченное количество генов позволяет проводить анализ их экспрессии с разумными время- и трудозатратами. Мы минимизировали риск уменьшения дискриминантной эффективности модели путем исключения образцов, для которых отсутствовали данные одного или нескольких исследованных параметров, чтобы при проведении анализа статистическая программа не заменяла их средними значениями. При обработке данных использовали линейный дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных. Применение более сложных алгоритмов обработки данных и увеличение объема выборки, возможно, могли бы выявить дополнительные закономерности.

#### Заключение

Проведенное нами исследование показало, что при колоректальной аденокарциноме, в отличие от нормальной ткани здоровых доноров, отсутствует четкая дифференцировка отделов ПОК, ЛОК и ПК по молекулярному фенотипу. Молекулярный фенотип опухоли доминирует, формируя особый «молекулярно-патологический» фенотип. Таким образом, полученные результаты подтверждают имеющуюся научную парадигму. С одной стороны, КРР следует рассматривать как системное заболевание, а саму ТК – как единый орган, вовлеченный в его канцерогенез. С другой – биологические свойства опухоли индивидуальны и в определенной степени зависят от ее локализации в эмбрионально-анатомическом отделе. Эти обстоятельства побуждают продолжать дальнейшие исследования, направленные на совершенствование молекулярно-генетических технологий в диагностике, классификации и системном лечении КРР. ©



## Приложение 1

## Значения относительного уровня экспрессии мРНК исследуемых генов в группах «Норма» и «КРР» в зависимости от отдела толстой кишки

Ген	ПОК		ЛОК		ПК	
	Норма (n = 90)	КРР (n = 40)	Норма (n = 116)	КРР (n = 54)	Норма (n = 48)	КРР (n = 60)
CTSL2	6,58 [6,13; 6,97]	7,05 [6,03; 8,45]	6,47 [5,97; 6,9]	8,13 [6,82; 8,83]	6,86 [6,25; 7,23]	7,82 [6,75; 8,43]
BCL2	8,85 [8,35; 9,18]	6,47 [5,55; 7,82]	8,77 [8,13; 9,15]	5,78 [4,95; 6,98]	8,93 [8,32; 9,13]	6,17 [4,8; 7,2]
MYC	4,57 [4,37; 4,77]	7,05 [6,48; 7,59]	4,63 [4,37; 4,9]	7,57 [6,73; 8,2]	4,94 [4,6; 5,18]	7,23 [6,61; 7,78]
BIRC5	7,78 [7,43; 8,17]	8,78 [7,75; 9,35]	7,78 [7,43; 8,17]	8,4 [7,83; 9,38]	7,84 [7,35; 8,11]	8,52 [7,57; 9,13]
CCND1	8,13 [7,9; 8,4]	9,22 [8,72; 10,3]	7,97 [7,68; 8,28]	9,63 [8,95; 10,17]	8,93 [8,58; 9,28]	9,38 [8,93; 9,85]
NDRG1	13,9 [12,82; 14,65]	9,15 [6,95; 11,2]	13,45 [11,92; 14,3]	8,83 [6,13; 10,42]	13,33 [12,58; 13,95]	8,88 [5,58; 10,29]
CD68	5,96 [5,68; 6,25]	6,08 [5,45; 6,4]	5,81 [5,5; 6,12]	5,68 [5,2; 6,28]	5,99 [5,85; 6,25]	5,85 [5,4; 6,35]
KI67	8,58 [8,23; 8,77]	9,55 [8,77; 10,03]	8,53 [8,27; 8,83]	9,68 [8,93; 10,1]	8,43 [8,07; 8,78]	9,63 [9; 10,22]
TERT	9,38 [8,58; 10,05]	9,38 [8,63; 10,1]	9,88 [9,23; 10,48]	8,6 [7,75; 9,27]	8,95 [8,6; 9,54]	9,21 [7,87; 10,17]
HER2	7,83 [7,47; 8,1]	6,87 [6,3; 7,37]	7,7 [7,32; 8,01]	7,15 [6,4; 7,6]	7,63 [7,37; 7,98]	6,91 [6,3; 7,58]
PTEN	17,64 [17,4; 17,9]	17,32 [16,83; 17,55]	17,7 [17,43; 17,89]	17,36 [16,9; 17,88]	17,52 [17,27; 17,83]	17,12 [16,77; 17,5]
BAG1	3,8 [3,47; 4,08]	3,25 [2,68; 3,9]	3,93 [3,59; 4,22]	3,25 [2,58; 3,9]	4,23 [3,79; 4,48]	3,17 [2,53; 3,7]
PGR	10,08 [9,63; 10,53]	8,48 [7,45; 10,15]	10,22 [9,7; 10,87]	8,83 [7,75; 10,1]	10,68 [9,96; 11,02]	8,78 [7,28; 10,26]
CCNB1	9,83 [9,5; 10,37]	10,83 [10,03; 11,49]	9,78 [9,43; 10,17]	10,9 [10,17; 11,55]	9,71 [9,44; 10,3]	10,71 [9,85; 11,41]
ESR1	5,56 [5,12; 5,88]	4,92 [3,55; 6,27]	5,38 [4,9; 5,77]	4,14 [3,15; 5,35]	6,53 [5,97; 6,92]	4,2 [3,28; 6,08]
GRB7	15,61 [15,28; 15,82]	15,83 [15,3; 16,18]	15,62 [15,36; 15,85]	16,08 [15,48; 16,63]	15,47 [15,33; 15,77]	15,98 [15,57; 6,67]
MMP11	12,03 [11,47; 12,8]	13,85 [12,23; 15,17]	12,05 [10,56; 12,77]	13,83 [11,77; 15,92]	11,68 [10,93; 12,39]	14,39 [12,65; 16,33]
STK15	3,9 [3,75; 4,12]	5 [4; 5,42]	3,95 [3,73; 4,15]	4,69 [4,2; 5,52]	4 [3,79; 4,13]	4,62 [3,88; 5,52]



<i>MYBL2</i>	7,43 [7,2; 7,8]	9,03 [8,48; 9,97]	7,51 [7,15; 7,87]	9,27 [8,35; 10,3]	7,5 [6,97; 7,84]	9,62 [8,67; 10,15]
<i>P16INK4A</i>	6,43 [6,07; 6,93]	9,33 [8,3; 10,42]	6,53 [6,25; 6,9]	8,88 [8,13; 10,07]	7,28 [6,84; 7,55]	8,98 [7,73; 9,9]
<i>SCUBE2</i>	11,37 [10,73; 12,03]	8,13 [5,63; 9,93]	11,23 [10,5; 11,8]	7,8 [6,63; 8,67]	9,65 [8,8; 10,17]	7,83 [6,6; 9,8]
<i>MMP9</i>	12,95 [12,07; 13,63]	13,72 [12,43; 15,63]	12,6 [11,42; 13,59]	13,2 [11,53; 14,8]	13,37 [11,98; 14,22]	13,38 [12,45; 14,58]
<i>GNLY</i>	15,83 [14,78; 17,37]	13,17 [10,37; 15,85]	15,37 [14,1; 17,07]	13,45 [11,31; 14,95]	16,08 [14,75; 17,2]	13,67 [10,93; 15,57]
<i>P14ARF</i>	7,05 [5,92; 7,65]	9,65 [6,83; 10,55]	6,75 [5,28; 7,33]	9,77 [7,1; 11,15]	7,9 [7,13; 8,78]	9,47 [7,7; 10,93]
<i>IGF1</i>	14,13 [13,3; 14,73]	11,57 [10,05; 12,87]	13,82 [12,87; 14,45]	11,37 [9,75; 12,55]	14,43 [13,83; 14,87]	11,48 [9,86; 13,48]
<i>COX-2</i>	8,77 [8,18; 9,35]	10,28 [7,18; 13,17]	8,8 [7,78; 9,5]	10,23 [6,78; 12,3]	9,78 [9,33; 10,73]	10,4 [6,92; 11,4]
<i>IGF2</i>	10,57 [9,2; 11,13]	10,03 [8,85; 13,88]	10,63 [9,37; 11,33]	11,03 [8,95; 12,35]	11,77 [10,73; 12,47]	10,7 [8,58; 12,9]
<i>CYP19A</i>	6,13 [5,15; 6,75]	7,72 [5,02; 11,02]	6,12 [5,35; 7,05]	7,12 [4,68; 9,18]	6,63 [6,12; 7,62]	6,73 [5; 8,53]
<i>GREM1</i>	10,87 [10,03; 11,83]	12,02 [9,4; 14,5]	10,93 [9,4; 11,77]	12,18 [10,32; 13,95]	12,77 [11,93; 13,62]	12,01 [10,33; 14,07]
<i>MMP2</i>	13,48 [12,8; 14]	9,95 [7,9; 11,8]	13,57 [12,88; 14,05]	10,07 [8,4; 11,7]	13,92 [13,47; 14,23]	10,07 [8,25; 11,58]
<i>PAPPA</i>	13,6 [12,8; 14,03]	12,47 [10,03; 14,12]	13,3 [12,3; 13,97]	13,23 [11,04; 14,58]	13,02 [12,35; 13,5]	12,44 [10,93; 13,73]
<i>MMP7</i>	5,27 [3,97; 6,23]	11,3 [9,97; 13,67]	5,03 [3,51; 6,12]	12,37 [10,18; 14,13]	6,32 [5,4; 7,42]	13,03 [10,87; 15,33]
<i>IL2</i>	6,97 [6,57; 7,53]	5,85 [4,38; 7,17]	7,17 [6,57; 7,53]	4,5 [3,27; 6,47]	7,57 [7,23; 8,03]	5,16 [3,63; 5,8]
<i>MMP8</i>	5,88 [4,75; 6,42]	10,78 [8,78; 13,6]	5,28 [4,62; 6,15]	10,53 [8,77; 12,45]	6,02 [4,42; 6,45]	10,14 [8,63; 11,48]
<i>IL2Ra</i>	13,25 [12,52; 13,95]	13 [10,05; 14,57]	12,62 [11,58; 13,53]	12,12 [10,55; 13,88]	12,98 [11,9; 13,35]	13,08 [10,48; 13,77]
<i>IL6</i>	6,27 [4,87; 7,47]	9,95 [7,88; 12,78]	5,77 [4,73; 6,9]	9,37 [7,1; 12,23]	7,23 [6,17; 8]	9,7 [7,77; 11,88]
<i>IL12a</i>	10,06 [9,15; 13,52]	8,18 [6,82; 9,83]	9,37 [8,67; 10,37]	9,15 [7,1; 10,12]	13,77 [9,83; 14,13]	8,75 [7,35; 9,58]
<i>IL7</i>	6,82 [6,33; 7,20]	5,55 [4,73; 6,43]	7 [6,53; 7,55]	5,93 [5; 6,47]	7,02 [6,58; 7,5]	6,19 [4,72; 6,7]
<i>IL15</i>	8,23 [4,6; 8,57]	7,23 [6,15; 7,9]	8,13 [6,98; 8,5]	6,5 [5,08; 7,52]	4,78 [4,32; 8,35]	6,87 [6,08; 7,43]
<i>IL8</i>	5,01 [3,83; 6,17]	12,88 [10,8; 15,3]	4,58 [3,62; 5,78]	11,93 [10,3; 13,17]	6,83 [5,72; 7,74]	12,43 [10,89; 13,33]



<i>IL1b</i>	13,36 [11,9; 14,47]	17,56 [15,83; 19,68]	13,63 [12,75; 14,6]	16,83 [15,02; 18,05]	14,82 [14,07; 15,6]	16,93 [15,71; 17,95]
<i>IL10</i>	7,37 [6,78; 7,68]	6,88 [5,72; 7,92]	7,15 [6,22; 7,58]	6,88 [5,65; 7,98]	7,67 [7,22; 8,27]	6,86 [5,62; 7,95]
<i>TPA</i>	13 [12,63; 13,33]	12,81 [11,72; 13,93]	12,9 [12,38; 13,32]	12,98 [12,25; 14,03]	12,97 [12,62; 13,43]	13,39 [12,21; 14,08]
<i>IFNg</i>	8,53 [7,93; 9,43]	10,12 [8,48; 11,1]	8,37 [7,8; 9,23]	8,82 [8,08; 9,94]	8,63 [8,27; 9,2]	9,88 [8,26; 11,08]
<i>CD45</i>	8,07 [7,28; 8,58]	6,58 [5,12; 7,45]	7,63 [6,55; 8,32]	6,08 [4,38; 7,13]	8,45 [7,52; 9]	5,85 [4,6; 7,41]
<i>TNFa</i>	9,08 [8,63; 9,63]	8,33 [7,27; 10,13]	8,9 [8,24; 9,38]	7,85 [6,9; 8,97]	9,43 [8,72; 9,92]	7,9 [7,1; 8,73]
<i>CD56</i>	9,77 [8,82; 10,35]	7,58 [4,33; 8,72]	9,68 [8,28; 10,25]	6,8 [3,72; 8,45]	9,9 [9,37; 10,46]	6,96 [5,42; 8,53]
<i>TGFb</i>	8,88 [8,33; 9,27]	8,53 [6,28; 8,97]	8,6 [7,77; 9,13]	8,42 [6,9; 9,17]	9,17 [8,75; 9,63]	8,3 [7,27; 9,2]
<i>CD69</i>	5,72 [5,33; 6,2]	5,8 [4,7; 7,45]	5,5 [5,04; 6,03]	4,55 [3,9; 5,93]	5,78 [5,1; 6,18]	5,37 [4,1; 6,37]
<i>VEGFA121</i>	3,59 [3,36; 3,89]	4,46 [3,96; 5,03]	3,56 [3,27; 3,78]	4,41 [3,74; 5,38]	3,24 [3,06; 3,48]	4,74 [4,06; 5,44]
<i>BAX</i>	12,22 [11,37; 2,53]	10,11 [6,5; 11,12]	12,15 [10,62; 12,5]	10,18 [8,82; 11,7]	12,53 [11,48; 12,92]	9,63 [7,97; 11,07]
<i>VEGFA165</i>	7,53 [7,33; 7,87]	7,68 [5,95; 8,83]	7,47 [7,03; 7,81]	7,62 [6,85; 8,68]	7,32 [7,03; 7,55]	7,71 [6,8; 8,47]
<i>TLR2</i>	10,3 [9,55; 10,68]	10,07 [9,1; 11,43]	10,08 [8,78; 10,62]	9,55 [7,95; 11,17]	10,35 [9,82; 10,68]	10,43 [8,07; 11,47]
<i>VEGFA189</i>	8,76 [8,43; 9,1]	8,07 [6,53; 9,42]	8,51 [8,07; 8,87]	8,17 [7,23; 9,4]	8,52 [8,32; 8,87]	8,25 [7,52; 8,93]
<i>TLR4</i>	9,8 [9,38; 10,25]	8,91 [7,43; 10,08]	9,56 [8,7; 10,05]	8,83 [7,73; 9,6]	9,52 [9,23; 9,87]	9,02 [6,83; 9,93]
<i>TLR7</i>	8,05 [7,58; 8,45]	5,9 [4,28; 6,55]	7,95 [7,4; 8,43]	5,54 [4,47; 6,08]	8,33 [8; 8,69]	5,42 [4,42; 6,62]
<i>HLA-G5</i>	17,03 [15,1; 20,23]	14,26 [11,1; 17,28]	17,33 [15,23; 21,17]	15,53 [11,23; 17,66]	20,87 [17,8; 21,9]	14,97 [12,7; 18,77]
<i>GATA3</i>	6,28 [5,9; 6,8]	5,88 [5,4; 6,67]	6,18 [5,27; 6,72]	5,33 [4,1; 6,5]	6,87 [6,28; 7,22]	5,65 [4,53; 6,2]
<i>LGALS1</i>	13,67 [12,8; 14,13]	13,28 [8,13; 14,7]	13,53 [11,88; 13,98]	13,77 [11,4; 15,13]	14,18 [13,87; 14,62]	13,76 [10,68; 14,87]
<i>LIF</i>	8,65 [7,33; 9,74]	8,32 [5,02; 9,52]	9,05 [8,22; 9,85]	9,53 [7,08; 10,72]	10,35 [9,25; 10,92]	9,08 [6,97; 10,32]
<i>LIFR</i>	8,67 [8,27; 9,07]	6,93 [4,35; 8,07]	8,6 [8,23; 9,03]	6,1 [4,47; 6,83]	9,22 [8,77; 9,48]	6,27 [4,98; 7,32]

KPP – колоректальный рак, ЛОК – левая ободочная кишка, ПК – прямая кишка, ПОК – правая ободочная кишка

Значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]





## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Т.В. Крашихина в период с 2018 по 2021 г. была очным аспирантом (специальность 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия) в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и принимала непосредственное участие в исследовании по теме публикации.

### Участие авторов

С.В. Гончаров – разработка дизайна проекта, набор клинического материала, формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; В.К. Боженко – концепция и дизайн исследования, проведение экспериментальных исследований и статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста,

подготовка иллюстративного материала; М.В. Захаренко – проведение экспериментальных исследований, анализ и статистическая обработка результатов, формирование базы данных, написание и редактирование текста, подготовка иллюстративного материала; Я.Ю. Киселева – анализ и статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста, подготовка иллюстративного материала; А.А. Чаптыков – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, подготовка иллюстративного материала; Т.М. Кулинич – проведение экспериментальных исследований и статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста, подготовка иллюстративного материала; Т.В. Крашихина – набор клинического материала, формирование групп пациентов, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка результатов; В.А. Солодкий – концепция и дизайн исследования, разработка дизайна клинической части исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:221–251. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344.
- Корнева ЮС, Украинец РВ. Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки. *Онкологическая колопроктология.* 2019;9(2):16–22. doi: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-16-22. [Korneva YuS, Ukrainets RV. [Morphological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the colon and its embryogenetic premises]. *Colorectal Oncology.* 2019;9(2):16–22. Russian. doi: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-16-22.]
- Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, Tao Q, Xu H. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer.* 2022;21(1):144. doi: 10.1186/s12943-022-01616-7.
- Ouko L, Ziegler TR, Gu LH, Eisenberg LM, Yang VW. Wnt11 signaling promotes proliferation, transformation, and migration of IEC6 intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(25):26707–26715. doi: 10.1074/jbc.M402877200.
- Захаренко МВ, Боженко ВК, Киселёва ЯЮ, Джикия ЕЛ, Станоевич УС, Кулинич ТМ, Мельникова НВ, Сенчукова АЛ, Уракова АБ, Грунин ИБ, Гончаров СВ, Близнюков ОП, Солодкий ВА. Исследование профилей экспрессии мРНК генов, участвующих в регуляции основных клеточных функций в неизменном эпителии толстой кишки у здоровых доноров. *Биомедицинская химия.* 2021;67(4):366–373. doi: 10.18097/PBMC20216704366. [Zakharenko MV, Bozhenko VK, Kiseleva YY, Dzhikeya EL, Kulnich TM, Melnikova NV, Senchukova AL, Urakova AB, Grunin IB, Goncharov SV, Bliznyukov OP, Solodkiy VA, Stanoevich US. The study of mRNA expression profiles of main cell function regulator genes in unchanged colon mucosa from healthy donors. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2022;16(1):22–29. doi: 10.1134/S1990750822010115.]
- Xiao JB, Leng AM, Zhang YQ, Wen Z, He J, Ye GN. CUEDC2: multifunctional roles in carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019;24(5):935–946. doi: 10.2741/4759.
- Rebersek M. Consensus molecular subtypes (CMS) in metastatic colorectal cancer – personalized medicine decision. *Radiol Oncol.* 2020;54(3):272–277. doi: 10.2478/raon-2020-0031.
- Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016;469(2):125–134. doi: 10.1007/s00428-016-1956-3.
- Кит ОИ, Дженкова ЕА, Мирзоян ЭА, Геворкян ЮА, Сагакянц АБ, Тимошкина НН, Каймакчи ОЮ, Каймакчи ДО, Толмах РЕ, Дашков АВ, Колесников ВЕ, Милакин АГ, Полуэктов СИ. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(2):50–56. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6. [Kit OI, Jenkova EA, Mirzoyan EA, Gevorkyan YuA, Sagakants AB, Timoshkina NN, Kaymakchi OYu, Kaymakchi DO, Tolmakh RE, Dashkov AV, Kolesnikov VE, Milakin AG, Poluektov SI. [Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem]. *South Russian Journal of Oncology.* 2021;2(2):50–56. Russian. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-2-6.]
- De Berardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab.* 2008;7(1):11–20. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.002.
- Кушлинский НЕ, Немцова МВ. Молекулярно-биологические характеристики злокачественных новообразований. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014;69(1–2):5–15. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.934. [Kushlinsky NE, Nemtsova MV. [Molecular biological characteristics of malignant neoplasms]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(1–2):5–15. Russian. doi: 10.15690/vramn.v69i1-2.934.]
- Боженко ВК, Станоевич УС, Троценко ИД, Захаренко МВ, Киселева ЯЮ, Солодкий ВА. Сравнение экспрессии мРНК матриксных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров. *Биомедицинская химия.* 2018;64(1):46–52. doi: 10.18097/PBMC20186401046. [Bozhenko VK, Stanoevich US, Trotsenko ID, Zakharenko MV, Kiseleva YaYu, Solodkiy VA. [Comparison of matrix metalloproteinase mRNA expression in morphologically normal, neoplastic and metastatic colon tissues and in biopsies from healthy donors]. *Biomedical Chemistry.* 2018;64(1):46–52. Russian. doi: 10.18097/PBMC20186401046.]
- Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut.* 2012;61(6):847–854. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300865.
- Hambali MA, Odelede TO, Adewole KS. Microarray cancer feature selection: Review, challenges and research directions. *International Journal of Cognitive Computing in Engineering.* 2020;1:78–97. doi: 10.1016/j.ijcce.2020.11.001.
- Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: Updates and challenges. *Cancers (Basel).* 2020;30;12(2):319. doi: 10.3390/cancers12020319.



# Analysis of molecular phenotypes in normal mucosa and colorectal cancer in embryonic anatomical parts of the colon

S.V. Goncharov<sup>1</sup> • V.K. Bozhenko<sup>1</sup> • M.V. Zakharenko<sup>1</sup> •  
Ya.Yu. Kiseleva<sup>1</sup> • A.A. Chaptikov<sup>1</sup> • T.M. Kulinich<sup>1</sup> •  
T.V. Krashikhina<sup>2</sup> • V.A. Solodkiy<sup>1</sup>

**Background:** Differences in the embryonic development of the colonic mucosa determine the physiological embryonic-anatomical asymmetry of its structure and can manifest themselves via different molecular phenotypes (expression profiles) of the colon segments. These molecular characteristics are hypothesized to determine differences in the carcinogenesis mechanisms and influence the prognosis of right- or left-sided colorectal cancer (CRC). Studies of the tumors molecular phenotypes depending on their localization may be of interest for assessment of the prognosis and choice of treatment for CRC.

**Aim:** To perform comparative analysis of molecular phenotypes of the normal colonic mucosa and adenocarcinoma CRC tissues depending on the natural embryonic anatomic asymmetry of the colon.

**Materials and methods:** We performed a retrospective study of molecular phenotypes (mRNA expression of 61 genes) from different embryonic-anatomical parts of healthy colon and CRC. The normal group included 254 samples of mucosa from three different parts of the colon from 74 healthy donors who had no cancer and no organic abnormalities of the colon, including 90 samples from the right colon, 116 from the left colon, and 48 from the rectum. The CRC group consisted of 154 samples of localized stage T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> adenocarcinoma from 154 patients who had not received neoadjuvant radio- and chemotherapy, including 40 samples from the right colon, 54 from the left colon, and 60 from the rectum. The relative mRNA abundance of 61 genes was assessed by reverse-transcriptase polymerase chain reaction. In both groups, the resulting expression phenotypes were compared between the anatomical parts of the colon. Statistical management of the data included the discriminant analysis with stepwise inclusion of variables.

**Results:** Based on the assessment of the mRNA level of the studied genes, a discriminant model was built that

allows for classification of the normal group samples according to their anatomic origin in the colon with an accuracy of 95.8%. The most significant ( $p < 0.05$ ) for classification are the following 19 genes: *CCND1*, *SCUBE2*, *TERT*, *BAG1*, *NDRG*, *IL1b*, *IL2Ra*, *IL7*, *ESR1*, *TGFb*, *IGF1*, *MMP9*, *MMP11*, *PAPPA*, *CD45*, *CD69*, *TLR2*, *TLR4*, *LIFR*. The discriminant model built for the CRC group included 27 genes and made it possible to differentiate samples from three parts of colon with an accuracy of 75.2%. A statistically significant ( $p < 0.05$ ) contribution to the samples differentiation by the discriminant model was made by the *COX-2*, *BIRCS*, *LIFR*, *TPA*, *IL1b*, *MMP11*, *MMP7*, and *P16INK4A* genes. When combining samples from the two groups into one model in accordance with their embryonic-anatomical origin, there was a clear separation of tumor tissue samples and healthy colonic mucosa in the discriminant function space.

**Conclusion:** The analysis of CRC gene expression profiles using the discriminant model showed that genetic changes in the colonic mucosa in CRC flatten the molecular phenotypic boundaries of the embryonic-anatomical parts. These changes are specific to CRC, forming a particular “pathological” molecular phenotype.

**Key words:** adenocarcinoma, rectum, colon, mucosa, phenotype, reverse-transcriptase polymerase chain reaction, mRNA, discriminant analysis

**For citation:** Goncharov SV, Bozhenko VK, Zakharenko MV, Kiseleva YaYu, Chaptikov AA, Kulinich TM, Krashikhina TV, Solodkiy VA. Analysis of molecular phenotypes in normal mucosa and colorectal cancer in embryonic anatomical parts of the colon. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(8):441–455. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-046.

Received 7 December 2023; revised 25 December 2023; accepted 29 December 2023

**Sergey V. Goncharov** – MD, PhD, Head of Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: [svgonch@yandex.ru](mailto:svgonch@yandex.ru)

**Vladimir K. Bozhenko** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Molecular Biology and Experimental Therapy of Tumors<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>. E-mail: [vbojenko@mail.ru](mailto:vbojenko@mail.ru)

**Margarita V. Zakharenko** – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Immunology and Oncocytology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2480-4145>

✉ Ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: [zak-margarita@mail.ru](mailto:zak-margarita@mail.ru)

**Yana Yu. Kiseleva** – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Immunology and Oncocytology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8352-4787>. E-mail: [yana.kiseleva@gmail.com](mailto:yana.kiseleva@gmail.com)

**Andrey A. Chaptikov** – Surgeon, Department of Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy of Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2120-6783>. E-mail: [aachaptikov@mrccr.ru](mailto:aachaptikov@mrccr.ru)

**Tatiana M. Kulinich** – MD, PhD, Head of Laboratory of Immunology and Oncocytology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2331-5753>. E-mail: [sobral@mail.ru](mailto:sobral@mail.ru)

**Tatiana V. Krashikhina** – MD, PhD, Head of Department of Oncology No.1<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7567-8308>. E-mail: [ciklogidro1@mail.ru](mailto:ciklogidro1@mail.ru)

**Vladimir A. Solodkiy** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: [9015@mail.ru](mailto:9015@mail.ru)

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article. T.V. Krashikhina was postgraduate fellow in the Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine from 2018 to 2021 and directly contributed to the study submitted for the publication.

## Authors' contribution

S.V. Goncharov, the project design, clinical data collection, patient group recruitment, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; V.K. Bozhenko, the study concept and design, conduction of the experimental parts of the study, statistical analysis, text writing and editing, preparation of the illustrations; M.V. Zakharenko, conduction of the experimental parts of the study, statistical analysis and analysis of the results, database management, text writing and editing, preparation of the illustrations; Ya.Yu. Kiseleva, analysis and statistical analysis of the results, text writing and editing, preparation of the illustrations; A.A. Chaptikov, the study concept and design, text writing and editing, preparation of the illustrations; T.M. Kulinich, conduction of the experimental parts of the study, statistical analysis, text writing and editing, preparation of the illustrations; T.V. Krashikhina, clinical data collection, patient group recruitment, analysis and interpretation of the results, statistical analysis; V.A. Solodkiy, the study concept and design, design of the clinical part of the study, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine; ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Center for Rehabilitation Treatment; ul. Orshanskaya 16–1, Moscow, 121552, Russian Federation



Обзор

# Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики

Щербакова О.В.<sup>1</sup>

**Щербакова Ольга Вячеславовна** – д-р мед. наук, заведующая хирургическим отделением<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-3080>  
✉ 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, 117–1, Российская Федерация.  
E-mail: [olga-03@yandex.ru](mailto:olga-03@yandex.ru)

С начала 2000-х гг. отмечен значительный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) у взрослых и детей во многих странах мира. Цель обзора – обобщить современные представления о многообразии клинических вариантов ПИДС с гастроинтестинальными проявлениями и об этапах дифференциальной диагностики.

Атипичные варианты ПИДС со стертой клинической картиной довольно сложны для своевременной диагностики. Некоторые формы ПИДС с поражением кишечного тракта также бывает непросто дифференцировать с классическими ВЗК. Проведение молекулярно-генетических исследований позволяет выделить особую группу моногенных ВЗК-подобных заболеваний, представленную ПИДС. В статье приведена современная классификация ПИДС и основные клинические варианты, имитирующие ВЗК, с важными клинико-лабораторными аспектами. Информированность и настороженность практикующих специалистов, наблюдающих пациентов

с ВЗК, помогут определить когорту больных с вероятным ПИДС и провести расширенную лабораторную диагностику или направить на генетическое тестирование. Своевременная диагностика ПИДС обеспечивает быстрое назначение таргетной терапии или проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что в большинстве наблюдений позволяет достичь ремиссии заболевания, улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, первичные иммунодефицитные состояния

**Для цитирования:** Щербакова ОВ. Первичные иммунодефицитные состояния, имитирующие воспалительные заболевания кишечника: клинические аспекты и проблемы дифференциальной диагностики. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):456–468. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-049.

Поступила 03.10.2023; доработана 15.12.2023; принята к публикации 22.12.2023

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, 117–1, Российская Федерация



**П**ервичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой заболевания, обусловленные генетическими дефектами, приводящими к нарушению иммунного ответа с развитием рецидивирующих инфекций, повышенному риску злокачественных новообразований и возникновению аутоиммунных болезней [1]. В настоящее время в мире около 10 млн человек наблюдаются с различными вариантами ПИДС; с начала XXI в. число некоторых идентифицированных форм ПИДС увеличилось в 10 раз [2]. С начала 2000-х гг. повсеместно регистрируется значительный рост заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и у взрослых, и у детей [3]. В патогенезе ВЗК важную роль, помимо нарушений кишечной микрофлоры, влияния окружающей среды, играют генетически обусловленные дефекты врожденного иммунитета. У пациентов с ВЗК обнаружено 206 специфических генов, четверть из которых свойственны как болезни Крона [4], так и язвенному колиту [5]. Использование в практике молекулярно-генетического секвенирования позволило выделить в группе воспалительных заболеваний кишечника так называемые моногенные ВЗК или ВЗК-подобные заболевания, которые представлены первичными иммунодефицитными состояниями [6]. Сегодня известно около 70 генов, дефекты которых обуславливают развитие моногенного ВЗК [7], фенотипически проявляющегося «классическим» заболеванием, что затрудняет верификацию ПИДС [8].

В настоящем обзоре отражены современные представления о многообразии вариантов ПИДС с гастроинтестинальными проявлениями и этапы диагностики при подозрении на ПИДС у пациентов с ВЗК. Для раскрытия темы был осуществлен поиск, отбор и анализ систематических обзоров и оригинальных статей в электронных базах данных PubMed и eLIBRARY с использованием следующих ключевых слов: Crohn's disease; ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; primary immunodeficiency diseases / болезнь Крона; язвенный колит; воспалительные заболевания кишечника; первичные иммунодефицитные состояния. Заданная глубина поиска библиографических источников – период с 2000 по 2023 г.

### **Эпидемиология и классификация первичных иммунодефицитных состояний**

Частота встречаемости вариантов ПИДС различна. Наиболее часто – до 1:500 случаев в год – регистрируется врожденный селективный дефицит иммуноглобулина А (англ. immunoglobulin A, IgA).

В разных странах мира заболеваемость ПИДС варьирует: от 1:10 000 в Швеции, 1:25 000 в Нидерландах до 1 на 38 000 в Великобритании [9]. В Российской Федерации распространенность и заболеваемость ПИДС достоверно не известны.

При большинстве вариантов ПИДС дебютирует сразу после рождения, однако все чаще выявляют больных с иммунодефицитными состояниями, которые манифестировали во взрослом возрасте [10]. Так, в исследовании M. Carneiro-Sampaio и соавт. показано, что около 30% пациентов с вновь диагностированными ПИДС были старше 20 лет [11]. Проявлением врожденных дефектов иммунитета могут быть аутоиммунные заболевания либо их комбинации, например, с поражением клеток крови, почек, кишечника или других органов, возможно также атипичное течение заболевания или слишком раннее его начало. Иногда в детском возрасте могут работать компенсаторные механизмы, которые со временем истощаются, и тогда развиваются тяжелые иммунодефицитные состояния [12].

После внедрения в практику молекулярно-генетического секвенирования появились данные о многих заболеваниях, дебютирующих в подростковом возрасте и имеющих в основе врожденные дефекты иммунитета. Так, например, активирующая мутация гена *PIK3CD* (фосфоинозитид-3-киназа дельта) обуславливает дисиммуноглобулинемию с возникновением симптоматики только во взрослом возрасте [13].

Изучены и описаны около 300 генетических вариантов, определяющих развитие ПИДС [14]. Международный союз иммунологических обществ (англ. International Union of Immunological Societies, IUIS) предлагает использовать классификацию ПИДС [15], учитывающую молекулярно-генетические дефекты иммунитета. Современная классификация IUIS показывает: с одной стороны, при мутации одного гена могут наблюдаться разные фенотипы заболевания, а с другой – при дефектах в разных генетических локусах может быть сходная клиническая картина [16, 17]. В связи с тем что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является самым мощным иммунным органом, где местная иммунная система постоянно взаимодействует с огромным множеством пищевых и микробных антигенов, ПИДС нередко сопровождаются рецидивирующими кишечными симптомами: диареей, признаками мальабсорбции, эпизодами гематохезии. Краткая характеристика основных групп и вариантов ПИДС [15] с верифицированными генетическими мутациями [16], ВЗК-подобным фенотипом и соответствующими клиническими проявлениями [7, 18] представлена в таблице.



Классификация основных вариантов первичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с ВЗК-подобными проявлениями, с верифицированными генетическими вариантами [7, 15, 16, 18]

Варианты ПИДС	Известные гены	ВЗК-фенотип / локализация, клиника
<b>Дефекты клеточного и гуморального звена</b>		
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН Т-B+)	<i>IL-2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, ZAP70, RAG2</i>	К, ЭК / гастроинтестинальные инфекции, АГА, нефротический синдром, аутоиммунные болезни
Атипичные формы ТКИН (Т-B+)	<i>LIG4, AK2, RAG 1/2, (ARTEMIS), IL2RG, IL7R, JAK3, ADA</i>	ЭК / АГА, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кандидоз
Синдром Оменна	Гипоморфные мутации <i>RAG1, RAG2, IL-2RG</i>	К, ЭК / рецидивирующие инфекции, рецидивирующий кандидоз
ОВИН – дефицит LRBA, дефицит CTLA4, ОВИН-подобный синдром	<i>LRBA, CTLA4, IL21, TAC1, BAFF-R, ICOS</i>	ЭК, БК / узловатая эритема, АГА, панкреатит, увеит, СД1, гепатит, ПСХ, рот (афты)
Редкие иммунодефициты: синдром дефицита RIPK1, синдром дефицита Caspase-8	<i>RIPK1, CASP8</i>	К, БК / стриктуры, свищи, рот (язвы), перианальные поражения
<b>Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями</b>		
Врожденная тромбоцитопения (синдром Вискотта – Олдрича)	<i>WAS, WIPF1</i>	ЯК, К / артрит, АГА, дерматит, синдром мальабсорбции
Дефекты тимуса в сочетании с врожденными аномалиями (Синдром Ди Джорджи)	Делеция <i>22q11.2, TBX1</i>	ВЗК / ювенильный ревматоидный артрит
Врожденный дискератоз, синдром Хойераала–Хрейдассона	<i>RTEL1, DKC1</i>	ЭК, БК (с язвами и стриктурами) / рот, кожа (пигментация), ногти (дистрофия), анемия, микроцефалия
Ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром NEMO)	<i>NEMO (IKBK)</i>	ЭК / кожа, пневмонии, псоас-абсцессы
<b>Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета</b>		
Выраженное снижение всех изотипов Ig со снижением или полным отсутствием В-клеток (агаммаглобулинемия; PI3KD)	<i>BTK, PIK3R1, PIK3CD</i>	БК, К / респираторные инфекции, синдром мальабсорбции, узловатая эритема, АГА
Выраженное снижение 2 изотипов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным уровнем В-клеток (селективный дефицит IgA)	<i>TNFRSF13B</i>	ЭК / синдром мальабсорбции, непереносимость лактозы, рот (афты)
Выраженное снижение IgG и IgA с нормальным/повышенным содержанием IgM и нормальным уровнем В-клеток (гипер-IgM)	<i>CD40LG, AICDA</i>	БК, ЭК / рот (афты), ПСХ, АГА, перианальные поражения (язвы, свищи), энтеропатия
<b>ПИДС с иммунной дисрегуляцией</b>		
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз без гипопигментации (XLP1 и XLP2)	<i>XIAP/BIRC4, SH2D1A</i>	БК / кожа (абсцессы), артрит, холангит, перианальные поражения (свищи)
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с гипопигментацией (синдром Германски – Пудлака)	<i>HPS1, HPS4, HPS6, AP3B1, PLDN</i>	БК, ЭК / кожа (альбинизм), нистагм, перианальные поражения (свищи, абсцессы), кишечные кровотечения и перфорации, рецидивирующие инфекции
Дефекты Т-регуляторных клеток (аутоиммунная энтеропатия: I типа / IPEX-синдром, II типа / IPEX-подобный синдром и др.)	<i>FOXP3, IL-2RA/CD25, STAT1 GOF, MALT1, STAT3 GOF, JAK1 GOF</i>	ЭК / кожа (атопический дерматит, экзема), артрит, АГА, СД1, гепатит, нефропатия, эндокринопатия, бактериальные/грибковые инфекции
Иммунная дисрегуляция с колитом (дефекты IL-10 и IL-10R)	<i>IL10, IL10RA, IL10RB</i>	БК / кожа (фолликулит, экзема, пиодермия), перианальные поражения (свищи), артрит, АГА
<b>Количественные и качественные дефекты фагоцитов</b>		
Дефекты респираторного взрыва (хроническая гранулематозная болезнь)	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, NCF4, GATA2</i>	БК / рот (афты, язвы), кожа (экзема), перианальные поражения (свищи), кишечные стриктуры



Врожденные нейтропении Другие дефекты (гликогеноз типа 1b)	<i>G6PC3, G6PT1 SLC37A4</i>	БК / кожа (фолликулит, сосудистые мальформации), рот (язвы), стриктуры, перианальные и урогенитальные поражения (афты, язвы)
Дефекты молекул адгезии лейкоцитов CD11/CD18	<i>ITGB2, SLC35C1</i>	ЭК, БК со стриктурами / рот (язвы, гингивит, периодонтит), кожа (длительно незаживающие раны, язвы), стенозы/ стриктуры кишки
<b>Дефекты врожденного иммунитета</b>		
Дефекты звена ИФН-γ/ИЛ-12 (менделеевская чувствительность к микобактериям, вирусным инфекциям, инвазивным микозам; эпидермоплазия)	<i>IL12RB1, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, STAT2, IRF7, CYBB, IRF8, TYK2, ISG15, RORC</i>	Пневмония, инфекция кожи и подкожной клетчатки, лимфаденит, аспления, бактериемия
<b>Аутовоспалительные заболевания</b>		
Дефекты инфламмосомы (дефицит мевалонат-киназы, гипер-IgD-синдром)	<i>MVK</i>	ЯК, ЭК / стриктуры, перфорации кишечника, спаечная болезнь, полиартрит, кожа (отеки), рецидивирующая лихорадка
Не связанные с инфламмосомой дефекты (TRAPS)	<i>TNFRSF1A</i>	ЯК, ЭК / рот (афтозный стоматит), боли в животе, диарейный синдром
<b>Дефекты системы комплемента</b>		
Дефекты компонентов системы комплемента	<i>C1QA, C1QB, C1QC, C1R</i>	Менингит, пневмонии
Дефекты регуляции системы комплемента	<i>SERPING1, CFB, CFP, CFD, CFH, CFI, CFHR1-5, CHBD, CD21, ITGAM, CD46</i>	Гломерулонефриты, васкулиты, гемолитическая анемия
<b>Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями</b>		
Связанные с антителами	Герминальные мутации в AIRE- аутоантителах к IL-17 и/или IL-22, аутоантитела к ИФН-γ, IL-6, GM-ГКСФ, C1-ингибитору	«Взрослые» ПИДС, рецидивирующие кожные инфекции, ангионевротический отек
Связанные с соматическими мутациями	<i>TNFRSF6, NRAS, KRAS, NLRP3</i>	Спленомегалия, лимфаденопатия, аутоиммунная цитопения, артропатия

АГА – аутоиммунная гемолитическая анемия, БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительное заболевание кишечника, ГКСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ – интерлейкин, ИФН-γ – интерферон гамма, К – колит, рот – ротовая полость, ОБИН – общая вариабельная иммунная недостаточность, ПИДС – первичное иммунодефицитное состояние, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, СД1 – сахарный диабет I типа, ТКИН – тяжелый комбинированный иммунодефицит, ЭК – энтероколит, ЯК – язвенный колит

В последние годы в рамках педиатрических ВЗК была выделена отдельная группа заболеваний, развитие которых обусловлено патогенным вариантом в одном конкретном гене [18–20]. В Парижской классификации ВЗК [21] предусмотрено подразделение на две возрастные группы в зависимости от дебюта заболевания: А1а – до 10 лет и А1б – от 10 до 17 лет. Позднее было выдвинуто предложение выделить группу больных с очень ранним началом ВЗК – до 6 лет (ОРН ВЗК), а также особую «младенческую, или инфантильную» форму ВЗК – у детей первых 2 лет жизни и даже неонатальную ВЗК – до 28 дней жизни [22, 23]. В консенсусе Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) отмечено, что у детей с ОРН ВЗК, особенно с дебютом в возрасте младше 2 лет, необходимо исключать ПИДС [24].

Для лечения пациентов с ПИДС помимо симптоматической, антибактериальной и противогрибковой терапии используют заместительную терапию иммуноглобулинами, лечение генно-инженерно-биологическими препаратами и таргетными иммуносупрессивными средствами; кроме этого, важной терапевтической опцией является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [25, 26]. При некоторых вариантах ПИДС проведение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность, в большинстве случаев приводит к достижению стойкой ремиссии заболевания и даже выздоровлению [27]. Отдельной важной опцией лечения ПИДС с перианальными поражениями выступают малоинвазивные оперативные вмешательства, такие как формирование отводящей кишечной



стомы и лигатурное дренирование свищей, что обеспечивает безопасность проводимой терапии, снижая риск септических осложнений [28].

Ниже представлены основные варианты ПИДС, имитирующих ВЗК, с кратким патогенезом и существенными клинико-лабораторными проявлениями.

## Дефекты клеточного и гуморального звена

**Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность** (ТКИН; англ. severe combined immunodeficiency, SCID) – X-сцепленная или аутосомно-рецессивная патология с нарушением формирования зрелых Т-лимфоцитов, проводящая к тяжелым рецидивирующим инфекциям различной этиологии [29]. Известны более 20 форм ТКИН, но до настоящего времени не все генетические дефекты верифицированы. ТКИН регистрируют с частотой 1 на 58 тыс. новорожденных (разброс от 1:46 000 до 1:80 000), преобладают мальчики [30]. Клинически ТКИН проявляется в первые месяцы жизни в виде инфекционного поражения дыхательного тракта, кожи и слизистых (чаще грибковой этиологии), а также диарейного синдрома.

**Атипичная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность** (атипичный ТКИН; англ. “atypical” SCID) характеризуется дефектами различных генов: *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *CD3G*, *JAK3* и др. [31]. Врожденные нарушения функции Т-лимфоцитов фенотипически могут проявляться гастроинтестинальными симптомами, большинство атипичных форм ТКИН протекают со слабо выраженной клинической картиной.

**Синдром Оменна** (англ. Omenn syndrome) наследуется аутосомно-рецессивно, в основе лежат варианты генов, кодирующих *RAG1* и *RAG2* [32]. Патогенез заболевания сравнивают с реакцией «трансплантат против хозяина», когда материнские лимфоциты выступают в роли трансплантата. Клинически синдром Оменна проявляется эритродермией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и диарейным синдромом. Морфологически можно выявить инфильтрацию Т-лимфоцитами как слизистой кишечника, так и клеток кожи, селезенки и печени. В анализах часто снижен уровень иммуноглобулинов А, М и G, повышен уровень Ig E.

**Общая переменная иммунная недостаточность** (ОВИН; англ. common variable immunodeficiency, CVID) – наиболее частый вариант ПИДС, клинически проявляется к 20–30 годам, у каждого пятого манифестирует в детстве

[33]. Распространенность ОВИН составляет около 1–5:10 000 [34]. Отмечены этнические различия в частоте распространенности, особенно низкий уровень наблюдается в Северо-Восточной Азии [35, 36]. В основе данного заболевания лежат множественные генетические дефекты (дефицит *CTLA4*, *LRBA*), большинство из которых до сих пор неизвестны, иммунологически проявляется выраженной гипогаммаглобулинемией [37, 38]. ОВИН чаще дебютирует рецидивирующими инфекциями дыхательной системы, однако поражения ЖКТ (такие как хроническая диарея, болезнь Крона или язвенный колит, целиакия и аденокарцинома желудка) также могут быть первыми проявлениями ОВИН [39]. Некоторые варианты ОВИН имеют в основе моногенные дефекты: ОВИН 1-го типа вызван мутациями гена *ICOS*, ОВИН 8-го типа – дефектом гена *LRBA* (известно, что данные типы ОВИН всегда имеют гастроинтестинальные ВЗК-подобные проявления) [40].

## Комбинированные первичные иммунодефицитные состояния, ассоциированные с синдромальными проявлениями

**Синдром Вискотта – Олдрича** (англ. Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) – комбинированный X-сцепленный первичный иммунодефицит, который может сопровождаться ВЗК-подобным неинфекционным колитом в младенческом возрасте [41]. Характерно поражение кожи в виде атопического дерматита, нередко сочетающееся с рецидивирующими инфекциями разной локализации, кишечными кровотечениями и тромбоцитопенией.

При наличии **синдрома Ди Джорджи** (синдром делеции 22-й хромосомы, синдром Ди Георга; англ. DiGeorge syndrome) ребенок рождается с множественными аномалиями развития (расщелина твердого неба, врожденный порок сердца, гипоплазия/аплазия тимуса) [42]. Делеция хромосомы 22q11.2 вызывает мутацию гена *TBX1* (ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг) и фенотипически проявляется максимально вариabельным количеством симптомов (включая ВЗК-подобные), приводит к развитию аутоиммунных заболеваний (ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунный увеит и гемолитическая анемия).

**Синдром Хойераала – Хрейдассона** (англ. Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) – X-сцепленный рецессивно наследуемый тип первичного иммунодефицита с мутациями *RTEL1* или *DKC1*,



проявляющийся тяжелыми энтероколитами [43]. Кроме поражения ЖКТ возможно наличие тяжелой формы дискератоза, проявляющейся с раннего возраста сетчатой пигментацией кожи и дисплазией ногтевых пластинок.

**Синдром NEMO** (англ. NEMO deficiency syndrome) – X-сцепленное иммунодефицитное состояние, обусловленное мутацией гена *IKBKG* (ингибитор каппа В киназы гамма), кодирующего белок NEMO [44]. Клинически проявляется на первом году жизни (экземоподобные изменения кожных покровов, конические зубы, тонкие волосы), характеризуется повышенной склонностью к бактериальным инфекциям (включая туберкулез) [22]. Иммуные нарушения включают дефекты В-клеток в сочетании с гипогаммаглобулинемией, нарушением продукции специфических антител (в особенности к полисахаридным антигенам) и развитием аутовоспаления в кишечнике.

### Преимущественно дефекты гуморального звена иммунитета

Наследственные **агаммаглобулинемии** представлены преимущественно болезнью Брутона (X-сцепленная агаммаглобулинемия; англ. X-linked agammaglobulinemia, XLA), в 10% случаев регистрируется агаммаглобулинемия, не сцепленная с полом [45]. Частота варьирует от 1:100 000 до 1:200 000. Болезнь Брутона обусловлена мутацией гена *Btk* в X-хромосоме (Xq21.3) с нарушением синтеза тирозинкиназы Btk. Вследствие этого дефекта отсутствует созревание В-лимфоцитов в костном мозге и, соответственно, в периферической крови и лимфоидных органах, что нарушает антителопродукцию иммуноглобулинов [46]. X-сцепленная агаммаглобулинемия может проявляться аутоиммунными заболеваниями (крупноподобный колит, ювенильный ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа), а также повышенным риском колоректального рака.

**Селективный дефицит IgA** (англ. selective IgA deficiency) наиболее широко встречается в популяции, не связан с полом, в большинстве случаев протекает бессимптомно [47]. Патогенез этой формы ПИДС до конца не выяснен, в настоящее время считается, что к развитию дефекта приводит нарушение созревания IgA-продуцирующих лимфоцитов или переключения лимфоцитов на синтез Ig A. В некоторых публикациях отмечено, что у пациентов с селективным дефицитом IgA данный вариант ПИДС в течение жизни может трансформироваться в ОВИН, кроме того, в одной семье могут быть родственники и с ОВИН, и с селективным дефицитом IgA [46,

48]. Селективный дефицит IgA часто проявляется переменной гастроинтестинальной симптоматикой (гастроэнтерит, синдром мальабсорбции, непереносимость лактозы, синдром избыточного бактериального роста, афтозный стоматит). Нарушенные барьерные функции кишечного эпителия обуславливают возникновение рецидивирующих кишечных инфекций, вызванных простейшими (лямблиоз и др.).

**Гипериммуноглобулинемия М** (гипер-IgM-синдром; англ. hyper-IgM immunodeficiency) в большинстве случаев представляет собой X-сцепленное заболевание и обусловлена мутациями гена X-хромосомы, кодирующего белки – лиганды CD154 и CD40 [49]. Симптомы обычно развиваются в младенчестве либо в раннем детском возрасте, включают рецидивирующие бактериальные и оппортунистические инфекции. Кроме того, пациенты с гипер-IgM склонны к желудочно-кишечным поражениям, аутоиммунным нарушениям, гематологическим и лимфопролиферативным заболеваниям, злокачественным новообразованиям. При аутосомно-рецессивном гипер-IgM-синдроме с мутацией гена *CD40LG* проявления сходны с X-сцепленной формой и связаны с дефектами В-лимфоцитов.

### Первичные иммунодефицитные состояния с иммунной дисрегуляцией

**X-связанный лимфопролиферативный синдром** (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром; англ. X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) – первичное иммунодефицитное состояние с мутациями в генах *SH2D1A*, *XIAP* и *MAGT1*, при котором возникает атипичная реакция на вирусную инфекцию Эпштейна – Барр [50]. В настоящее время более распространенными (1–3 на 1 млн новорожденных мальчиков) и изученными являются первый (XLP1) и второй (XLP2) типы [51]. Ген *XIAP* (англ. X-linked inhibitor of apoptosis protein), или *BIRC4*, отвечает за ограничение инфекционного процесса. В отсутствие белка XIAP может усиливаться апоптоз регуляторных Т-лимфоцитов – NKT-клеток и CD4+ Treg, сдерживающих выраженный иммунный патоген-индуцированный ответ. У каждого пятого пациента с дефектами гена *XIAP* формируются свищевые перианальные поражения [52]. Течение данного крупноподобного заболевания очень тяжелое, в большинстве случаев с рефрактерностью к консервативному лечению, включая генно-инженерную биологическую терапию, с повышенным риском летального исхода. При XLP 2-го типа в 19–20% случаев развивается





геморрагический ВЗК-подобный колит, гистологически напоминающий ЯК [53].

**Синдром Германски – Пудлака** (англ. Hermansky-Pudlak syndrome, HPS) обусловлен мутациями в генах *HPS1*, *HPS3*, *HPS4* и др., кодирующими трансмембранный белок органелл. Различают 10 подтипов синдрома Германски – Пудлака, наиболее выраженными клиническими признаками сопровождается HPS 1-го типа и приближающийся к нему по тяжести проявлений синдром HPS 4-го типа. С раннего возраста выявляют альбинизм, который может сочетаться с геморрагическим диатезом и пигментированными ретикулоэндотелиальными клетками [54]. Цвет волос варьирует от белого до рыжеватого, цвет радужки глаз – от светло-серого до зеленоватого; альбинизм сопровождается выраженным нистагмом, нарушением остроты зрения и светобоязнью. В течение жизни происходит формирование фиброзов в разных органах (в первую очередь в легких), отмечается нарушение агрегации тромбоцитов, развивается ВЗК-подобный колит, почечная недостаточность и кардиомиопатия.

**Аутоиммунная энтеропатия I типа, или IPREX-синдром** (англ. immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, IPREX syndrome), обусловлена мутацией гена *FOXP3*, что приводит к нарушению функции T-регуляторных клеток [55]. Заболевание дебютирует в первые два года жизни поражениями тонкой и толстой кишки, напоминающими реакцию «трансплантат против хозяина». Клинически IPREX-синдром проявляется полифекацией, гематохезией, нередко наблюдается экзема, сахарный диабет 1-го типа, возможна недостаточность коры надпочечников, аутоиммунное поражение щитовидной и паращитовидных желез; в анализах выявляют гипопропротеинемию, повышение уровня фекального кальпротектина и уровня Ig E.

**Аутоиммунная энтеропатия II типа (IPREX-подобный синдром)** не зависит от пола и развивается при нарушении сигнальной оси IL-2 и STAT1. Фенотипически IPREX-подобный синдром выражен меньше, чем IPREX-синдром, преобладает иммуноаллергическая симптоматика в виде тяжелой пищевой аллергии с экземой и диарейным синдромом (гистологически проявляется атрофией ворсин и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кишечника), возможно развитие аутоиммунных заболеваний другой локализации.

**Дефект IL-10 или его рецептора** (англ. IL-10, IL-10 receptor) обусловлен дефектами генов *IL10RA* или *IL10RB*, клинически проявляется с первых

месяцев жизни и в большинстве случаев служит причиной моногенных форм ВЗК [56, 57]. Дефекты IL-10 и его рецептора формируют провоспалительный иммунный ответ с гиперактивацией иммунной системы и развитием неконтролируемого поражения слизистой оболочки кишечника. У четверти пациентов с ОРН ВЗК выявляется генетический дефект IL-10, заболевание дебютирует в первые 3 месяца жизни, характеризуется колитом с перианальными поражениями во всех случаях. У пациентов с мутацией рецептора IL-10 (IL-10R) болезнь манифестирует позже – в возрасте 6–12 месяцев, чаще имеются внекишечные поражения суставов и кожи (при этом часто отсутствуют перианальные проявления), характерно наличие тяжелого колита.

### **Количественные и качественные дефекты фагоцитов**

**Хроническая гранулематозная болезнь** (англ. chronic granulomatous disease, CGD) представляет собой первичный иммунодефицит с дефектом никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксигеназы), при этом из-за дефицита НАДФ нарушается выработка активных форм кислорода, что приводит к срыву фагоцитоза микроорганизмов фагоцитирующими клетками. Множественные гранулематозные поражения возникают в легких, печени, лимфоузлах, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, вызывая рецидивирующие бактериальные и грибковые поражения со склонностью к обструкции и пенетрации кишечника, у 40% пациентов с хронической гранулематозной болезнью развивается кроноподобное заболевание [58, 59].

**Гликогеноз Ib типа** (англ. glycogen storage disease type Ib) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, вызывается дефицитом глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к избыточному накоплению гликогена в слизистой оболочке кишечника, а также в печени и почках [60]. Клинически гликогеноз Ib проявляется кроноподобным колитом с диарейным синдромом, фебрилитетом, перианальными поражениями и стоматитом [61].

**Дефицит адгезии лейкоцитов I типа** (англ. leukocyte adhesion deficiency, type I; LAD) – иммунодефицит, обусловленный мутацией в гене *ITGB2*, при которой нарушается трансэндотелиальная миграция нейтрофилов. Клиническая симптоматика проявляется рецидивирующими бактериальными инфекциями, в анализах отмечается высокий лейкоцитоз с нейтрофилезом, у некоторых пациентов возникают ВЗК-подобные поражения [62]. Поражения слизистой оболочки ротовой полости



(стоматит, гингивит, пародонтит) и параректальной области (ишиоректальные абсцессы) могут возникать при дефиците молекул адгезии лейкоцитов CD11/CD18 [63].

### Аутовоспалительные заболевания

Аутовоспалительные синдромы выделены в отдельную группу иммунодефицитных состояний и характеризуются многообразными клиническими проявлениями в виде системного воспаления, симптоматикой, подобной ревматической, отсутствием инфекционных и аутоиммунных причин [64].

Примером аутовоспалительных синдромов выступает **дефицит мевалонат-киназы** (англ. mevalonate kinase deficiency, MKD) и одна из ее форм **гипер-IgD-синдром** (англ. hyper-IgD syndrome, HIDS), аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене MVK [65]. Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонат-киназы проявляется с раннего возраста клинической симптоматикой в виде рецидивирующих приступов абдоминальных болей с лихорадкой, эпизодами рвоты, диарейным синдромом; течение преимущественно неосложненное [66].

**Синдром, ассоциированный с мутацией TNFRSF1A – гена рецептора I типа фактора некроза опухоли** (англ. tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS), проявляется периодическими эпизодами фебрилитета, болезненными высыпаниями на коже, поражением глаз, интенсивными абдоминальными болями (у 70% пациентов), также могут чередоваться диарея и запоры, у ряда больных возникает желудочно-кишечное кровотечение [67]. Гепатоспленомегалия развивается во время обострения TRAPS, а также при развитии амилоидоза ЖКТ.

### Дифференциальная диагностика

Своевременная диагностика ПИДС, несмотря на внедрение в широкую практику генетических методов исследования, удается лишь у 2/3 пациентов [9]. По нашему мнению, долгий путь к правильному диагнозу и, соответственно, задержка инициации таргетной терапии, основаны на нескольких факторах: увеличении распространенности и заболеваемости как ВЗК, так и ПИДС; появлении первых симптомов и дебюта заболевания в разном возрасте; вариативности клинической картины и наличии легких форм ПИДС; отсутствии настороженности педиатров и других специалистов (эндокринологов, гастроэнтерологов, дерматологов и др.), которые длительное

время могут назначать посиндромную или симптоматическую терапию.

Наиболее ранним этапом диагностики, а также мерой профилактики рождения детей с ПИДС должно быть пренатальное генетическое консультирование в семьях, где ранее выявлены мутации в генах [68].

Следующим ценным шагом к своевременной диагностике ПИДС, на наш взгляд, является тщательный сбор анамнеза при обращении к любым специалистам (не только к педиатрам), учитывая, что клиническая симптоматика может быть вариативна и возникать в разном возрасте. В настоящее время международные общества по изучению иммунодефицитов предлагают использовать критерии вероятности развития ПИДС, когда при наличии хотя бы одного фактора риска пациент должен быть консультирован иммунологом и обследован [10]. Достаточно известны так называемые десять признаков ПИДС, имеющие в своей основе критерии инфекционных проявлений: 1) > 4 отитов в год; 2) > 2 синуситов в год; 3) > 2 пневмоний ежегодно; 4) рецидивирующие абсцессы кожи и других органов; 5) необходимость в антибактериальной терапии, включая внутривенные формы, курсом до 2 месяцев, с минимальным эффектом; 6) рецидивирующие грибковые инфекции; 7) более 2 тяжелых инфекций в год (сепсис, пневмония, менингит и др.); 8) оппортунистические инфекции; 9) снижение массы тела на фоне диарейного синдрома; 10) семейный анамнез младенческих смертей на фоне инфекционных заболеваний, а также диагностированных ПИДС [69].

В то же время необходимо отметить неодинаковую чувствительность вышеприведенных критериев в разном возрасте. В недавней публикации J. A. Bjelas и соавт. представили ретроспективный анализ с оценкой предупреждающих признаков у детей и взрослых с ПИДС и показали, что менее чем у 45% взрослых с ПИДС было выявлено  $\geq 2$  признаков, в то время как диагностическая эффективность была лучше в педиатрической популяции, где обнаружено, что предупреждающие признаки чувствительны на 64% [70].

При проведении дифференциальной диагностики ВЗК и ПИДС важно также оценить следующие факторы: наличие случаев ОРН ВЗК в семье (родители либо более двух кровных родственников), дебют ВЗК в возрасте менее 2 лет; рефрактерная к терапии форма ВЗК, особенно с перианальными проявлениями; поражения кожи (врожденная экзема) и ее придатков (дистрофия



ногтей и заболевания волос), альбинизм, а также нетипичные лабораторные изменения – снижение уровня нейтрофилов, тромбоцитов и иммуноглобулинов в отсутствие лечения иммуносупрессивными препаратами [71].

Первичная лабораторная диагностика ПИДС включает оценку клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, определение уровня иммуноглобулинов А, G и M, оценку уровня поствакцинальных антител. Стоит помнить о том, что рутинные лабораторные методы могут помочь выявить некоторые формы ПИДС. Так, например, стойкая лимфопения (менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) указывает на поражение клеточного звена иммунитета (ТКИН, атипичный ТКИН), эозинофилия может наблюдаться при ПИДС с иммунной дисрегуляцией (ИРЕХ-синдром), тромбоцитопения – при комбинированных ПИДС, ассоциированных с синдромальными проявлениями (синдром Вискотта – Олдрича), аутоиммунная гемолитическая анемия может сопутствовать различным вариантам ПИДС (ИРЕХ-подобный синдром, включая дефицит LRBA и CTLA4, XIAP, ОВИН, синдром Вискотта – Олдрича). При анализе результатов базовых иммунологических исследований важно обращать внимание как на снижение уровня иммуноглобулинов А, G, M (ОВИН, ТКИН, дефицит LRBA и CTLA4, NEMO), так и на повышение уровня иммуноглобулинов M (гипер-IgM, NEMO, активирующая мутация R13KD), иммуноглобулинов D (дефицит мевалонат-киназы) и иммуноглобулинов E (ИРЕХ, синдром Вискотта – Олдрича, синдром Оменна).

Данная первичная лабораторная панель может помочь заподозрить или выявить распространенные формы ПИДС и/или назначить скрининговую иммунограмму, но следует иметь в виду, что отсутствие изменений при скрининге полностью не исключает наличие ПИДС [10].

Дальнейшая расширенная лабораторная диагностика используется для дифференцирования некоторых форм ПИДС. На наш взгляд, наиболее удобен для практических врачей предложенный D. Tegtmeier и соавт. алгоритм дифференциальной диагностики ПИДС у пациентов с ВЗК [8]. В этом алгоритме к специфическим тестам отнесены оценка экспрессии активационных маркеров, определение субпопуляций

T- и B-лимфоцитов, оценка способности нейтрофилов к продукции активных радикалов кислорода, определение количества кольцевых структур TREC (англ. T-cell receptor excision circles) и KREC (англ. kappa-deleting recombination excision circles). Важным этапом диагностики ПИДС считается определение функциональной активности белков (WAS, SAP, XIAP, FOXP3, BTK и др.) и окислительной способности нейтрофилов (хемилюминесценция нейтрофилов, бурст-тест, спонтанный тест с нитросиним тетразолием).

Окончательная диагностика ПИДС проводится путем молекулярно-генетических исследований (метод прямого секвенирования по Сэнгеру, таргетное секвенирование (англ. targeted next-generation sequencing, tNGS), исследование генетических панелей и полноэкзомное секвенирование генома [72]), которые выявляют определенную мутацию одного или нескольких генов.

## Заключение

До настоящего времени при быстром темпе роста заболеваемости и распространенности ВЗК остается проблемой своевременное выявление моногенных форм заболеваний кишечника. Атипичные варианты ПИДС со стертой клинической картиной относятся к группе наиболее сложных для ранней диагностики заболеваний, что, в свою очередь, отодвигает сроки назначения таргетного лечения.

Информированность и настороженность практикующих специалистов, наблюдающих пациентов с ВЗК, помогут выделить больных с вероятным ПИДС и вовремя провести расширенную лабораторную диагностику или молекулярно-генетическое тестирование.

В данном обзоре представлены актуальные сведения об основных клинических вариантах ПИДС, схожих с ВЗК, и этапах дифференциальной диагностики, которые могут быть использованы в клинической практике для индивидуализации диагностического поиска. Необходимы дальнейшие исследования с поиском достоверныхстораживающих признаков у пациентов с ВЗК, что будет способствовать выявлению атипичных вариантов ПИДС и моногенных форм ВЗК, а также подбору эффективной лечебной стратегии. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



## Список литературы / References

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54. doi: 10.3389/fimmu.2011.00054.
- Modell V, Knaus M, Modell F, Roifman C, Orange J, Notarangelo LD. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunol Res*. 2014;60(1):132–144. doi: 10.1007/s12026-014-8498-z.
- Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741–2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
- Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JJ, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Geary R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioule C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanders J, Sans M, Seibold F, Steinhardt AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR, Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118–1125. doi: 10.1038/ng.717.
- Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, Lee JC, Goyette P, Imielinski M, Latiano A, Lagacé C, Scott R, Amininejad L, Bumpstead S, Baidoo L, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Colombel JF, Denson LA, De Vos M, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Fehrmann RS, Floyd JA, Florin T, Franchimont D, Franke L, Georges M, Glas J, Glazer NL, Guthery SL, Haritunians T, Hayward NK, Hugot JP, Jobin G, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioule C, Louis E, McGovern DP, Milla M, Montgomery GW, Morley KI, Mowat C, Ng A, Newman W, Ophoff RA, Papi L, Palmieri O, Peyrin-Biroulet L, Panés J, Phillips A, Prescott NJ, Proctor DD, Roberts R, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Schumm P, Seibold F, Sharma Y, Simms LA, Seielstad M, Steinhardt AH, Targan SR, van den Berg LH, Vatn M, Verspaget H, Walters T, Wijmenga C, Wilson DC, Westra HJ, Xavier RJ, Zhao ZZ, Ponsioen CY, Andersen V, Torkvist L, Gazouli M, Anagnou NP, Karlens TH, Kupcinskas L, Svortoraityte J, Mansfield JC, Kugathasan S, Silverberg MS, Halfvarson J, Rotter JJ, Mathew CG, Griffiths AM, Geary R, Ahmad T, Brant SR, Chamailard M, Satsangi J, Cho JH, Schreiber S, Daly MJ, Barrett JC, Parkes M, Annese V, Hakonarson H, Radford-Smith G, Duerr RH, Vermeire S, Weersma RK, Rioux JD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*. 2011;43(3):246–252. doi: 10.1038/ng.764.
- Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory Bowel Disease in Primary Immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):57. doi: 10.1007/s11882-017-0724-z.
- Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P, Baumann U, Klemann C. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies – Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):412–429. doi: 10.1111/pai.12734.
- Puck JM; SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):760–768. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.043.
- Щербина АЮ. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2016;3(1):52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58. [Shcherbina AYU. [Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(1):52–58. Russian. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58.]
- Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, Watanabe LA, Marinho AK, Castro AP, Pastorino AC, Silva CA, Ferreira MD, Rizzo LV, Kalil JE, Duarte AJ. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013;33(4):716–724. doi: 10.1007/s10875-013-9865-6.
- Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия*. 2018;(7–8):119–124. doi: 10.18565/therapy.2018.7-8.119-124. [Latsheva EA. [Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis]. *Therapy*. 2018;(7–8):119–124. Russian. doi: 10.18565/therapy.2018.7-8.119-124.]
- Lucas CL, Zhang Y, Venida A, Wang Y, Hughes J, McElwee J, Butrick M, Matthews H, Price S, Bincalana M, Wang X, Richards M, Pozos T, Barlan I, Ozen A, Rao VK, Su HC, Lenardo MJ. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014;211(13):2537–2547. doi: 10.1084/jem.20141759.
- Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A, Workman S, Cant A. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *J Clin Immunol*. 2017;37(5):452–460. doi: 10.1007/s10875-017-0401-y.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129–143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
- Кузьменко НБ, Щербина АЮ. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2017;4(3):51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57. [Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. [Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches]. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(3):51–57. Russian. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57.]
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.



18. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, Field M, Grushkin-Lerner L, Pai SY, Bousvaros A, Cho J, Argmann C, Schadt E, McGovern DPB, Mokry M, Nieuwenhuis E, Clevers H, Powrie F, Uhlir H, Klein C, Muise A, Dubinsky M, Snapper SB. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):820–842. doi: 10.1093/ibd/izz259.
19. Шиголева АЕ, Шумилов ПВ, Шумилов АП. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018;97(6):141–146. [Shchigoleva AE, Shumilov PV, Shumilov AP. [Inflammatory bowel diseases with very early onset]. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(6):141–146. Russian. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146.]
20. Uhlir HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(12):1795–1805. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956.
21. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–1321. doi: 10.1002/ibd.21493.
22. Корниенко ЕА, Крупина АН, Габрусская ТВ, Калинина НМ. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):719–733. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733. [Kornienko EA, Krupina AN, Gabrusskaya TV, Kalinina NM. [Inflammatory bowel disease with a very early onset]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):719–733. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733.]
23. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):63–79. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.008.
24. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
25. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(3):389–403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
26. Levine AE, Mark D, Smith L, Zheng HB, Suskind DL. Pharmacologic Management of Monogenic and Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceutics.* 2023;15(3):969. doi: 10.3390/pharmaceutics15030969.
27. Chellapandian D, Krueger J, Schechter T, Gassas A, Weitzman S, Naqvi A, Ali M. Successful Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in XIAP Deficiency Using Reduced-Intensity Conditioning. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):355–357. doi: 10.1002/pbc.25756.
28. ЩербакOVA ОВ, Разумовский АЮ, Шумилов ПВ, Ионов АЛ. Выбор оптимальной стратегии лечения детей с болезнью Крона и кроноподобными иммунодефицитами с перианальными поражениями. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(1):7–16. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-7-16. [Shcherbakova OV, Razumovskiy AYU, Shumilov PV, Ionov AL. [The choice of the optimal strategy for treatment of children with Crohn's disease and Crohn-like immunodeficiencies with perianal lesions]. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(1):7–16. Russian. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-7-16.]
29. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):561–571. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3.
30. Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(1):14–19. doi: 10.1111/jpc.13659.
31. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73–82. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.007.
32. Santagata S, Villa A, Sobacchi C, Cortes P, Vezzoni P. The genetic and biochemical basis of Omenn syndrome. *Immunol Rev.* 2000;178:64–74. doi: 10.1034/j.1600-065x.2000.17818.x.
33. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, Espinosa-Rosales FJ, Hammarström L, Nonoyama S, Quinti I, Routes JM, Tang ML, Warnatz K. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38–59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.
34. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):637–658. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.009.
35. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011;31(6):968–976. doi: 10.1007/s10875-011-9594-7.
36. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, Kim HM, Park HJ, Pai KS, Son BK, Shin KS, Oh MY, Woo YJ, Yoo Y, Lee KS, Lee KY, Lee CG, Lee JS, Chung EH, Choi EH, Hahn YS, Park HY, Kim JG. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(7):788–793. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.788.
37. Szczawinska-Poplonyk A, Schwartzmann E, Bukowska-Olech E, Biernat M, Gattner S, Korobacz T, Nowicki F, Wiczuk-Wiczewska M. The pediatric common variable immunodeficiency – from genetics to therapy: a review. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1371–1383. doi: 10.1007/s00431-021-04287-6.
38. Усенова ОП, Габдуллина ДМ, Моренко МА, Ковзель ЕФ. Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность. *Клиническая медицина Казахстана.* 2016;1(39):16–19. doi: 10.23950/1812-2892-2016-1-16-19. [Usenova O, Gabdullina D, Morenko M, Kovzel Y. [Primary immunodeficiency: common variable immunodeficiency]. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2016;1(39):16–19. Russian. doi: 10.23950/1812-2892-2016-1-16-19.]
39. Pecoraro A, Nappi L, Crescenzi L, D'Armiento FP, Genovese A, Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):67–76. doi: 10.1007/s10875-017-0461-z.
40. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Сетдикова НХ, Есаулова ДР. Дефицит LRBA: современное представление. *Российский Аллергологический Журнал.* 2020;17(3):50–56. doi: 10.36691/RJA1372. [Latysheva TV, Latysheva EA, Setdikova NK, Esaulova DR. [Modern view on LRBA deficiency]. *Russian Journal of Allergy.* 2020;17(3):50–56. Russian. doi: 10.36691/RJA1372.]
41. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. doi: 10.3389/fimmu.2012.00209.
42. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):589–594. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.003.
43. Borggraefe I, Koletzko S, Arenz T, Fuehrer M, Hoffmann F, Dokal I, Vulliamy T, Weiler V, Griese M, Belohradsky BH, Lang T. Severe variant of x-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):359–363. doi: 10.1097/MPG.0b013e-3181a15b94.
44. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW.



- Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol.* 2009;132(1):124–131. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.514.
45. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):331–337. doi: 10.1007/s12098-015-2024-8.
46. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: Клинические рекомендации [Интернет]. 60 с. Доступно на: <https://raaci.ru/dat/pdf/KR/PID.pdf>. [Primary immune deficiencies with preferential deficiency of antibody synthesis: clinical guidelines [Internet]. 60 p. Russian. Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/KR/PID.pdf>]
47. Москалец ОВ. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(5):809–813. doi: 10.17750/KMJ2017-809. [Moskalets OV. [Immunoglobulin A and its selective deficiency]. *Kazan Medical Journal.* 2017;98(5):809–813. doi: 10.17750/KMJ2017-809.]
48. Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100025. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
49. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, Aghamohammadi A. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol.* 2019;198:19–30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007.
50. Роппельт АА, Юхачева ДВ, Мякова НВ, Смирнова НВ, Скворцова ЮВ, Варламова ТВ, Райкина ЕВ, Абрамов ДС, Уланова НБ, Габруская ТВ, Щербина АЮ. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016;15(1):17–26. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-17-26. [Roppelt AA, Yuhacheva DV, Myakova NV, Smirnova NV, Skvortsova YuV, Varlamova TV, Raikina EV, Abramov DS, Ulanova NB, Gabrusskaya TV, Shcherbina AYU. [X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2 (Review of literature and clinical case reports)]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):17–26. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-17-26.]
51. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol.* 2015;35(4):331–338. doi: 10.1007/s10875-015-0141-9.
52. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint Basile G, Latour S. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006;444(7115):110–114. doi: 10.1038/nature05257.
53. Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I, Galicier L, Galambrun C, Barlogis V, Bordigoni P, Fourmaintraux A, Hamidou M, Dabadie A, Le Deist F, Haerynck F, Ouachée-Charadin M, Rohrlach P, Stephan JL, Lenoir C, Rigaud S, Lambert N, Milili M, Schiff C, Chapel H, Picard C, de Saint Basile G, Blanche S, Fischer A, Latour S. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood.* 2011;117(5):1522–1529. doi: 10.1182/blood-2010-07-298372.
54. Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, Takaki Y, Konishi KI, Joo M, Takahashi Y, Yoshioka S, Kusano H, Sasahara Y, Yamashita Y. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):9. doi: 10.1186/s12876-019-0929-9.
55. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel).* 2021;12(3):323. doi: 10.3390/genes12030323.
56. Zhu L, Shi T, Zhong C, Wang Y, Chang M, Liu X. IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Res.* 2017;10(2):65–69. doi: 10.14740/gr740w.
57. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimmacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033–2045. doi: 10.1056/NEJMoa0907206.
58. Muise AM, Xu W, Guo CH, Walters TD, Wolters VM, Fattouh R, Lam GY, Hu P, Murchie R, Sherlock M, Gana JC, NEOPICS; Russell RK, Glogauer M, Duerr RH, Cho JH, Lees CW, Satsangi J, Wilson DC, Paterson AD, Griffiths AM, Silverberg MS, Brumell JH. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut.* 2012;61(7):1028–1035. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300078.
59. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(3):680–689.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.005.
60. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(2):128–132. doi: 10.1097/00054725-200105000-00008.
61. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, Chung WK, Dagli AI, Dale D, Koeberl D, Somers MJ, Wechsler SB, Weinstein DA, Wolfsdorf JL, Watson MS; American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1. doi: 10.1038/gim.2014.128.
62. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology.* 2001;121(4):958–964. doi: 10.1053/gast.2001.28022.
63. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(1):41–49. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.41.
64. Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. *Современная ревматология.* 2015;9(1):48–54. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54. [Shcherbina AYU. [Autoinflammatory diseases: An immunologist's view]. *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):48–54. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54.]
65. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, Ravet N. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1597–1600. doi: 10.1093/rheumatology/kem200.
66. Козлова АЛ, Варламова ТВ, Зимин СБ, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Опыт ведения больных с гипер-IgD-синдромом (синдромом дефицита мевалонаткиназы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2016;15(1):46–53. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-46-53. [Kozlova AL, Varlamova TV, Zimin SB, Novichkova GA, Shcherbina AYU. [Experience gained in the treatment of patients with hyper-IgD syndrome (mevalonate kinase deficiency)]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(1):46–53. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-46-53.]
67. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2160–2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184.
68. Новичкова ГА, Щербина АЮ, Райкина ЕВ, Мухина АА, Кузьменко НБ, Варламова ТВ, Бриллиантова ВВ. Опыт пренатальной диагностики



- первичных иммунодефицитных состояний. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(3):44–48. [Novichkova GA, Scherbina AY, Raykina EV, Mukhina AA, Kuzmenko NB, Varlamova TV, Brilliantanova V.V. [Experience of prenatal diagnosis of primary immunodeficiency states]. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(3):44–48.]
69. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190–197. doi: 10.1006/clim.1999.4799.
70. Bjelac JA, Yonkof JR, Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. *J Clin Immunol*. 2019;39(1):90–98. doi: 10.1007/s10875-018-0582-z.
71. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerdt T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, Ruemmele FM, Wilson DC, Travis SPL, Griffiths AM, Turner D, Klein C, Muise AM, Russell RK; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):456–473. doi: 10.1097/MPG.0000000000003017.
72. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, Pauly-Hubbard H, Martinez A, Maurer K, Soong J, Rappaport E, Franke A, Keller A, Winter HS, Mamula P, Piccoli D, Artis D, Sonnenberg GF, Daly M, Sullivan KE, Baldassano RN, Devoto M. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1415–1424. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.006.

## Primary immunodeficiency disorders imitating inflammatory bowel diseases: clinical aspects and problems of the differential diagnosis

O.V. Shcherbakova<sup>1</sup>

From the beginning of 2000s, there has been a significant increase in the incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) and primary immunodeficiency disorders (PIDs) in adults and children in many countries around the world. The aim of the review is to summarize the state-of-the-art on diverse clinical types of PIDs with gastrointestinal manifestations and their differential diagnostic algorithms.

Atypical PIDs with “blunted” clinical manifestations are challenging for the timely diagnosis. Some types of PIDs with gastrointestinal involvement are also difficult to differentiate with classical IBDs. Molecular genetic studies have allowed for selection of a specific group of monogenic IBD-like diseases, represented mainly by PIDs. The authors discuss current classification of PIDs and their main clinical types imitating IBD, with important clinical and laboratory aspects. High level of information and awareness of practicing specialists working with IBD patients would be helpful in the selection

of a patient cohort with possible PIDs and in the performance of extended laboratory assessment or referring for genetic tests. Timely diagnosis of PIDs would ensure quick administration of target therapy or hematopoietic stem cell transplantation, which in most cases would allow for the achievement of the disease remission, improvement of quality and duration of life.

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, primary immunodeficiency disorders

**For citation:** Shcherbakova OV. Primary immunodeficiency disorders imitating inflammatory bowel diseases: clinical aspects and problems of the differential diagnosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(8):456–468. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-049.

Received 3 October 2023; revised 15 December 2023; accepted 22 December 2023

**Olga V. Shcherbakova** – MD, PhD, Head of Department of Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-3080>  
✉ Leninskiy prospekt 117–1, Moscow, 119571, Russian Federation. E-mail: [olga-03@yandex.ru](mailto:olga-03@yandex.ru)

### Conflict of interests

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interests related to the publication of this article.

<sup>1</sup> Branch of The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov – Russian Children's Clinical Hospital; Leninskiy prospekt 117–1, Moscow, 119571, Russian Federation



Обзор

# Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии

Гаспарян С.А.<sup>1</sup> • Топузов А.Г.<sup>2</sup> • Орфанова И.А.<sup>1</sup> • Ахмедова С.М.<sup>1</sup>

**Гаспарян Сусанна Артасешовна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>  
✉ 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация.  
E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**Топузов Александр Георгиевич** – главный врач<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8613-1548>. E-mail: topuzov42@mail.ru

**Орфанова Идилия Ашотовна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>. E-mail: idiliya24@yandex.ru

**Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-0316>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru

В обзоре обобщены современные представления о нейтрофильных внеклеточных ловушках (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) и их роли в развитии процессов воспаления и тромбообразования при физиологической и осложненной беременности. Описаны основные стимулы инициации и молекулярно-клеточные реакции, приводящие к генерации NETs. В процессе гестации различные триггеры беременности (цитокины, гормоны, колониестимулирующие факторы и др.) способствуют повышенной активности компонентов врожденного иммунитета, связанной с процессами миграции нейтрофилов в ткани плацентарного комплекса, адгезии, дегрануляции, фагоцитоза и выброса внеклеточных нейтрофильных ловушек. Установлено, что неконтролируемая aberrantная генерация NETs, а также их продуктов, включая активные формы кислорода, может оказывать цитотоксический эффект на клетки и ткани матери, неблагоприятное влияние на плод, способствовать повреждению плаценты, вызывая преэклампсию и такие осложнения беременности, как плацентарные нарушения и имунотромбозы. Появление новых данных о морфологических и функциональных особенностях клеточного

звена врожденного иммунитета диктует необходимость их углубленного исследования с учетом функционального потенциала и условий формирования NETs, уточнения и определения патогенетического значения при течении нормальной и осложненной беременности. Перспективными представляются изучение возможности оценки уровня ДНК-ловушек для ранней диагностики и прогноза гестационных осложнений, а также разработки новых лечебных стратегий с использованием таргетной терапии.

**Ключевые слова:** нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), врожденный иммунитет, беременность, плацентарные нарушения, преэклампсия

**Для цитирования:** Гаспарян СА, Топузов АГ, Орфанова ИА, Ахмедова СМ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):469–477. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-050.

Поступила 19.04.2023; доработана 04.09.2023; принята к публикации 16.10.2023

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ Ставропольского края «Минераловодский межрайонный родильный дом»; 357209, г. Минеральные воды, Февральский пер., 21, Российская Федерация





**Н**ейтрофильные лейкоциты представляют собой основные, наиболее многочисленные, но короткоживущие клетки гранулоцитарного ряда. Они обеспечивают первый эшелон защитных факторов иммунной системы организма, являясь ключевым клеточным звеном врожденного иммунного ответа. Клетки составляют практически 60–70% лейкоцитов, циркулирующих в кровеносном русле, отличаются высокой скоростью образования (до  $5\text{--}10 \times 10^{10}$  в день) и коротким периодом полураспада (в среднем 6–8 часов) [1, 2].

К каноническим и давно изученным эффекторным функциям нейтрофилов относят фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода (АФК), дегрануляцию и хемотаксис [3, 4]. Однако в последние годы роль этих клеток подверглась пересмотру в связи с появлением новых научных фактов. Установлено, что нейтрофилы играют важную роль не только в борьбе с микроорганизмами (бактерии, грибы, паразиты) при реализации инфекционного иммунитета и воспалительных реакций, но также участвуют в процессах стерильного воспаления, острого повреждения, онкогенеза, аутоиммунитета, способны направлять и регулировать многие реакции адаптивного иммунного ответа, осуществлять специфические интра-, ауто- и паракринные взаимодействия посредством продукции широкого спектра белково-пептидных факторов (про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, хемоаттрактантов, молекул адгезии и др.) [5–7].

Получены данные, свидетельствующие о выраженной гетерогенности популяции нейтрофильных гранулоцитов по численности отдельных групп клеток, продолжительности их жизни, активности, фенотипу и др. [8, 9]. Обнаружены две отдельные субпопуляции, отличающиеся по денситометрическим параметрам и, соответственно, ряду выполняемых ими функций. Различают нейтрофилы нормальной и низкой плотности, в основе дифференцировки этих субпопуляций лежит разделение в градиенте плотности: клетки нормальной плотности осаждаются вместе с другими полиморфноядерными лейкоцитами; нейтрофилы низкой плотности остаются в слое мононуклеарных клеток. Если функциональный потенциал первых изучен достаточно хорошо, то о функциях нейтрофилов низкой плотности пока известно недостаточно. Считается, что они способны проявлять не только противовоспалительные, но и иммуносупрессивные свойства, а также участвовать в патогенетических механизмах таких заболеваний, как ВИЧ, туберкулез, системная красная

волчанка и др. [10–12]. Особое внимание исследователей в контексте получения новых фактов по морфологии, составу и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов привлекает изучение роли факторов врожденного иммунитета в развитии физиологической беременности и патогенезе гестационных осложнений.

Цель настоящего обзора – анализ отечественных и зарубежных источников научной литературы, посвященных условиям и механизмам формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также их участию в патофизиологии плацентарных нарушений и преэклампсии.

Поиск литературы проводили по базам данных PubMed и РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)), преимущественно за последние 5 лет, по ключевым словам “neutrophils” + “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “pregnancy” / “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “placental disorders” / “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “preeclampsia”; «нейтрофилы» + «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «беременность» / «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «плацентарные нарушения» / «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «преэклампсия». В основном отечественные и зарубежные работы, касающиеся темы поиска, представлены обзорами по общим аспектам формирования и функционирования ДНК-ловушек. Следует отметить немногочисленность доступных оригинальных статей, в которых авторы подчеркивают, что многие вопросы остаются еще не до конца выясненными и требуют проведения дальнейших исследований в этом актуальном направлении акушерства и гинекологии.

## Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs)

2004 год стал переломным моментом в длительной истории изучения морфологии и функций нейтрофилов. Ранее ученые выделяли два возможных варианта развития событий после встречи клеток с патогенами: фагоцитоз и экзоцитоз. Впервые в Институте Макса Планка группой немецких исследователей был выявлен и описан новый механизм антимикробной активности нейтрофилов, реализуемый через выбрасывание клеткой во внеклеточное пространство сетеподобной структуры с иммобилизованными на ее волокнах молекулами различных гранулярных белков [13–15]. Обнаруженные экстрацеллюлярные образования авторы назвали нейтрофильными внеклеточными ловушками (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), а сам процесс – нетозом.

Процесс формирования ДНК-ловушек начинается в ответ на действие стимулирующих



агентов, к которым в первую очередь причисляют микроорганизмы (грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы). Биологическая целесообразность образования NETs обусловлена ситуациями, когда инфекционный агент имеет размеры, превосходящие размеры клетки, и не может подвергнуться фагоцитозу. Следовательно, в качестве стимулов и регуляторов образования NETs могут выступать как размеры микроорганизмов, так и факторы их вирулентности, а также провоспалительные молекулы. Кроме того, в процессе регуляции NETs участвуют и другие стимулирующие агенты, например, различные аутоантитела, иммунные комплексы, компоненты комплемента, кристаллы уратов, мочевой кислоты, холестерина, провоспалительные цитокины (IL-1, 6, 8, TNF- $\alpha$ ) [16–18]. Важную роль в иницировании образования ДНК-ловушек играют межклеточные взаимодействия нейтрофилов с эндотелиоцитами и активированными тромбоцитами [19].

Установлено, что морфологические сетевые структуры NETs представлены сложным комплексом, состоящим из деконденсированных нитей хроматина, толщина которых варьирует от 15 до 17 нм, с иммобилизованными разнообразными цитозольными белковыми глобулами диаметром 25–30 нм, включающими молекулы нейтрофильной эластазы (NE), миелопероксидазы (MPO), матриксных металлопротеиназ, лизоцима, лактоферрина, желатиназы, коллагеназы, катапсина G и др. [20, 21]. В составе NETs могут присутствовать также остатки разрушенных в процессе нетоза структур цитоскелета клетки, включая филаменты актина и миозина. Однако при всем разнообразии состава ловушки более 70% составляют гистоны с преобладанием NE и MPO [22, 23]. Площадь сетеподобной внеклеточной структуры нейтрофила с комплексом вышеуказанных компонентов, выбрасываемой во внеклеточное пространство, обычно может превышать размер нейтрофила до 10–15 раз; данные особенности строения и размеров ловушки позволяют ей взаимодействовать с достаточно крупными патогенами, способными уклоняться от фагоцитоза и избегать уничтожения [24, 25]. Именно поэтому выявленную способность нейтрофильных лейкоцитов формировать NETs, выбрасывая во внеклеточное пространство свое содержимое, включая хроматин ДНК, гистоны и гранулированные белки, можно рассматривать как избирательный адаптационный механизм функционирования неспецифического иммунитета и считать началом новой эры в исследовании функций нейтрофильных гранулоцитов [26, 27].

## Механизмы и пути нетоза

ДНК-ловушка появляется как следствие фундаментальной реорганизации и дезинтеграции субклеточных структур нейтрофила, связанных с процессами деконденсации хроматина и его гомогенизации с цитозольными компонентами. При последующем их выбросе в межклеточное пространство могут происходить три различных варианта событий:

- выделение ДНК-ловушки (собственно нетоз (англ. NETosis)), которое наблюдается при разрушении цитоплазматической мембраны, деконденсации ядерного хроматина, высвобождении ловушки и сопровождается гибелью клетки, – классическое суицидальное образование NETs (суицидальный нетоз, англ. suicide NETosis) [27, 28];
- формирование ДНК-ловушки по механизму экзоцитоза, то есть при образовании комплекса клеточных ферментов, гистонов и волокон ДНК не нарушается целостность цитоплазматической мембраны и внутриклеточная структура нейтрофила (витальный нетоз, англ. vital NETosis) [28, 29];
- образование ДНК-ловушки из митохондриальной, а не ядерной ДНК (митохондриальный нетоз, англ. mitochondrial NETosis) [28, 30, 31].

Надо отметить, что в варианте несмертельного витального нетоза клетка остается живой и даже функционально активной, но при этом в составе ловушки будут отсутствовать белки цитоскелета и цитоплазматические компоненты. При развитии суицидального нетоза различают Nox-2-зависимый и Nox-2-независимый пути [32].

Инициация нетоза по Nox-2-зависимому пути связана с активацией нейтрофила форабол-12-миристан-13-ацетатом (PMA) через сигнальный каскад с участием протеинкиназы C (PKC) и NADPH-оксидазы 2 (Nox-2), индуцирующий синтез АФК. Повышенное содержание АФК способствует освобождению MPO и NE из азурофильных гранул и их выходу в цитозоль. Под влиянием MPO перекись водорода претерпевает ряд превращений до хлорноватистой кислоты, которая стимулирует NE, вызывает разрушение цитоскелета, плазматической и ядерной оболочек, деконденсацию ядерной ДНК [2, 33].

Для Nox-2-независимого пути основным является повышение уровня внутриклеточного кальция, индуцируемого после стимуляции клеток иономицином или ионофорами кальция. Механизм не до конца расшифрован, но предполагают, что реализуется он без участия АФК через активацию PAD4 (пептидиларгининдеиминазы 4), которая



запускает каскад внутриклеточных реакций и катализирует цитруллинирование гистонов, в результате чего происходит деконденсация хроматинового скелета, разрыв ядерной мембраны, высвобождение ядерной ДНК, комплексирование в цитоплазме нитей ДНК с ядерными гистонами, молекулами белков и содержимым гранул нейтрофилов. После разрушения клеточной мембраны генетический материал вместе со смесью белков поступает во внеклеточное пространство [25, 34].

### Участие NETs в процессах гемостаза

Исследования последних лет показали, что механизм нетоза тесно связан с процессами коагуляции [35]. При этом участие ловушек в процессах гемостаза может происходить при непосредственном контакте паутиных структур NETs с тромбоцитами и клетками эндотелия по типу «лиганд – рецептор». Взаимодействие между эндотелиоцитами, лейкоцитами и тромбоцитами осуществляется непосредственно через трансмембранные гликопротеины, реализующие реакции клеточной адгезии, путем образования сложного комплекса селективных Р и Е с высокоаффинным лигандом PSGL-1 на мембране нейтрофила или при опосредованном участии цитокиновых молекул.

Однако не исключен иной вариант событий, при котором основные компоненты NETs (нити ДНК и гистоны) сами способствуют активации тромбоцитов и эндотелиоцитов, осуществляя межклеточные взаимодействия посредством молекул адгезии и клеточного мембранного аппарата [22, 36]. Возможно возникновение и так называемой петли положительной обратной связи, когда гистоны, входящие в состав NETs, активируют тромбоциты, а активированные тромбоциты стимулируют повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Кроме этого, в локализованные на поверхности эндотелия NETs могут попадать, задерживаться и накапливаться, помимо тромбоцитов, и другие клетки периферической крови, включая эритроциты и лимфоциты, что способствует образованию некоего «каркаса», усиленного волокнами фибрина и фибронектина, на основе которого происходит повышенное тромбообразование [37, 38].

Определенную роль в активации коагуляционного гемостаза играют электростатические взаимодействия. Точный механизм их реализации пока неизвестен, но высказывается мнение, что отрицательно заряженные NETs могут инициировать внешний путь свертывания посредством селективной экспрессии на сетчатых структурах фактора

III и непосредственно активировать участников внутреннего пути свертывания – факторы XI и XII [39, 40].

### Роль NETs в процессе гестации и родов

Является установленным факт, что при беременности и в родах, которые сопровождаются развитием стерильного воспалительного процесса, регистрируется периферическая нейтрофилия, связанная с увеличением числа циркулирующих нейтрофилов как нормальной, так и низкой плотности [41]. Увеличение доли нейтрофильных лейкоцитов в периферии может происходить вследствие повышенной при беременности продукции костного мозга, нарушения апоптоза клеток и/или системной воспалительной реакции, опосредованной растворимыми продуктами плаценты [42].

В процессе гестации различные триггеры беременности (цитокины, гормоны, колониестимулирующие факторы и др.) способствуют повышенной активности факторов врожденного иммунитета на фоне подавления клеточно-опосредованного иммунного ответа. Наблюдается динамичная миграция лейкоцитов в ткани плацентарного комплекса для осуществления антимикробных функций, а также удаления возможного клеточного мусора [43]. Повышенный активационный статус нейтрофилов периферической крови беременных подтвержден в целом ряде исследований их фенотипа [44, 45].

Во время родов происходит нейтрофильная инфильтрация миометрия на фоне биохимических изменений, связанных со снижением синтеза коллагена, повышением активности коллагеназы, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, матриксных металлопротеиназ 8 и 9, которые содержатся в гранулах нейтрофилов, и ряда медиаторов, включая COX-2 и синтазу PGEB [42, 46].

При преждевременных родах, произошедших до 37 недель беременности, важным аспектом представляется учет их возможных причин, включая инфекции и/или развитие воспаления, что также непосредственным образом связаны с активацией нейтрофильного звена врожденного иммунитета, а именно усилением миграции, адгезии, дегрануляции, фагоцитарной активности клеток. Нейтрофилы активно инфильтрируют шейку матки, матку и плодные оболочки, усиленно продуцируя NETs. По данным проточной цитометрии, гранулоциты в этой ситуации начинают экспрессировать достаточно высокие уровни CD11b, CD15 и CD66 [47–49].



## Плацентарные нарушения и NETs

Плацента – уникальный по своему строению и функциям орган плодово-материнского происхождения, необходимый для длительного внутриутробного развития ребенка, который функционирует как сложная транспортная система, направляя питательные вещества для поддержки растущего плода, создавая физический барьер между кровообращением матери и плода, обеспечивая не только питательную, но и дыхательную, выделительную, защитную функции. Поэтому плацентарные нарушения рассматривают как поликаузальный синдром, развивающийся в результате сочетанной реакции плода и плаценты при нарушении молекулярных, клеточных, тканевых и органных адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы. Считается, что присутствие aberrantных NETs, а также их продуктов, включая АФК, в тканях и сосудах плаценты может оказывать цитотоксический эффект на клетки и ткани, неблагоприятное влияние на плод, способствовать повреждению плаценты, вызывая сосудистые изменения, и провоцировать прерывание беременности [50, 51].

Патофизиология плацентарных нарушений связана с неадекватной инвазией маточных артерий клетками трофобласта и возникновением дефектного потока в межворсинчатом пространстве, что ухудшает усвоение питательных веществ и кислородный обмен, вызывая недостаточность питания и хроническую гипоксию плода [52].

В отличие от здоровой плаценты при прогрессировании плацентарных нарушений патологическая активация эндотелиоцитов вызывает повышенное высвобождение молекул Р-селектина и фактора Виллебранда, обуславливающих привлечение и тесное взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов, формирующих каркас построения тромба. Последующая aberrantная продукция NETs может вызывать повреждение спиральных артерий и прогрессирование плацентарных нарушений [53]. При этом не исключено, что высокое содержание внеклеточных нейтрофильных ловушек будет источником провоспалительных и антиангиогенных факторов, передающихся плоду, последствия чего пока неизвестны.

## Роль NETs в развитии преэклампсии

Одно из грозных плацентарно-опосредованных осложнений беременности – преэклампсия, в патофизиологии которой основное значение придается процессам воспаления, гипертонии и почечной недостаточности. Несмотря на распространенность заболевания (до 8% беременностей), высокую угрозу

потери беременности, материнской и неонатальной смертности, понимание особенностей патогенеза преэклампсии и выбор наиболее эффективной терапевтической тактики остаются одними из основополагающих проблем акушерства и гинекологии.

Именно преэклампсия оказалась первым осложнением беременности, при котором были описаны патофизиологические механизмы активации врожденного иммунитета и образования NETs (таблица).

Суммируя полученные авторами результаты, можно констатировать, что на фоне гормонального дисбаланса индуцированная плацентарными микрочастицами патологическая активация нейтрофильных лейкоцитов через IL-8-зависимый механизм в условиях усиления воспалительных явлений приводит к повышенному высвобождению внеклеточных ловушек, компоненты которых обладают прокоагулянтной и протромботической активностью, что увеличивает риск развития венозной тромбоэмболии у беременной [31, 59–62].

Кроме того, неадекватная иммунная активация в системе «мать – плацента – плод» может способствовать иммуногенным процессам с участием гуморальных и клеточных факторов адаптивного иммунитета, выработке антител против плацентарных и фетальных эпитопов и развитию иммунотромбоза [54, 56, 62]. Имуноопосредованное повреждение эндотелия вызывает активацию компонентов комплемента, внутреннего и внешнего путей свертывания крови. Нейтрофилы мигрируют к очагам повреждения эндотелия, и через различные (суицидальные/витальные) механизмы нетоза происходит неконтролируемое образование внеклеточных ловушек. В свою очередь, NETs экспрессируют PAD4, способствуя через каскад реакций активации тромбоцитов. Посредством электростатического взаимодействия отрицательно заряженных внеклеточных структур NETs и положительно заряженных гистонов формируется каркас-матрица для прикрепления эритроцитов и тромбоцитов с выстраиванием внутрисосудистого тромба. Образование оси «NETs – тромбоциты – тромбин» индуцирует внутрисосудистое свертывание крови, прогрессирование микрососудистой дисфункции и ишемических изменений в плаценте [63].

Детальные сведения об основных звеньях патогенеза преэклампсии с учетом новых данных по активации и нарушению регуляции NETs могут оказаться полезными для ранней диагностики осложнений беременности и своевременного предотвращения развития нежелательных последствий.



## Основные достижения в изучении патофизиологии нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) при преэклампсии

Автор [источник]	Год публикации	Страна	Результаты
S. Hahn и соавт. [54]	2014	Швейцария	Обнаружили NETs при преэклампсии, установили их связь с тромбозами и риском инфаркта плаценты
K. Egan и соавт. [55]	2015	Ирландия	Описали механизмы, лежащие в основе протромботического фенотипа при преэклампсии с участием NETs
W. Marder и соавт. [56]	2016	США	При гистопатологическом анализе плаценты при преэклампсии количественно определили нейтрофилы и NETs в межворсинчатом пространстве. Показали, что aberrантное образование NETs оказывает токсическое «проапоптотическое» воздействие на трофобласты, нарушает структуру спиральных артерий и процесс плацентации
C. Sur Chowdhury и соавт. [57]	2016	Швейцария	Установили, что комплексы бесклеточной ДНК/миелопероксидазы NETs постепенно увеличиваются на протяжении всей беременности, но наиболее выражены при преэклампсии
V. Konečná и соавт. [58]	2018	Словакия	Показали, что NETs запускают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, что может приводить к аномальным реакциям клеточного и гуморального иммунного ответа и развитию осложнений беременности, в том числе преэклампсии
L. Vokalova и соавт. [59]	2018	Швейцария, Словакия, Венгрия	Установили, что к факторам, способствующим нарушению регуляции активности нейтрофилов и повышенному образованию NETs, относятся гипергликемия и взаимодействие между повышенными уровнями TNFα с сопутствующим снижением его потенциального регулятора A1AT
M. Moodley и соавт. [60, 61]	2020	Южная Африка	Показали избыточное присутствие NETs в межворсинчатом пространстве, окружающем обменные и проводящие ворсинки плацентарной ткани. Предположили, что NETs могут выступать в качестве ранних биомаркеров патологии синцитиотрофобласта плаценты при преэклампсии
M.M. Islam, N. Takeyama [62]	2023	Япония, Бангладеш	Описали возможность повышенного формирования NETs при преэклампсии через IL-8-зависимый механизм. Компоненты NETs в межворсинчатом пространстве плаценты обнаруживали методом иммунофлюоресцентного окрашивания и показали, что обострение нетоза приводит к повреждению плацентарной ткани
F. Guillotin и соавт. [31]	2023	Франция	Описали различные метаболические пути нетоза, связанные с нормальной беременностью и преэклампсией. Доказали, что основным механизмом при преэклампсии служит суицидальный нетоз

## Заключение

С момента открытия NETs получили признание научным сообществом как один из центральных механизмов иммунной регуляции и полноценный участник многообразных физиологических и патологических процессов. Особое внимание, наряду с неоспоримыми защитными антимикробными свойствами внеклеточных нейтрофильных ловушек, привлекает противоречивый аспект их aberrантной активации и неконтролируемой чрезмерной генерации.

Постоянно обновляемые к настоящему времени знания о морфологических и функциональных

особенностях клеточного звена врожденного иммунитета диктуют их детальный и закономерный пересмотр, необходимость дальнейшего углубленного исследования с учетом функционального потенциала и условий формирования NETs, уточнения и определения патогенетического значения при течении нормальной и осложненной беременности. Такой подход, несомненно, имеет перспективы в плане разработки многообещающей стратегии для диагностики и прогнозирования течения целого ряда заболеваний, а также новых предложений по эффективному достижению терапевтических целей с использованием таргетной терапии. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц в рамках диссертационных исследований.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

С.А. Гаспарян – концепция и дизайн статьи, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Г. Топузов – анализ литературы, написание и редактирование текста; И.А. Орфанова и С.М. Ахмедова – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Список литературы / References

- Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:3–10. doi: 10.1007/978-1-0716-0154-9\_1.
- Poli V, Zanoni I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease. *Trends Microbiol.* 2023;31(3):280–293. doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002.
- Долгушин ИИ, Мезенцева ЕА, Савочкина АЮ, Кузнецова ЕК. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):9–38. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38. [Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AY, Kuznetsova EK. [Neutrophil as a multifunctional relay in immune system]. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2019;9(1):9–38. Russian. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.]
- Воробьева НВ. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2023;78(2):55–63. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8. [Vorobjeva NV. [Neutrophils are atypical antigen-presenting cells]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya [Herald of Moscow University. Series 16. Biology].* 2023;78(2):55–63. Russian. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8.]
- Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):399–406. doi: 10.1007/s00441-018-2790-5.
- Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):377–396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
- Андрюков БГ, Богданова ВД, Ляпун ИН. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(2):211–221. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221. [Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. [Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2019;64(2):211–221. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.]
- Паршина АА, Цыбиков НН. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. *Успехи современной биологии.* 2018;138(5):488–502. doi: 10.7868/S004213241805006X. [Parshina AA, Tsybikov NN. [Neutrophil extracellular traps]. *The Successes of Modern Biology.* 2018;138(5):488–502. Russian. doi: 10.7868/S004213241805006X.]
- Cloke T, Munder M, Taylor G, Müller I, Kropf P. Characterization of a novel population of low-density granulocytes associated with disease severity in HIV-1 infection. *PLoS One.* 2012;7(11):e48939. doi: 10.1371/journal.pone.0048939.
- Deng Y, Ye J, Luo Q, Huang Z, Peng Y, Xiong G, Guo Y, Jiang H, Li J. Low-Density Granulocytes Are Elevated in Mycobacterial Infection and Associated with the Severity of Tuberculosis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153567. doi: 10.1371/journal.pone.0153567.
- Takele Y, Adem E, Mulaw T, Müller I, Cotton JA, Kropf P. Following successful anti-leishmanial treatment, neutrophil counts, CD10 expression and phagocytic capacity remain reduced in visceral leishmaniasis patients co-infected with HIV. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(8):e0010681. doi: 10.1371/journal.pntd.0010681.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
- Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133(20):2178–2185. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530.
- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(2):194–211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7.
- Chen T, Li Y, Sun R, Hu H, Liu Y, Herrmann M, Zhao Y, Muñoz LE. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. *Front Immunol.* 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.
- D'Cruz AA, Ericsson M, Croker BA. Non-apoptotic Cell Death Control of Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Methods Mol Biol.* 2022;2523:253–263. doi: 10.1007/978-1-0716-2449-4\_16.
- Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, Aramburu IV, Papayannopoulos V, Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc Res.* 2022;118(13):2737–2753. doi: 10.1093/cvr/cvab329.
- NaveenKumar SK, Hemshekhar M, Sharathbabu BN, Kemparaju K, Mughes G, Girish KS. Platelet activation and ferroptosis mediated NETosis drives heme induced pulmonary thrombosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1869(5):166688. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166688.
- Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol.* 2017;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
- Кассина ДВ, Василенко ИА, Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины.* 2020;48:43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029. [Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, Volkov AY, Metelin VB. [Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48:43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.]
- Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, Sparkenbaugh E, Pawlinski R, Monroe DM, Key NS. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(8):1021–1029. doi: 10.1182/blood-2016-06-722298.
- Плескова СН, Крюков ПН. Провоспалительные механизмы гибели нейтрофильных гранулоцитов. *Цитология.* 2019;61(5):357–369. doi: 10.1134/S0041377119050031. [Pleskova SN, Kriukov RN. [Proinflammatory mechanisms of neutrophil granulocyte death]. *Tsitologiya [Cytology].* 2019;61(5):357–369. Russian. doi: 10.1134/S0041377119050031.]
- Zhu CL, Wang Y, Liu Q, Li HR, Yu CM, Li P, Deng XM, Wang JF. Dysregulation of neutrophil death in sepsis. *Front Immunol.* 2022;13:963955. doi: 10.3389/fimmu.2022.963955.
- Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A. Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils. *Exp Mol Pathol.* 2022;125:104754. doi: 10.1016/j.yexmp.2022.104754.
- Воробьева НВ, Черняк БВ. НЕТоз: Молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020;85(10):1383–1397. doi: 10.31857/S0320972520100061. [Vorobjeva NV, Chernyak BV. [NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology]. *Biochemistry.* 2020;85(10):1383–1397. Russian. doi: 10.31857/S0320972520100061.]
- Monteith AJ, Miller JM, Maxwell CN, Chazin WJ, Skaar EP. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Sci Adv.* 2021;7(37):eabj2101. doi: 10.1126/sciadv.abj2101.
- Zhu S, Yu Y, Ren Y, Xu L, Wang H, Ling X, Jin L, Hu Y, Zhang H, Miao C, Guo K. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):984. doi: 10.1038/s41419-021-04294-3.
- Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology.* 2022;165(1):22–43. doi: 10.1111/imm.13423.
- Воробьева НВ, Черняк БВ, Пинегин БВ. Роль митохондриальной поры в НЕТозе нейтрофилов человека. *Медицинская иммунология.* 2021;23(4):991. [Vorob'eva NV, Chernyak BV, Pinegin BV. [The role of mitochondrial pore in NETosis of human neutrophils]. *Medical Immunology.* 2021;23(4):991. Russian.]
- Guillot F, Fortier M, Portes M, Demattei C, Mousty E, Nouvellon E, Mercier E, Chea M, Letouzey V,



- Gris JC, Bouvier S. Vital NETosis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1099038. doi: 10.3389/fcell.2022.1099038.
32. Demkow U. Molecular Mechanisms of Neutrophil Extracellular Trap (NETs) Degradation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4896. doi: 10.3390/ijms24054896.
33. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular Mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:191–218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
34. Damascena HL, Silveira WAA, Castro MS, Fontes W. Neutrophil Activated by the Famous and Potent PMA (Phorbol Myristate Acetate). *Cells.* 2022;11(18):2889. doi: 10.3390/cells11182889.
35. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(1):19–27. doi: 10.1038/s41423-018-0024-0.
36. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, Jenne CN. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood.* 2017;129(10):1357–1367. doi: 10.1182/blood-2016-09-741298.
37. Бицадзе ВО, Слуханчук ЕВ, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС, Радецкая ЛС, Макацария АД, Элалами И, Грис Ж, Грандоне Э. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(1):75–85. doi: 10.15690/vramn1395. [Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JH, Tretyakova MV, Shkoda AS, Radetskaya LS, Makatsariya AD, Elalamy I, Gris J, Grandone E. [Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):75–85. Russian. doi: 10.15690/vramn1395.]
38. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Макацария НА, Акиншина СВ, Шкода АС, Панкратьева ЛЛ, Ди Ренцо ДК, Риццо Д, Григорьева КН, Цибилова ВИ, Гри Ж, Элалами И. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(4):335–350. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Makatsariya NA, Akinshina SV, Shkoda AS, Pankratyeva LL, Di Renzo GC, Rizzo G, Grigorieva KN, Tsiybizova VI, Gris J, Elalamy I. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):335–350. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238.]
39. Wang Y, Luo L, Braun OÖ, Westman J, Madhi R, Herwald H, Mörgelin M, Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap – microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):4020. doi: 10.1038/s41598-018-22156-5.
40. Perdomo J, Leung HHL. Immune Thrombosis: Exploring the Significance of Immune Complexes and NETosis. *Biology (Basel).* 2023;12(10):1332. doi: 10.3390/biology12101332.
41. Zhang J, Shynlova O, Sabra S, Bang A, Briollais L, Lye SJ. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med.* 2017;21(10):2386–2402. doi: 10.1111/jcmm.13160.
42. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life (Basel).* 2022;12(10):1512. doi: 10.3390/life12101512.
43. Farias-Jofre M, Romero R, Galaz J, Xu Y, Tao L, Demery-Poulos C, Arenas-Hernandez M, Bhatti G, Liu Z, Kawahara N, Kanninen T, Shaffer Z, Chaiworapongsa T, Theis KR, Tarca AL, Gomez-Lopez N. Pregnancy tailors endotoxin-induced monocyte and neutrophil responses in the maternal circulation. *Inflamm Res.* 2022;71(5–6):653–668. doi: 10.1007/s00011-022-01569-z.
44. Савочкина АЮ, Абрамовских ОС, Мякишева ЭН, Абрамовских КА. Участие плазмы беременных женщин в процессе формирования внеклеточных сетей нейтрофильными гранулоцитами. *Российский иммунологический журнал.* 2019;22(3):1249–1253. doi: 10.31857/S102872210007263-4. [Savochkina AY, Abramovskikh OS, Myakisheva EN, Abramovskikh KA. [Participation of plasma of pregnant women during formation of extracellular traps neutrophil]. *Russian Journal of Immunology.* 2019;22(3):1249–1253. doi: 10.31857/S102872210007263-4.]
45. Alqurashi M, Thurairajah S, Adan M, Chan D, Teoh TG, Bennett PR, Muller I, Kropf P, Sykes L. Characterisation of Normal and Low Density Granulocytes in Pregnancy, Term Labour, and Women at High Risk of Preterm Labour. *Reproductive Sciences.* 2019;26(1 Suppl):122A–123A.
46. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Dietary Implications of Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and in Neonates. *Life (Basel).* 2023;13(8):1656. doi: 10.3390/life13081656.
47. Абрамовских ОС, Логинова ЮВ. Состояние локального иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности. *Российский иммунологический журнал.* 2022;25(4):363–368. doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS. [Abramovskikh OS, Loginova YV. [Local immune state in the women with miscarriage]. *Russian Journal of Immunology.* 2022;25(4):363–368. doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS.]
48. Кузина НБ, Плахотина ЕН, Кузовлев АН, Белоусова ТН, Брянцев ЕВ, Касина ДВ. Дифференциально-диагностические возможности подсчета уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозной крови беременных: сравнительное проспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2022;4(4):79–87. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-79-87. [Kuzina NB, Plakhotina EN, Kuzovlev AN, Belousova TN, Bryantsev EV, Kasina DV. Differential diagnostic capabilities of calculating the level of neutrophil extracellular traps in the venous blood of pregnant women: a comparative prospective study. *Annals of Critical Care.* 2021;4:79–87. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-79-87.]
49. Vakili S, Torabinavid P, Tabrizi R, Shojazadeh A, Asadi N, Hessami K. The Association of Inflammatory Biomarker of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Spontaneous Preterm Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6668381. doi: 10.1155/2021/6668381.
50. Элалами И. Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(3):245–254. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254. [Elalamy I. Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(3):245–254. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.]
51. Giaglis S, Stoikou M, Grimolizzi F, Subramanian BY, van Breda SV, Hoesli I, Lapaire O, Hasler P, Than NG, Hahn S. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? *Cell Adh Migr.* 2016;10(1–2):208–225. doi: 10.1080/19336918.2016.1148866.
52. Castellanos Gutierrez AS, Figueras F, Morales-Prieto DM, Schleußner E, Espinosa G, Baños N. Placental damage in pregnancies with systemic lupus erythematosus: A narrative review. *Front Immunol.* 2022;13:941586. doi: 10.3389/fimmu.2022.941586.
53. Jiang M, Shen N, Zhou H, Wang Y, Lin S, Wu J, Di W. The enrichment of neutrophil extracellular traps impair the placentas of systemic lupus erythematosus through accumulating decidual NK cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):6870. doi: 10.1038/s41598-021-86390-0.
54. Hahn S, Giaglis S, Buser A, Hoesli I, Lapaire O, Hasler P. Cell-free nucleic acids in (maternal) blood: any relevance to (reproductive) immunologists? *J Reprod Immunol.* 2014;104–105:26–31. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.007.
55. Egan K, Kevane B, Ni Áinle F. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):696–701. doi: 10.1042/BST20140310.
56. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, Padmanabhan V, Lieberman RW. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000134. doi: 10.1136/lupus-2015-000134.
57. Sur Chowdhury C, Hahn S, Hasler P, Hoesli I, Lapaire O, Giaglis S. Elevated Levels of Total



- Cell-Free DNA in Maternal Serum Samples Arise from the Generation of Neutrophil Extracellular Traps. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):263–267. doi: 10.1159/000444853.
58. Konečná B, Lauková L, Vlková B. Immune activation by nucleic acids: A role in pregnancy complications. *Scand J Immunol.* 2018;87(4):e12651. doi: 10.1111/sji.12651.
59. Vokalova L, van Breda SV, Ye XL, Huhn EA, Than NG, Hasler P, Lapaire O, Hoesli I, Rossi SW, Hahn S. Excessive Neutrophil Activity in Gestational Diabetes Mellitus: Could It Contribute to the Development of Preeclampsia? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:542. doi: 10.3389/fendo.2018.00542.
60. Moodley M, Moodley J, Naicker T. Neutrophil extracellular traps: The synergy source in the placenta of HIV infected women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:69–74. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.007.
61. Moodley M, Moodley J, Naicker T. The Role of Neutrophils and Their Extracellular Traps in the Synergy of Pre-eclampsia and HIV Infection. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(6):41. doi: 10.1007/s11906-020-01047-z.
62. Islam MM, Takeyama N. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Health and Disease Pathophysiology: Recent Insights and Advances. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15805. doi: 10.3390/ijms242115805.
63. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021;32(3):314–324. doi: 10.1080/09537104.2020.1817360.

## Neutrophil extracellular traps: molecular and cellular mechanisms of formation, role in the development of placental disorders and preeclampsia

S.A. Gasparyan<sup>1</sup> • A.G. Topuzov<sup>2</sup> • I.A. Orfanova<sup>1</sup> • S.M. Akhmedova<sup>1</sup>

The review summarizes current understanding of neutrophil extracellular traps (NETs) and their role in the development of inflammation and thrombus formation during physiological and complicated pregnancy. The main initiation factors and molecular and cellular reactions leading to the generation of NETs are described. During gestation, various pregnancy-associated triggers (cytokines, hormones, colony-stimulating factors, etc.) contribute to increased activity of innate immune factors associated with the processes of neutrophil migration into gestational tissues, adhesion, degranulation, phagocytosis and release of extracellular neutrophil traps. It has been established that the uncontrolled aberrant generation of NETs, as well as their products, including reactive oxygen species, can exert a cytotoxic effect on maternal cells and tissues, adverse fetal effects and contribute to placental damage, resulting in such pregnancy complications as placental disorders, immunothrombosis and preeclampsia. The emergence of new data on the morphological and functional characteristics of the cellular component of innate immunity necessitates

their advanced research with consideration of the functional potential and conditions for NETs formation, clarification and determination of their pathophysiological significance in normal and complicated pregnancy. It seems promising to study the possibility of assessment of the DNA traps levels for early diagnosis and prognosis of gestational complications, as well as for the development of new treatment strategies including targeted therapy.

**Key words:** neutrophil extracellular traps (NETs), innate immunity, pregnancy, placental disorders, preeclampsia

**For citation:** Gasparyan SA, Topuzov AG, Orfanova IA, Akhmedova SM. Neutrophil extracellular traps: molecular and cellular mechanisms of formation, role in the development of placental disorders and preeclampsia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(8):469–477. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-050.

Received 19 April 2023; revised 4 September 2023; accepted 16 October 2023

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

S.A. Gasparyan, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.G. Topuzov, the literature analysis, text writing and editing; I.A. Orfanova and S.M. Akhmedova, the literature search and analysis, data management, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Susanna A. Gasparyan** – MD, PhD, Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>  
✉ Ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**Alexandr G. Topuzov** – Chief Physician<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8613-1548>. E-mail: topuzov42@mail.ru

**Idilia A. Orfanova** – Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>. E-mail: idiliya24@yandex.ru

**Sabiyat M. Akhmedova** – Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-0316>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University; ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation

<sup>2</sup> Mineralovodsky Inter-Area Maternity Hospital; 21 Fevral'skiy per., Mineralnye Vody, 357209, Russian Federation





Клиническое наблюдение

# Врастание ворсин хориона первого триместра в рубце от кесарева сечения, ассоциированное с развитием артериовенозной мальформации: клиническое наблюдение

Кулабухова П.В.<sup>1</sup> • Кондрашина О.С.<sup>1</sup> • Акинфиев Д.М.<sup>1</sup> • Быченко В.Г.<sup>1</sup>

**Обоснование.** Диагностика остаточной ткани хориона и врастания ворсин хориона после выскабливания полости матки по причине неразвивающейся беременности, самопроизвольных прерываний беременности, медицинских абортов – малоизученная проблема. Особенно сложна дифференциальная диагностика данной патологии при врастании хориона в рубец от кесарева сечения в сочетании с артериовенозными мальформациями стенки матки. Сегодня методом первичной диагностики признано ультразвуковое исследование (УЗИ), однако отсутствие специфической ультразвуковой картины делает магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) методами выбора и окончательной диагностики.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка 39 лет, в анамнезе 3 операции кесарева сечения, в марте 2021 г. – неразвивающаяся беременность, полный самостоятельный выкидыш на сроке 4–5 недель. Заключительный диагноз: врастание ворсин хориона первого триместра гестации в миометрий на всю глубину стенки матки до серозного покрова без прорастания последнего (*placenta increta*). При поступлении в клинику в апреле 2021 г. предъявляла жалобы на тазовые боли, продолжающееся слабоинтенсивное периодическое маточное кровотечение, слабость, головокружение, боли в молочных железах. При УЗИ визуализировалось образование в полости матки. По данным МРТ определялся

несостоятельный рубец на матке от кесарева сечения с наличием остаточной ткани хориона, распространением до серозного покрова матки, наличием по периферии артериовенозных сосудистых структур по типу зон неангиогенеза. По данным мультиспиральной КТ с ангиографией картина не позволяла исключить артериовенозную мальформацию в стенке матки, остаточную ткань хориона. При выполнении эмболизации на ангиограммах определялась артериовенозная мальформация в проекции матки; афферентные артерии – маточные и цервиковагинальные артерии с обеих сторон; эфферентные сосуды – вены параметрия, внутренние подвздошные вены и яичниковые вены с обеих сторон.

Исходя из клинической и визуальной картины пациентке выполнена операция эмболизации маточных артерий на первом этапе, вторым этапом проведена лапароскопия, клипирование маточных артерий, гистерэктомия с маточными трубами. В послеоперационном периоде регистрировали улучшение состояния пациентки со снижением уровня бета-хорионического гонадотропина человека. Пациентка выписана домой на 5-е сутки с полным отсутствием жалоб. Данное клиническое наблюдение демонстрирует важную роль МРТ и КТ в дифференциальной диагностике и оценке зоны и степени врастания ворсин хориона для определения возможности проведения органосохраняющего лечения либо необходимости выполнения радикальной

операции, если проведение метропластики невозможно.

**Заключение.** В случае выявления при УЗИ дополнительных образований в полости матки после прерывания беременности методом выбора и заключительной диагностики является МРТ, которое проводится с целью исключения наличия вросших ворсин хориона и для оценки степени их инвазии. МРТ также позволяет оценить состоятельность рубца от кесарева сечения и наличие зон неангиогенеза по периферии от зоны врастания. КТ – метод уточняющей диагностики, применяемый для исключения сосудистых мальформаций стенки матки.

**Ключевые слова:** хорион, *placenta increta*, несостоятельность рубца от кесарева сечения, артериовенозная мальформация

**Для цитирования:** Кулабухова П.В., Кондрашина О.С., Акинфиев Д.М., Быченко В.Г. Врастание ворсин хориона первого триместра в результате неразвивающейся беременности в рубце от кесарева сечения, ассоциированное с развитием артериовенозной мальформации: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):478–484. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-048.

Поступила 12.09.2023; доработана 26.12.2023; принята к публикации 30.12.2023



**Д**иагностика остаточной ткани и врастания ворсин хориона после выскабливания полости матки по причине неразвивающейся беременности, самопроизвольных прерываний беременности, медицинских аборт – малоизученная проблема. Особенно сложна дифференциальная диагностика данной патологии с хроническим эндометритом, полипами эндометрия, артериовенозными мальформациями стенки матки. Сегодня методом первичной диагностики беременности и остатков хориона в рубце признано ультразвуковое исследование (УЗИ) [1]. Однако отсутствие специфической ультразвуковой картины делает магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную (КТ) томографию методами выбора и окончательной диагностики, предоперационной подготовки пациенток. Вращание ворсин хориона относится к наиболее частым неопухолевым гестационным заболеваниям матери [1]. В случае несвоевременной диагностики оно может привести к прогрессированию и развитию объемных образований полости матки, таких как хорионэпителиома, хорионкарцинома, становящихся частой причиной материнской заболеваемости, смертности.

Стоит отметить, что наиболее часто вращание ворсин хориона по типу *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta* происходит в случае беременности в рубце от кесарева сечения при его несостоятельности. Согласно определению И.В. Бариновой, морфологическим субстратом в данном случае можно назвать изменение содержания и соотношения таких компонентов стенки матки, встречающихся в норме, как слизистая оболочка, гладкомышечная ткань и сосуды, а также отсутствие или истончение децидуальной ткани и миометрия, рубцовые изменения стенки матки [2].

Помимо УЗИ для установки точного диагноза и планирования дальнейшей лечебной тактики (гистероскопия с выскабливанием полости матки, метропластика с иссечением несостоятельного рубца с вросшим хорионом, гистерэктомия) необходимо выполнение МРТ – с целью топографической оценки зоны врастания, а также дифференциальной диагностики различных степеней врастания плаценты. В случае глубоких вариантов врастания хориона (*placenta increta*, *placenta percreta*) характерно появление в миометрии и несостоятельном рубце, а также в параметрии патологически измененных сосудов, с утолщенными стенками, с формированием массивных зон неангиогенеза по типу гипointенсивной ретроплацентарной сосудистой тени, анастомозов, артериовенозных шунтов, интерпретируемых как сосудистые мальформации стенки

**Кулабухова Полина Владимировна** – врач-рентгенолог, мл. науч. сотр., специалист магнитно-резонансной томографии отделения лучевой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-3669> ✉ 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация. E-mail: kulpol@yandex.ru

**Кондрашина Ольга Сергеевна** – врач-рентгенолог, специалист компьютерной томографии отделения лучевой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-5173>. E-mail: oskondrashina@gmail.com

**Акинфиев Дмитрий Михайлович** – врач рентгеноэндоскулярный хирург отделения лучевой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-6757>. E-mail: akinfiev\_dmitrii@list.ru

**Быченко Владимир Геннадьевич** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>. E-mail: v\_bychenko@oparina4.ru

матки, возникающих в результате патологической плацентации [2].

Мультиспиральная КТ с контрастированием и выполнением ангиографии позволяет выявить наличие артериовенозных сосудистых шунтов, оценить протяженность и локализацию участка сосудистой мальформации для планирования лечебной тактики и определения необходимости привлечения сосудистых и эндоваскулярных хирургов [3, 4]. Выполнение эмболизации маточных артерий – неотъемлемая часть предоперационной подготовки пациенток с целью уменьшения степени кровотечения [5].

### Клиническое наблюдение

Пациентка 39 лет. Из анамнеза известно, что всего у пациентки было 5 беременностей, из которых 3 беременности закончились рождением живых доношенных детей путем кесарева сечения, одна беременность была неразвивающаяся с последующим выскабливанием полости матки. В марте 2021 года наступила 5-я беременность и произошел полный самостоятельный выкидыш на сроке 4–5 недель. При поступлении в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в апреле 2021 г. предьявляла жалобы на тазовые боли, продолжающееся слабоинтенсивное периодическое маточное кровотечение, слабость, головокружение, боли в молочных железах. На УЗИ, выполненном по месту жительства, визуализировалось образование в полости матки с развитым периферическим сосудистым кровотоком в режиме ультразвуковой доплерографии и наличием при цветовом доплеровском картировании множественных зон васкуляризации на периферии и в центре образования. В общем и биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлялось. Специфические онкомаркеры – альфа-фетопrotein, раково-эмбриональный антиген, СА125, СА19-9, антиген HE-4 – в норме. Определялось увеличение бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) до 344,6 мМЕд/мл (при норме < 10).

Пациентке выполнено МРТ-исследование на МР-томографе Siemens MAGNETOM Verio с индукцией магнитного поля 3Т, с использованием стандартных катушек, в режимах T1-взвешенного изображения (ВИ), T2-ВИ, T2-FS, FIESTA, DWI с получением изображений в сагиттальной, корональной и аксиальной плоскостях, динамическое внутривенное контрастирование (гадопентетовая кислота 0,2 мл/кг массы тела). Матка увеличена в размерах, с признаками снижения зональной дифференциации стенок, усиленным сосудистым компонентом, полость матки расширена с наличием примеси геморрагического содержимого, неравномерным утолщением эндометрия и пристеночными компонентами слизистой. В нижнем маточном сегменте

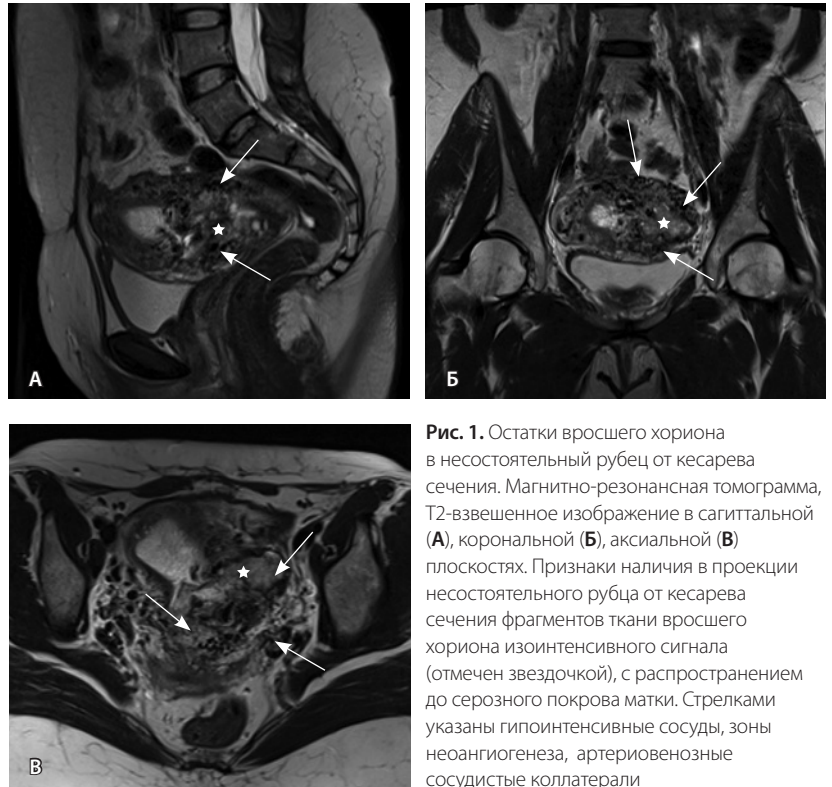
<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация

определяется несостоятельный рубец от кесарева сечения, с наличием участка резко истонченной пролабирующей стенки матки слева и наличием дополнительного образования неоднородного сигнала, суммарно до 4,0 × 2,3 × 3,2 см, представленного фрагментами мягкотканого хориона (изоинтенсивного на T2-ВИ), достигающего серозного покрова матки, и патологического сосудистого компонента в виде расширенных полнокровных сосудов, зон неангиогенеза (рис. 1). На DWI признаков ограничения диффузии не определялось.

По наружной поверхности нижнего маточного сегмента и в параметрии определяется наличие полнокровной сосудистой сети с артериовенозными анастомозами. При контрастировании визуализируются фрагментарные участки гипervasкулярного накопления контраста вышеописанным образованием в рубцовой нише, а также определяется наличие артериовенозной сосудистой мальформации (рис. 2).

Для детализации сосудистого компонента артериовенозной мальформации, в том числе с целью планирования дальнейшей лечебной тактики, пациентке выполнено КТ-исследование (рис. 3). Обнаружено: тело матки увеличено, определяется образование в полости матки неясного генеза. В стенках матки сосудистая артериальная сеть с ранним сбросом контрастного вещества во внутреннюю подвздошную вену с двух сторон (диаметром 0,7 см справа, 0,8 см – слева), правую яичниковую вену (диаметром до 1,2 см), левую яичниковую вену (диаметром до 0,6 см).

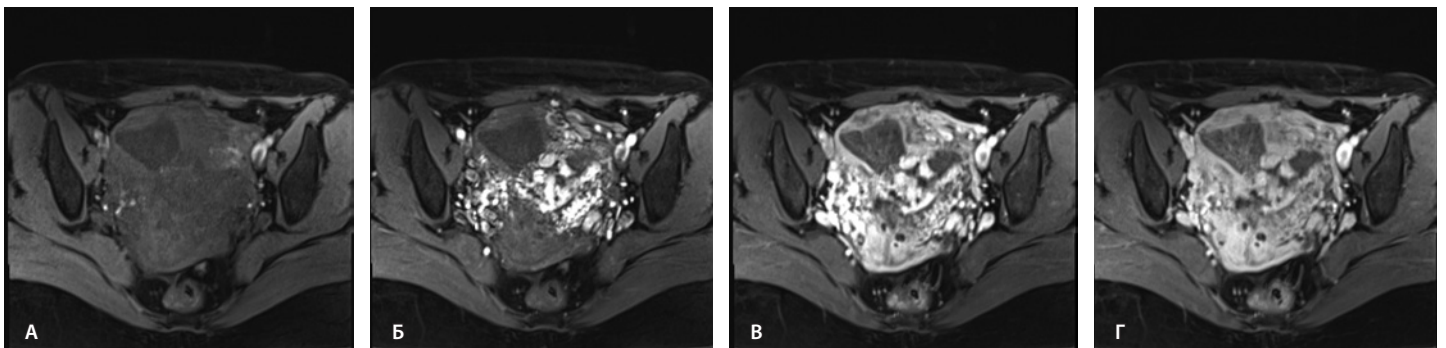
Исходя из клинической и визуальной картины, пациентке выполнено оперативное лечение. Первым этапом проведена эмболизация маточных артерий. Под местной анестезией раствором ропивакаина пунктирована правая лучевая артерия. Установлен интродьюсер 5F. Катетером НН последовательно катетеризированы левая и правая внутренние подвздошные артерии, выполнена ангиография. На ангиограммах: артериовенозная мальформация в проекции матки; афферентные



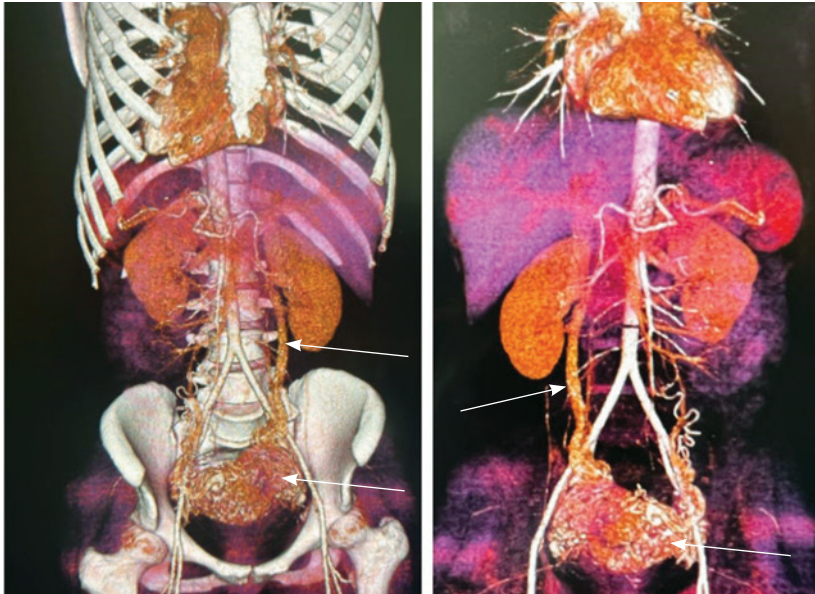
**Рис. 1.** Остатки вросшего хориона в несостоятельный рубец от кесарева сечения. Магнитно-резонансная томограмма, T2-взвешенное изображение в сагиттальной (А), коронарной (Б), аксиальной (В) плоскостях. Признаки наличия в проекции несостоятельного рубца от кесарева сечения фрагментов ткани вросшего хориона изоинтенсивного сигнала (отмечен звездочкой), с распространением до серозного покрова матки. Стрелками указаны гипоинтенсивные сосуды, зоны неангиогенеза, артериовенозные сосудистые коллатерали

артерии – маточные и цервикагинальные – с обеих сторон, две ветви 1 мм в диаметре от левой внутренней подвздошной артерии; эфферентные сосуды – вены параметрии, внутренние подвздошные вены и яичниковые вены с обеих сторон (рис. 4).

Выполнена эмболизация маточных и цервикагинальных артерий с обеих сторон материалом PVA (1000 мкм) и эмболами из гемостатической губки. На контрольных ангиограммах патологическое сосудистое сплетение не контрастируется, артериовенозный сброс устранен (рис. 5). Катетеры и интродьюсер удалены, выполнен



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томограмма, динамическое контрастное усиление в режиме T1-взвешенного изображения FS. До контраста (А), в раннюю артериальную фазу (Б), паренхиматозную фазу (В), выделительную фазу (Г) определяются многочисленные патологические сосуды, зоны неангиогенеза, сосудистые шунты как в стенке матки, так и в параметрии по типу артериовенозной мальформации



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма органов таза с контрастированием. Тело матки увеличено, в стенках матки сосудистая артериальная сеть (стрелки) с ранним сбросом контрастного вещества во внутреннюю подвздошную вену с двух сторон, правую и левую яичниковые вены (стрелка)

компрессионный гемостаз, наложена асептическая давящая повязка. Контрастный препарат йодиксанол (320 мг йода/мл) – 300 мл. Эффективная доза – 1,8 мЗв.

Вторым этапом пациентке выполнена лапароскопия: тело матки увеличено до 14 недель беременности, в проекции рубца на матке от кесарева сечения определяется образование до 7 см, расположенное над мочевым пузырем, с переходом в левый параметрий, мягкой консистенции и легко кровоточащее. Определялась массивная сосудистая сеть в стенке матки и параметрии. Учитывая риск кровопотери, принято решение о невозможности

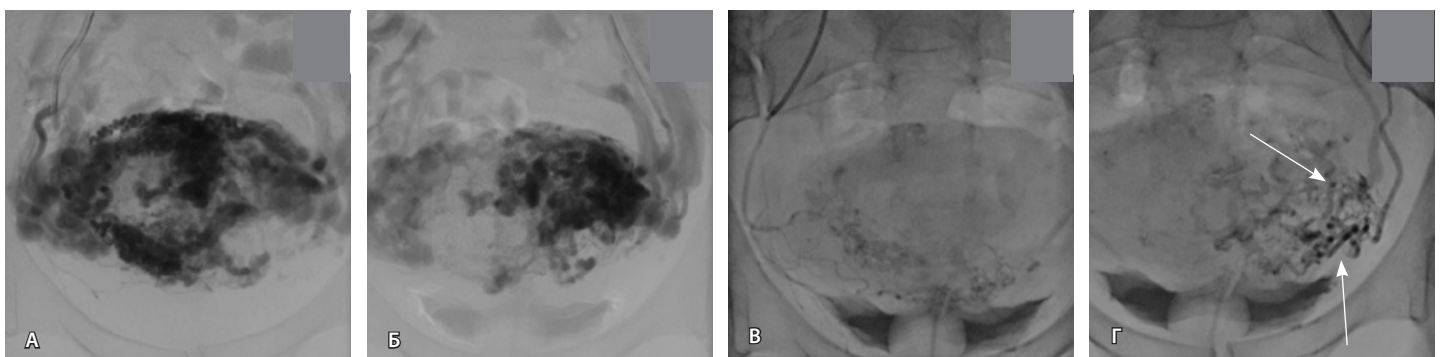
проведения органосохраняющей операции. Пациентке произведено клипирование маточных артерий, гистерэктомия с маточными трубами.

По данным гистологического исследования определялось врастание ворсин хориона первого триместра гестации в миометрий на всю глубину стенки матки до серозного покрова без прорастания последнего (*placenta increta*) (рис. 6).

В послеоперационном периоде наблюдали улучшение состояния пациентки со снижением уровня бета-ХГЧ до 30 МЕ/л. Пациентка была выписана домой на 5-е сутки с полным отсутствием жалоб.

### Обсуждение

Патология прикрепления ворсин хориона, включая врастание в рубец на матке от кесарева сечения и в миометрий, остается важной клинической проблемой и причиной повторных и нередко многократных оперативных вмешательств у женщин после прерывания и неразвивающейся беременности в анамнезе. Эта патология играет ведущую роль среди органосохраняющих операций у женщин репродуктивного возраста. В ряде случаев она приводит к развитию артериовенозных мальформаций стенки матки и полости таза. Сложность диагностики данной патологии обусловлена тем, что артериовенозные мальформации матки могут иметь как врожденный, так и приобретенный характер [5]. Врожденная, или первичная, форма встречается редко, будучи результатом нарушения дифференцировки и формирования эмбриональных сосудов вследствие неблагоприятных тератогенных воздействий на мать в период формирования тканей плода [6]. Гистологически это подтверждается отсутствием типичных слоев сосудистой стенки с преобладанием глиальных и коллагеновых

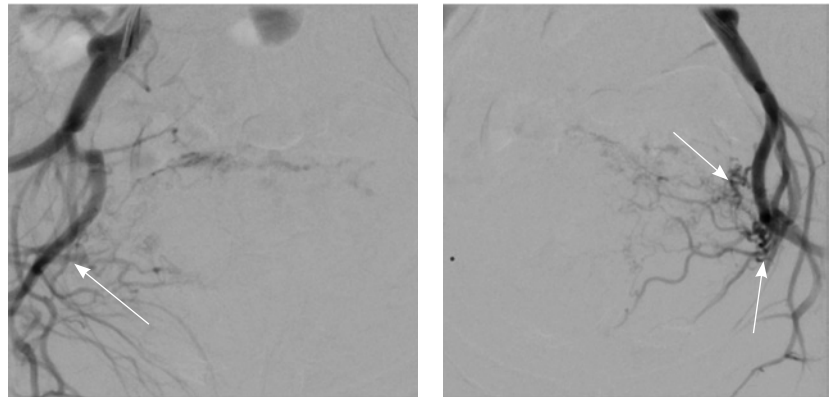


**Рис. 4.** Данные рентгеноконтрастной ангиографии. **А, Б** – ангиограммы бассейнов правой и левой маточных артерий. Зоны патологической васкуляризации в проекции тела матки: массивная сеть измененных артерий и вен, ранний артериовенозный сброс в вены параметрия, внутренние подвздошные вены и яичниковые вены с обеих сторон. **В, Г** – ангиограммы бассейнов правой и левой цервиковагинальных артерий. Контрастирование зоны патологической васкуляризации в проекции шейки и нижнего отдела тела матки, ранний артериовенозный сброс преимущественно слева и в левую внутреннюю подвздошную вену (стрелки)

волокон [7]. Приобретенные, или вторичные, артериовенозные мальформации матки диагностируются чаще и представляют собой артериовенозные шунты между ветвями маточной артерии и венами стенки матки и параметрия [8]. Генез данных изменений изучен недостаточно, однако существует мнение, что эта патология возникает в результате многократного повреждения эндометрия и миометрия при оперативных вмешательствах на матке, кесаревом сечении, выскабливании полости матки, при хроническом эндометрите [9]. В данных случаях возможно внедрение ворсин хориона в патологически измененный рубец или миометрий с последующим формированием артериовенозной мальформации матки, вторичной по отношению к беременности. Наиболее вероятно, это связано с эрозивной трофобластической тканью ввиду эндovasкулярной инвазии трофобласта, обеспечивающей кровоснабжение в пределах дефектной фиброзной ткани в месте рубца от кесарева сечения.

Приобретенные артериовенозные мальформации в основном носят симптоматический характер и обычно возникают у повторнородящих женщин детородного возраста. Маловероятно обнаружение приобретенной артериовенозной мальформации у нерожавших женщин без гинекологического вмешательства в анамнезе [10, 11]. Для данной клинической ситуации характерно формирование анастомозов, артериовенозных шунтов в полости таза, что значительно усложняет ход оперативного вмешательства и сопряжено с привлечением сосудистых хирургов, использованием эндovasкулярных технологий [12].

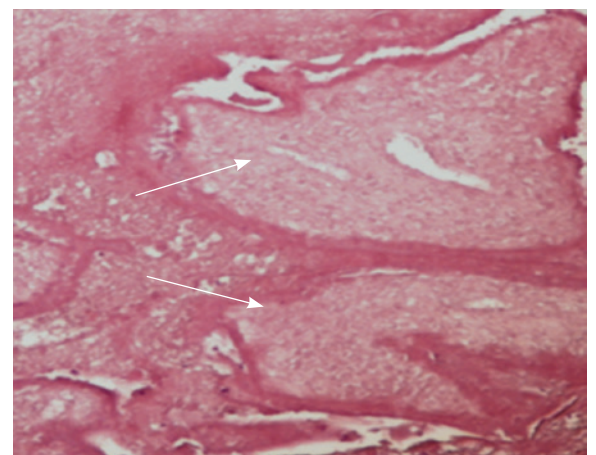
Таким образом, артериовенозные мальформации стенки матки остаются серьезной клинической проблемой, так как приводят к массивным интраоперационным кровопотерям вплоть до летального исхода [13]. Если у пациентки с кровотечением обнаружена артериовенозная мальформация стенки матки, самое важное при выборе лечебной тактики – решить вопрос, имеется ли в зоне патологических изменений ткань хориона. Ее наличие существенно меняет стратегию ведения пациентки, так как может потребоваться не только привлечение смежных специалистов и кровосберегающих технологий, но и проведение цитостатической терапии [14]. При обнаружении остатков хориона необходимо также иметь четкое представление о степени и глубине его распространения в стенку матки и рубец от кесарева сечения, поскольку при глубокой инвазии хориона до серозного покрова матки и за его пределы, аналогично глубоким вариантам вставания плаценты по типу *placenta increta* и *placenta percreta*, пациенткам обычно выполняется



**Рис. 5.** Контрольные снимки после эмболизации маточных и цервиковагинальных артерий. Ангиограммы бассейнов правой и левой внутренних подвздошных артерий. Правая маточная и цервиковагинальная артерии, а также патологическое сосудистое сплетение в их бассейне не контрастируются, ранний артериовенозный сброс устранен. Незначительное контрастирование сегмента патологической сети по единичной мелкой ветви внутренней подвздошной артерии справа, по двум мелким ветвям внутренней подвздошной артерии слева (указано стрелками)

гистерэктомия ввиду риска массивного кровотечения и сложности полного удаления остаточной ткани хориона. В случае ее оставления в стенке матки пациентка попадает в группу риска развития трофобластических заболеваний, наиболее опасное из которых – хорионкарцинома, обладающая высокой степенью злокачественности [15].

Наш клинический пример подчеркивает важную роль МРТ и КТ в дифференциальной диагностике и оценке зоны вставания ворсин хориона, определении степени вставания, выявлении особенностей кровоснабжения патологической зоны и демонстрирует возможности каждого из методов.



**Рис. 6.** Микропрепарат. Ворсины хориона первого триместра с дистрофическими изменениями (отмечены стрелкой), замурованные в фибриновые массы в толще миометрия. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$



## Заключение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует, что в случае наличия в анамнезе пациентки прерывания беременности малого срока, клинических симптомов в виде продолжающегося аномального маточного кровотечения, выявления при УЗИ дополнительных образований в полости матки и рубцовой нише методом диагностического выбора является МРТ. С помощью МРТ можно определить наличие/отсутствие вросшего хориона и степень его инвазии. МРТ также позволяет оценить состоятельность рубца от кесарева сечения,

выявить ограничение зон неоангиогенеза по периферии от зоны вставания. КТ представляет собой метод уточняющей диагностики, имеющий целью топографическую визуализацию сосудистых мальформаций стенки матки с дальнейшим планированием акушерами-гинекологами возможности проведения органосохраняющего лечения либо принятием решения о необходимости выполнения гистерэктомии. На данном клиническом примере показаны возможности всех методов лучевой диагностики: КТ, МРТ, рентгеноконтрастной ангиографии. ©

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

П.В. Кулабухова – проведение МРТ-исследования, написание протокола и заключения, концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; О.С. Кондрашина – проведение КТ-исследования, написание протокола и заключения, концепция и дизайн статьи, написание текста; Д.М. Акинфиев – проведение эмболизации маточных артерий, анализ полученных данных, написание текста; В.Г. Быченко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):731.e1–731.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.024.
- Барина ИВ, Кондриков НИ, Волощук ИН, Чечнева МА, Шукина НА, Петрухин ВА. Особенности патогенеза вставания плаценты в рубец после кесарева сечения. *Архив патологии.* 2018;80(2):18–23. doi: 10.17116/patol201880218-23. [Barinova IV, Kondrikov NI, Voloshchuk IN, Chechneva MA, Shchukina NA, Petrukhin VA. [Features of the pathogenesis of the placenta growing in the scar after cesarean section]. *Arkhiv Patologii [Archive of Pathology]*. 2018;80(2):18–23. Russian. doi: 10.17116/patol201880218-23.]
- Shafqat G, Khan A, Basharat S. Uterine arteriovenous malformation complicating a scar ectopic pregnancy. *Radiol Case Rep.* 2022;17(5):1670–1673. doi: 10.1016/j.radcr.2022.02.063.
- Umezumi T, Iwase A, Ota T, Suzuki K, Nakagawa A, Nakahara T, Takikawa S, Kobayashi H, Manabe S, Suzuki K, Goto M, Kikkawa F. Three-dimensional CT angiography is useful for diagnosis of post-abortion uterine hemorrhage: 3 case reports and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(2):246–251. doi: 10.1016/j.jmig.2009.11.012.
- Beller U, Rosen RJ, Beckman EM, Markoff G, Berenstein A. Congenital arteriovenous malformation of the female pelvis: a gynecologic perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(5):1153–1160. doi: 10.1016/0002-9378(88)90435-8.
- Kasznicza J, Nisar N. Congenital vascular malformation of the uterus in a stillborn: a case report. *Hum Pathol.* 1995;26(2):240–241. doi: 10.1016/0046-8177(95)90043-8.
- Vijayakumar A, Srinivas A, Chandrashekar BM, Vijayakumar A. Uterine vascular lesions. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(2):69–79.
- O'Brien P, Neyastani A, Buckley AR, Chang SD, Legiehn GM. Uterine arteriovenous malformations: from diagnosis to treatment. *J Ultrasound Med.* 2006;25(11):1387–1392. doi: 10.7863/jum.2006.25.11.1387.
- Elia G, Counsell C, Singer SJ. Uterine artery malformation as a hidden cause of severe uterine bleeding. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46(4):398–400.
- Ishihara T, Kanasaki H, Oride A, Hara T, Kyo S. Differential diagnosis and management of placental polyp and uterine arteriovenous malformation: Case reports and review of the literature. *Womens Health (Lond).* 2016;12(6):538–543. doi: 10.1177/1745505717692590.
- Jauniaux E, Ayres-de-Campos D; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):261–264. doi: 10.1002/ijgo.12406.
- Виницкий АА, Шмаков РГ, Чупрынин ВД. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с вставанием плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2017;(7):68–74. doi: 10.18565/aig.2017.7.68-74. [Vinitsky AA, Shmakov RG, Chuprynin VD. [Comparative evaluation of the efficiency of surgical hemostatic techniques during organ-sparing delivery in patients with placenta increta]. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2017;(7):68–74. Russian. doi: 10.18565/aig.2017.7.68-74.]
- Hoffman MK, Meilstrup JW, Shackelford DP, Kaminski PF. Arteriovenous malformations of the uterus: an uncommon cause of vaginal bleeding. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(12):736–740. doi: 10.1097/00006254-199712000-00004.
- Kochhar PK, Sarangal M, Gupta U. Conservative management of cesarean scar pregnancy with uterine arteriovenous malformation: a case report. *J Reprod Med.* 2013;58(1–2):81–84.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531–539. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.073.



# Ingrown chorionic villi of the first trimester as a result of a non-developing pregnancy in the post-cesarean scar, associated with the development of arteriovenous malformation: a clinical case

P.V. Kulabukhova<sup>1</sup> • O.S. Kondrashina<sup>1</sup> • D.M. Akinfiev<sup>1</sup> • V.G. Bychenko<sup>1</sup>

**Background:** Identification of residual chorionic tissue and ingrowing chorionic villi after uterine cavity curettage due to non-developing pregnancy, spontaneous abortions, and medical abortions has been a poorly studied problem. The most challenging is the differential diagnosis of this condition when the chorion grows into the scar from a caesarean section and is associated with arteriovenous malformations of the uterine wall. Nowadays, ultrasound has been recognized as the primary diagnostic method; however, the absence of specific echo-signs makes magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) the methods of choice and final diagnosis.

**Clinical case:** This was a 39-year-old patient with a history of 3 caesarean sections and non-developing pregnancy and complete spontaneous miscarriage at 4 to 5 weeks of gestation in March 2021. Her final diagnosis was “growing of the chorionic villi of the first trimester of gestation into the myometrium to the entire depth of the uterine wall and up to the serous membrane without germination of the latter (*placenta increta*). At admission to the clinic in April 2021, she complained of pelvic pain, ongoing low intensity intermittent uterine bleeding, weakness, dizziness, and breast pain. The ultrasound revealed a mass in the uterine cavity. The MRI showed an incompetent post-cesarean uterine scar and residual chorionic tissue spreading to the uterine serosa, with peripheral arteriovenous structures of a neoangiogenic type. Multiaxial CT with angiography could not exclude an arteriovenous malformation within the uterine wall and residual chorionic tissue. During embolization, the angiograms showed the arteriovenous malformation in the projection of the uterus, with afferent vessels as bilateral uterine and cervicovaginal arteries and efferent vessels as bilateral parametric veins, internal iliac and ovarian veins.

Based on the clinical and imaging pictures, embolization of the uterine arteries was performed as a first step and laparoscopic clipping of the uterine arteries and hysterectomy with fallopian tubes as a second step. Postoperatively the patient improved and beta-chorionic gonadotropin levels decreased. She was discharged home on the 5<sup>th</sup> day with no complaints. The clinical case demonstrates the important role of MRI and CT in the differential diagnosis and assessment of the zone and degree of chorionic villi ingrowth, aimed at determination of the possibility of organ-preserving treatment, or the need to perform a radical surgery should metroplasty be impossible.

**Conclusion:** If an additional intrauterine mass is visualized by ultrasound examination after pregnancy termination, the method of choice and final diagnosis is MRI, which is performed to exclude the ingrown chorionic villi and to assess the degree of their invasion. MRI also allows for assessment of the viability of the post-cesarean scar and the presence of neoangiogenesis areas at the periphery of the ingrowth zone. CT is a method of clarifying diagnostics used to exclude vascular malformations of the uterine wall.

**Key words:** chorion, *placenta increta*, post-cesarean scar incompetency, arteriovenous malformation

**For citation:** Kulabukhova PV, Kondrashina OS, Akinfiev DM, Bychenko VG. Ingrown chorionic villi of the first trimester as a result of a non-developing pregnancy in the post-cesarean scar, associated with the development of arteriovenous malformation: a clinical case. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(8):478–484. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-048.

Received 12 September 2023; revised 26 December 2023; accepted 30 December 2023

**Polina V. Kulabukhova** – Radiologist, Junior Research Fellow, Specialist of Magnetic Resonance Imaging, Department of Diagnostic Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-3669>  
✉ Ul. Akademika Oparina 4, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: kulpola@mail.ru

**Olga S. Kondrashina** – Radiologist, Specialist of Computed Tomography, Department of Diagnostic Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-5173>. E-mail: oskondrashina@gmail.com

**Dmitry M. Akinfiev** – X-ray endovascular Surgeon, Department of Diagnostic Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4662-6757>. E-mail: akinfiev\_dmitrii@list.ru

**Vladimir G. Bychenko** – MD, PhD, Radiologist, Head of Department of Diagnostic Radiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>. E-mail: v\_bychenko@oparina4.ru

## Additional information

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form and photos in the Almanac of Clinical Medicine journal.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contribution

P.V. Kulabukhova, magnetic resonance imaging studies, protocol and conclusion, the paper concept and design, data collection, management and analysis, text writing; O.S. Kondrashina, computed tomography studies, protocol and conclusion, the paper concept and design, text writing; D.M. Akinfiev, embolization of the uterine arteries, data analysis, text writing; V.G. Bychenko, the paper concept and design, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; ul. Akademika Oparina 4, Moscow, 117997, Russian Federation



## Erratum

doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-044

# Исправление опечатки в статье «Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями»

Андреева ОВ, Семенов НН, Щекочихин ДЮ, Новикова АИ, Потемкина НА, Озова МА, Кули-Заде ЗА, Левина ВД, Шмелева АА, Полтавская МГ. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями. Альманах клинической медицины. 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022. Опубликовано онлайн 13.07.2022

На странице 106 в таблице 2 вместо  
«Сдвиг фаз, м/с»

следует читать:  
«Сдвиг фаз, мс»

Исправление этой ошибки не повлияло на выводы, сделанные в статье. HTML- и PDF-версии обновлены. Редакция извиняется за причиненные неудобства.

## Erratum

doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-044

# Correction to “Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies”

Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DYU, Novikova AI, Potemkina NA, Ozova MA, Kuli-Zade ZA, Levina VD, Shmeleva AA, Poltavskaya MG. Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022. Published online 13 July 2022

Table 2, instead of  
“Phase shift, m/s”

should read  
“Phase shift, ms”

This error does not affect the conclusions of the article. Both the HTML and PDF versions have been updated. *Almanac of Clinical Medicine* journal apologizes for the error.





Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
доступен на сайте:

# almclinmed.ru

## Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

## Возможности для авторов:

- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать этапы рассмотрения статьи в личном кабинете
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них

