

ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
ТОМ 6, № 3, 2024

2024
VOLUME 6
N 3

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2024, Volume 6, N 3

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **Р.М. Агаев** (Азербайджан)

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

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологдина** (СПб)

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

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

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

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

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

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

К.м.н. **Ю.В. Егай** (СПб)

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

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

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

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

R.M. Aghayev, Prof., MD, PhD (Azerbaijan)

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

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

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

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

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

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

Yu.V. Egai PhD (St. Petersburg)

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

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

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University Therapeutic Journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**
ISSN 2713-1912 eISSN 2713-1920

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Издатели, учредители:

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

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

Проект-макет: Титова Л.А.

Layout project: Titova L.A.

*Электронная версия / Electronic version:
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>; <http://elibrary.ru>*

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Titova L.A. (Commissioning Editor)

Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Тел./факс: (812) 295-31-55.

Статьи просьба направлять по адресу:

tervestnik@mail.ru

<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100,

Russian Federation.

Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

Please send articles to:

tervestnik@mail.ru

<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 23.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 23.

Circulation 100. Distributed for free. The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 65.

Дата выхода 11.09.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation. Order 65. Release date 11.09.2024.

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

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (СПб)
Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
(Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
К.м.н. **К.Н. Наджафова** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.Ф. Осиенко** (Новосибирск)
Д.м.н., профессор **О.А. Осипова** (Белгород)
Д.м.н., профессор **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
Д.м.н., профессор **М.О. Ревнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.Р. Садыков** (Узбекистан)
Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.И. Стриюк** (Москва)
Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.С. Эйберман** (Саратов)
Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
PhD **M. Arumugam** (Дания)
PhD **M. Baldassare** (Италия)
Prof. **Khin Maung Win** (Мьянма)
Prof., MD, PhD **T. Karakan** (Турция)
Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
К.м.н., доцент **А.С. Галенко** (СПб)
К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
К.м.н., доцент **Д.Д. Зотов** (СПб)
К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
K.N. Nadzhafova PhD (St. Petersburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Ya.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.R. Sadykov, Prof., MD, PhD (Uzbekistan)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Yu.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
Khin Maung Win Prof. (Myanmar)
T. Karakan Prof., MD, PhD (Turkey)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zотов, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

<i>И.А. Лисица, А.Н. Завьялова, П.Д. Игнатова, Т.Ю. Макарова</i>	
Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы.....	5
<i>С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, Т.А. Камилова, А.С. Голота, С.В. Макаренко, Е.В. Усикова</i>	
Реабилитация онкологических пациентов.....	19
<i>А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, М.М. Осадчук</i>	
Вакцинация в историческом аспекте.....	36
<i>Н.А. Кунецкая</i>	
Роль мочевой кислоты в норме и при патологии.....	44

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Ш. Улла, З. Улла, Э. Ахад, А. Басит, У. Ислам, М. Ильяс, У. Саид, И.Х. Рахман, М. Нури, М. Икбал, Х. Хан</i>	
Нутритивный статус школьников сельской местности Чарсадда, Пакистан	55
<i>М.В. Никифоров, С.С. Алексанин, А.А. Королев, Г.А. Суслова</i>	
Роль нутритивно-метаболической терапии в медицинской реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания	62
<i>М.Ю. Перфильева, Я.А. Соцкая</i>	
Иммунологический статус пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр	73
<i>О.Э. Султанова, Т.В. Чивиргина, Е.Н. Чернышева, Б.Ю. Кузьмичев, Л. Анас, И.М. Сарчимелиа</i>	
Взаимосвязь между липидным спектром и уровнем магния у пациентов с острым коронарным синдромом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.....	80
<i>Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова, А.А. Писаренко, С.В. Иванов, В.А. Добренко, Н.А. Иманвердиева</i>	
Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением: патогенетические особенности и подходы к коррекции.....	87

REVIEWS

<i>I.A. Lisitsa, A.N. Zavyalova, P.D. Ignatova, T.Yu. Makarova</i>	
Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review.....	5
<i>S.G. Shcherbak, D.A. Vologzhanin, T.A. Kamilova, A.S. Golota, S.V. Makarenko, E.V. Usikova</i>	
Rehabilitation of oncological patients.....	19
<i>A.M. Osadchuk, I.D. Loranskaya, M.M. Osadchuk</i>	
Vaccination in historical aspect	36
<i>N.A. Kunitskaya</i>	
The role of uric acid in norm and pathology	44

ORIGINAL PAPERS

<i>S. Ullah, Z. Ullah, E. Ahad, A. Basit, U. Islam, M. Ilyas, U. Saeed, I.K. Rahman, M. Noor, M. Iqbal, H. Khan</i>	
Nutrition status of school-going children in the rural area of Charsadda, Pakistan.....	55
<i>M.V. Nikiforov, S.S. Aleksanin, A.A. Korolev, G.A. Suslova</i>	
The role of nutritional and metabolic therapy in medical rehabilitation of patients with chronic disorders of consciousness	62
<i>M.Yu. Perfilyeva, Ya.A. Sotskaya</i>	
Immunological status in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of Epstein–Barr virus infection	73
<i>O.E. Sultanova, T.V. Chivirgina, E.N. Chernysheva, B.Yu. Kuzmichev, L. Anas, I.M. Sarchimelia</i>	
The relationship between the lipid spectrum and magnesium levels in patients with acute coronary syndrome and undifferentiated connective tissue dysplasia	80
<i>Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova, A.A. Pisarenko, S.V. Ivanov, V.A. Dobrenko, N.A. Imanverdieva</i>	
Arterial hypertension in obese patients: pathogenetic features and methods of correction	87

<i>A.E. Копылов</i>	<i>A.E. Kopylov</i>
Жизнестойкость пациентов с возрастным нарушением зрения и саркопеническим ожирением	Resilience of patients with age-related visual impairment and sarcopenic obesity
97	97
<i>И.И. Шантырь, М.В. Яковлева, М.А. Власенко, Н.В. Макарова, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова</i>	<i>I.I. Shantyr, M.V. Yakovleva, M.A. Vlasenko, N.V. Makarova, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova</i>
Обеспеченность эссенциальными биоэлементами организма взрослого населения г. Санкт-Петербурга	Provision of essential elements of the adult population of residents of St. Petersburg
105	105
<i>Л.В. Васильева, О.А. Осипова, Е.В. Гостева, Е.Ю. Суслова, Р.Н. Шепель, В.Н. Федорец, Г.О. Савельева</i>	<i>L.V. Vasilyeva, O.A. Osipova, E.V. Gosteva, E.Yu. Suslova, R.N. Shepel, V.N. Fedorets, G.O. Savelyeva</i>
Оценка биомаркеров системного воспаления у женщин пожилого возраста с остеоартритом коленного сустава	Assessment of biomarkers of systemic inflammation in elderly women with knee osteoarthritis
116	116
<i>А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая</i>	<i>A.V. Habarova, Ya.A. Sotskaya</i>
Состояние микробиоты толстой кишки у больных хроническим вирусным гепатитом В	The state of the colon microbiota in patients with chronic viral hepatitis B
125	125
<i>А.Е. Рыбина, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова, Н.А. Иманвердиева</i>	<i>A.E. Rybina, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova, N.A. Imanverdieva</i>
Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией	Sleep disorders in patients with arterial hypertension
133	133
<i>Е.В. Булычева</i>	<i>E.V. Bulycheva</i>
О перспективности использования методов персонифицированной медицины в анализе причин формирования функционального уровня центральной нервной системы детей и подростков школьного возраста.....	About the prospects of using personalized methods medicine in the analysis of the causes of the formation of the functional level the central nervous system of children and adolescents of school age
141	141
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>И.А. Горбачева, Ю.А. Сычева, Ю.В. Карпов, Е.М. Костина, В.Г. Огданская</i>	<i>I.A. Gorbacheva, Yu.A. Sycheva, Yu.V. Karpov, E.M. Kostina, V.G. Ogdanskaya</i>
Болезнь Уиппла. Клинический случай	Whipple's Disease. Clinical case
153	153
ПЕРСОНАЛИИ	
<i>Т.Ш. Моргозия, Н.Ю. Коханенко, Н.А. Сыроежин, В.Д. Калашникова, А.А. Кашинцев, Ю.В. Радионов</i>	<i>T.Sh. Morgoshiia, N.Yu. Kokhanenko, N.A. Syroezhin, V.D. Kalashnikova, A.A. Kashintsev, Yu.V. Radionov</i>
Вклад выдающегося польского хирурга и наставника, профессора Людвика Ридигера в становление европейской абдоминальной хирургии. К 150-летию со дня защиты докторской диссертации	The contribution of the outstanding polish surgeon and mentor professor Ludwik Riediger to the development of european abdominal surgery. To the 150 th anniversary of the defense of the doctoral dissertation
164	164
ИНФОРМАЦИЯ	
Правила для авторов.....	Rules for authors
178	178

DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001
УДК 579.8+616-009.17+616.31+616.231-089.85+351.755.253

МИКРОБИОМ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Иван Александрович Лисица, Анна Никитична Завьялова,
Полина Денисовна Игнатова, Татьяна Юрьевна Макарова

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

Контактная информация: Иван Александрович Лисица — ассистент кафедры общей медицинской практики.
E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660> SPIN: 4937-7071

Для цитирования: Лисица И.А., Завьялова А.Н., Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. Микробиом пациентов
в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник.
2024. Т. 6. № 3. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001>

Поступила: 18.03.2024

Одобрена: 28.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Изменение микробиома всех биотопов у пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) влияет на сроки пребывания в отделении и исход. В настоящем обзоре рассмотрены взаимосвязи микробиома (16SrRNA) ротовой полости и трахеостомы с тяжестью состояния пациентов ОРИТ. Показаны изменения микробиоты ротовой полости у пациентов ОРИТ с отсутствием перорального питания при соблюдении мероприятий по уходу за полостью рта. Рассмотрена роль эзофагеальной дисфагии в усугублении дисбиоза. Определена прямая связь повышения летальности при наличии в ротовой полости *Acinetobacter*. Для пациентов ОРИТ, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких, описано время количественного и качественного изменения микробного разнообразия, которое характеризуется снижением α-разнообразия микробиома дыхательных путей, отсутствием биоразнообразия у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), вызванной *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*. Выявлен низкий уровень доказательности использования методики антимикробной деэскалации. Установлена положительная связь применения синбиотиков в модуляции микробиоты, профилактике ВАП и энтеритов у пациентов с сепсисом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом, 16SrRNA, ОРИТ, ротовая полость, трахеостома, летальность

MICROBIOME OF PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. LITERATURE REVIEW

© Ivan A. Lisitsa, Anna N. Zavyalova, Polina D. Ignatova, Tatyana Yu. Makarova

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

Contact information: Ivan A. Lisitsa — Assistant of the Department of General Medical Practice.
E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660> SPIN: 4937-7071

For citation: Lisitsa IA, Zavyalova AN, Ignatova PD, Makarova TYu. Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):5–18. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001>

Received: 18.03.2024

Revised: 28.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Alterations in the microbiome of all biotopes in the Intensive Care Unit (ICU) patient affect length of stay and outcome. This review examined the relationship of the oral and tracheostomy microbiome (16SrRNA) with ICU patient severity. The change in oral microbiota in the absence of oral nutrition in ICU patients despite nursing interventions is shown. The role of esophageal dysphagia in aggravation of dysbiosis is considered. A direct association of increased mortality with the presence of *Acinetobacter* oralis was determined. The time of quantitative and qualitative changes in microbial diversity in ICU patients, especially against the background of prolonged artificial ventilation, accompanied by a decrease in α -diversity of respiratory tract microbiome, lack of biodiversity in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* are described. A low level of evidence for the use of antimicrobial de-escalation technique was identified. A positive association of symbiotic use in the modulation of microbiota, prevention of VAP and enteritis in patients with sepsis has been established.

KEYWORDS: microbiome, 16SrRNA, ICU, oral cavity, tracheostomy, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальная микробиота играет решающую роль в функционировании местного и системного иммунитета. В нижних дыхательных путях отмечается низкая бактериальная плотность, составляющая до 10^5 колонии-образующих единиц (КОЕ) [42]. У здоровых людей при бактериологическом и молекулярных исследованиях выявляются *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Haemophilus*, составляющие, таким образом, нормальный микробиом нижних дыхательных путей [25]. Сдвиги в этих микробных сообществах связаны с ухудшением клинических исходов при развитии критического состояния у пациентов. Несмотря на проводимые санитарно-эпидемиологические мероприятия и противоэпидемический контроль, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) устанавливается «собственный» микробный фон, который влияет на микробиом пациента [8, 13, 43]. Большая часть рекомендаций и протоколов терапии реанимационных пациентов содержит указания по профилактическому назначению антибактериальных препаратов [11, 22, 31, 43, 48, 56, 57], что влияет на микробиом пациента в критическом состоянии и дальнейшие перспективы терапевтического исхода. Тем не менее в настоящее время ведутся дискуссии об оптимизации назначения antimикробных препаратов и их комбинаций для минимизации риска развития осложнений, в том числе связанных с антибактериальной резистентностью [16, 23, 33, 54].

В ОРИТ поступают пациенты с широким диапазоном нозологических форм, обуслов- ливающих развитие критических состояний.

Пути госпитализации в отделения интенсивной терапии различны. При условии кратковременного пребывания пациента в ОРИТ изменения микрофлоры больного, как правило, не происходит, либо оно незначимо [25–27]. Пациенты, длительно находящиеся в ОРИТ, терапия заболеваний которых определяет необходимость проведения инвазивных процедур (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), искусственное питание, контроль дигуреза и мочеотведения), представляют наибольший интерес при исследовании изменения микробиома [7, 18, 26, 32, 34, 52].

При отсутствии эффективного самостоятельного дыхания, развитии декомпенсированной дыхательной недостаточности или необходимости обеспечения проходимости дыхательных путей при различных патологических состояниях пациент нуждается в проведении инвазивной ИВЛ. Длительная респираторная поддержка предполагает наложение трахеостомы (переход от эндотрахеальной интубационной трубки к трахеостомической канюле) с целью профилактики постинтубационных стенозов гортани [5, 9, 44, 51, 58]. Помимо этого, доказана эффективность ранней трахеостомии по сравнению с отсроченным наложением трахеостомы для профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), а также ранней реабилитации реанимационных пациентов [14, 17, 19]. При проведении инвазивной вентиляции легких поток воздуха, минуя верхние дыхательные пути, попадает непосредственно в трахею. При этом исключается барьерно-защитная роль эпителия верхних дыхательных путей, лимфоидного кольца. В условиях иммунного

стресса как одной из причин госпитализации в ОРИТ колонии микроорганизмов респираторного тракта могут играть немаловажную роль в течении заболевания и определять прогноз заболевания и жизни пациента [25, 34, 49].

Ротовая полость находится на пересечении дыхательных и пищеварительных путей, что может влиять на заселение патогенной микрофлорой обоих. Независимо от качества ухода за полостью рта при развитии критического состояния кормление пациента через рот часто становится невозможным. В результате нарушения очищающего действия разнообразной смешанной пищи происходит изменение микрофлоры ротовой полости [1, 4, 18]. В случае длительного зондового питания может развиться эзофагеальная дисфагия, которая способствует забросу желудочного содержимого в дыхательные пути, чем еще глубже изменяет микробиом [1].

Длительное статическое положение тяжелобольного пациента приводит к развитию застойных явлений как в мягких тканях тела, так и в легких, с формированием трофических и гнойно-некротических осложнений (пролежней), застойной пневмонии [29]. Длительная и массивная парентеральная антибактериальная терапия может усугубить изменения микробиома пациента, так как противомикробные препараты считаются глубокими модуляторами микробиоты, при этом глубина воздействия зависит от их характеристики, дозировки, продолжительности и пути введения [20]. Однако до настоящего времени динамика и масштабы изменений легочного микробиома человека, находящегося в ОРИТ, до конца не изучены [25].

Таким образом, развитие критического состояния приводит к значительным изменениям микробиоты различных органов и систем организма пациента ОРИТ. Микробный пул человека в ОРИТ самостоятельно может влиять на риск развития осложнений и исходы заболеваний.

В настоящем обзоре описаны изученные взаимосвязи микробиома ротовой полости, трахеобронхиального дерева и окружающей среды с тяжестью состояния и исходами пациентов ОРИТ. По ключевым словам *intensive therapy, microbiota, critical condition* найдены 587 статей за последние 5 лет в базах данных PubMed, Wiley и UpToDate. Поиск был сокращен до 55 наиболее информативных клинических исследований и литературных обзоров. Проанализированы оригинальные исследова-

ния изменений микробиоты ротовой полости и дыхательных путей методом секвенирования 16S рибосомальной РНК у пациентов в критическом состоянии, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЕ ДЕРЕВО ПАЦИЕНТА ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Учитывая анатомические особенности взаимосвязи пищеварительной и дыхательной систем, необходимо учитывать воздействие микробиома ротовой полости на оба тракта. Как правило, ее санацией чаще занимаются стоматологи. В исследовании M. Sachdev и соавт. (2013) выявлена динамика увеличения обсемененности полости рта при исследовании проб зубного налета с увеличением в течение 7 суток от $4,40 \times 10^5$ КОЕ/мл до $3,44 \times 10^6$ КОЕ/мл. При этом в 26% проб от пациентов обнаружены возбудители, относящиеся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с доминированием *S. aureus* (14% пациентов) [46].

Высокая восприимчивость пациентов, госпитализированных в ОРИТ, к колонизации условно-патогенными микроорганизмами с первых часов госпитализации выявлена в педиатрической популяции. Установлено достоверное увеличение обсемененности полости рта условно-патогенными микроорганизмами (в 15% случаев — *Kl. pneumoniae*) у пациентов, получавших ИВЛ, по сравнению с пациентами, получавшими вспомогательную вентиляцию легких ($p < 0,01$) [45].

Доминирование *Staphylococcus* или *Pseudomonadaceae* в эндотрахеальном аспирате коррелирует с ухудшением 30-дневной выживаемости и более длительным временем отлучения от ИВЛ по сравнению с пациентами с высоким а-разнообразием и обилием типичной микробиоты полости рта [32].

Таким образом, все исследования доказывают увеличение микробной обсемененности зубного налета, полости рта патогенами с поражением обоих трактов (пищеварительного и дыхательного), пересекающихся в ротоглотке. Развитие дисбиоза дыхательных путей с выделением возбудителей ИСМП, особенно у пациентов на ИВЛ, может вносить важный, поддающийся модификации, вклад в гетерогенность системных воспалительных реакций и клинических исходов у пациента.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕГКИХ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

Госпитализация пациентов в ОРИТ приводит к утрате биогеографических различий между микробиотой нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. При этом выделенная в дыхательных путях микробиота обратно коррелирует с оценкой по шкале оценки тяжести состояния APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и связана с повышением госпитальной смертности [36]. Установлено не только нарушение микробного пейзажа у пациентов в критических состояниях, но и связь снижения микробного разнообразия с повышением тяжести заболевания и смертностью. Вследствие этого вариабельность микробиома может быть прогностическим биомаркером тяжести течения и исхода у пациентов на искусственной вентиляции легких [35, 37].

В условиях длительной ИВЛ в носовой полости пациентов, проходящих лечение в ОРИТ, преобладают три типа назальных бактерий — коринебактерии, стафилококки и ацинетобактерии, при этом *Acinetobacter*, отличающийся наименьшим разнообразием и наибольшей продолжительностью пребывания в ОРИТ, связан с высокой летальностью, а *Corynebacterium*, напротив, связан с наименьшими продолжительностью пребывания и летальностью [54, 55]. У септических пациентов выделяется преобладание *Acinetobacter*, *Klebsiella* и неклассифицированных *Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Dethiosulfonovibronaceae* [55].

При исследовании микробиома эндотрахеальных трубок после экстубации пациентов, находившихся на ИВЛ более 3 суток, идентифицируется более 80 видов бактерий, однако связи между длительностью интубации и количеством видов не выявлено. Доказанным считается большее разнообразие бактерий у некурящих пациентов. При этом у пациентов с диагностированной пневмонией микробное биоразнообразие мало отличалось от такового у иных групп пациентов [12]. При исследовании биопленок эндотрахеальных трубок получены преимущественно представители орофарингеальной микробиоты, однако выделение *Burkholderia*, *Neisseria*, *Moraxella* и *Haemophilus* из нижних отделов дыхательных путей говорит о возможности инфицирования при интубации трахеи и попадании микробиоты из полости рта [38]. Наличие стафилокок-

ков и стрептококков, выделенных в аспирате трахеального секрета, связано с проводимой санационной аспирацией слизи. Кроме того, не исключается роль микроаспирации в контаминации дыхательных путей микробиотой ротовой полости. Выделение *P. micra* в дыхательных путях связано с высоким риском повторных интубаций. Таким образом, не имеется корреляций между вариабельностью микробного пейзажа и длительностью интубации и проведения ИВЛ [12].

У пациентов в критическом состоянии микрофлора нижних дыхательных путей изменяется и коррелирует с альвеолярным воспалением. При повышении бактериальной нагрузки уменьшается количество дней без проведения ИВЛ. Кроме того, прогностически значимыми можно считать выделение в мокроте *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae* [21]. Повышенная бактериальная нагрузка на бронхолегочную систему ассоциируется с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вне зависимости от видового разнообразия, особенно у пациентов с выделенными *Pasteurellaceae* и *Enterobacteriaceae*. При этом кишечно-ассоциированные представители семейства *Enterobacteriaceae* определены как наиболее важные таксономические признаки, отличающие пациентов с развивающимся ОРДС от пациентов без него [21, 24]. При этом ряд исследователей указывают на повышение бактериальной нагрузки при снижении α -разнообразия микробиома в бронхоальвеолярных смыках у пациентов с развивающимся ОРДС по сравнению с контрольной группой [24, 34, 47, 53].

Изменение микробиома нижних дыхательных путей характерно для ВАП у пациентов, находящихся на ИВЛ. Установлена положительная связь между длительностью проводимой ИВЛ и снижением α -разнообразия респираторного микробиома. Отмечена корреляция повышения β -разнообразия при колонизации дыхательных путей *Burkholderia*, *Bacillales* и *Pseudomonas*. Отсутствие видового разнообразия при инфицировании *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* связано с межвидовой борьбой микроорганизмов.

Показана роль преимущественного влияния инвазивной вентиляции легких, а не использования антибактериальной терапии, в развитии дисбиотических изменений [60]. Развитие дисбиоза может привести к развитию ВАП со смещением в сторону доминирующего бактериального патогена, преимущественно протеобактерий [25]. В то же время

установлено, что заселение респираторного тракта кишечно-ассоциированными бактериями, преимущественно *Enterobacteriaceae*, является специфическим признаком, отличающим больных с ОРДС [25].

Таким образом, доказано отсутствие вариабельности микробиома пленок эндотрахеальных трубок от длительности интубации и проведения ИВЛ. У пациентов на ИВЛ с септическими осложнениями, в отличие от здоровых пациентов, изменение микробиома полости носа характеризуется преобладанием представителей *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Dethiosulfovibrionaceae*. У пациентов с развивающимся ОРДС определяют преимущественно грамотрицательную флору (*Enterobacteriaceae*). В бронхоальвеолярных смывах пациентов с ВАП преобладают бактерии рода *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*. В совокупности эти факторы приводят к изменению микробиома организма пациента в критической ситуации, что определяет предпосылки к увеличению длительности пребывания в ОРИТ и наступлению летального исхода.

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОБИОМ ПАЦИЕНТА ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

На микробное биоразнообразие дыхательных путей пациента влияет атмосфера и микробное представительство непосредственно в ОРИТ. В связи с положительной динамикой течения инфекций, что связано с оказанием качественной медицинской помощи, определенное значение для организации ее оказания имеют исследования микробиома окружающей среды.

При поступлении пациентов неонатального профиля в палаты ОРИТ из других ОРИТ наблюдалось немедленное увеличение дифференциальной численности кишечных анаэробов в окружающей среде, а с течением времени наблюдалось увеличение относительной численности *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Streptococcus* spp. При микробиологических исследованиях «новых» ОРИТ последовательно отмечалось большее разнообразие микробиома со значительными различиями от «первоначальной» микробной картины ОРИТ. Установлено, что микробиома «нового» ОРИТ значительно отличалась от первоначального отделения, несмотря на то что в нем находились схожие пациенты [59].

Отмечается изменение микробиома всех биотопов: кожи, желудочно-кишечного трак-

та, легких, которое сопровождается потерей биоразнообразия и склонностью к доминированию потенциально патогенных микроорганизмов.

Изменение микробиоты ОРИТ значительно может сказаться на динамике внутрибольничных инфекционных осложнений. В ОРИТ выявляются значительные изменения микробного пейзажа в течение нескольких месяцев и различия в α - и β -разнообразиях. При этом частыми выделяемыми микроорганизмами являются возбудители инфекций, связанных с ИСМП: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Escherichia* и *Enterococcus*. Больше половины возбудителей ИСМП ОРИТ выделяется при исследовании смывов и скобов рук медицинского персонала, а также объектов внешней среды [39].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Важной проблемой в распространении ИСМП в ОРИТ является формирование микробной резистентности. Установлено, что основными фенотипами резистентности внутрибольничной микробиоты являются ванкомицин-резистентность / гетерорезистентность и толерантность у грамположительных (MRSA, энтерококки) и ферментативные механизмы резистентности (ESBL-Extended-spectrum beta-lactamase, AmpC- β -лактамазы молекулярного класса C, металлобеталактамазы) у грамотрицательных бактерий. Эти фенотипы обнаруживаются с разной частотой у возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных путей (нозокомиальная или вентилятор-ассоциированная пневмония), кровотока (первичная бактериемия или катетер-ассоциированная инфекция кровотока), инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные и хирургические раневые инфекции и эндокардит в отделении интенсивной терапии. Установлено также, что лекарственные средства, состояние пациента и факторы окружающей среды играют определенную роль в принятии решения о применении схем антибиотикотерапии конкретному пациенту отделения интенсивной терапии [28, 30].

Роль противомикробных препаратов при лечении пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей в ОРИТ неоднозначна. Установлены корреляции между антимикробной активностью, концентрацией антибактериальных препаратов, микробиомом мокроты и соответствующими характеристиками пациентов.

Обнаружена высокая степень вариабельности сохранения антимикробной активности в отношении *St. pneumoniae*, *St. aureus* и *St. anginosus*. Проводимая парентерально антибактериальная терапия не коррелирует с продукцией бактериоцинов резистентной микробиоты. Антимикробная активность может обратно коррелировать с исходом заболевания, что может быть связано с тяжестью заболевания [2, 48].

С целью профилактики внутрибольничных инфекций и снижения системного воздействия антибактериальных препаратов на организм пациента перспективной считается пробиотическая дезэскалация как компонент управления применением противомикробных препаратов. Несмотря на необходимость использования антимикробной дезэскалации в ОРИТ, эта рекомендация умеренно применяется в клинической практике. По данным одного рандомизированного контролируемого и 20 обсервационных исследований установлен низкий уровень доказательности использования антимикробной дезэскалации. Кроме того, неясным остается ее влияние на устойчивость экологических систем и влияние на микробиом, что требует в дальнейшем проведения дополнительных исследований [36].

Растущий интерес к микробному дисбиозу во время критических состояний на фоне изменений антибактериальных стратегий вызывает вопросы о терапевтическом потенциале модификации микробиома с помощью про- и синбиотиков. Доказана безопасность проведения пробиотической терапии *Lactobacillus plantarum* 299v в дополнение к обычному уходу или плацебо, однако не получено убедительных доказательств улучшения лечения пациентов [40]. У пациентов ОРИТ с диагностированными ВАП применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* spp., выявило статистически значимое снижение продолжительности пребывания в ОРИТ и стационаре при незначительном снижении частоты диареи, колонизации желудка и ротоглотки и заболеваемости патогенами с множественной лекарственной устойчивостью [41]. Применение синбиотиков, в частности, содержащих *Bifidobacterium breve* штамм *Yakult*, *Lactobacillus casei* штамм *Shirota* и галактоолигосахариды, выявило значительное снижение частоты энтеритов, ВАП при отсутствии статистически значимых отличий в развитии бактериемии и летальности [15, 50]. Показано положительное влияние фекальной микробной трансплантации не толь-

ко для лечения рецидивирующей инфекции *Cl. difficile*, но и в рамках терапии критических заболеваний у пациентов ОРИТ [10].

Таким образом, микробиота признана одним из важных факторов, способных ухудшить критическое состояние больных, находящихся в отделении реанимации. В то же время некоторые штаммы могут влиять на предотвращение развития ИСМП. Использование имеющихся терапевтических ресурсов (пробиотики, синбиотики или трансплантация фекальной микробиоты) может сохранить целостность микробиоты пациента в ОРИТ и впоследствии поможет поддерживать их гомеостаз [3, 6, 10, 24, 25, 49, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота всех биотопов пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, отличается от таковой у здоровых лиц. Доказанным является факт снижения биоразнообразия микробиома всех биотопов, особенно снижение строго анаэробных кишечных бактерий, обычно полезных для здоровья (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* и *Prevotella*, представителей семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*), при увеличении сроков лечения пациента в ОРИТ. При этом длительность госпитализации в ОРИТ провоцирует увеличение патобионты и появление возбудителей, относящихся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи. Наибольшим изменениям подвержена ротовая полость: увеличивается обсемененность зубного налета, развиваются биопленки в эндо-трахеальных трубках и трахеостомах, что является фактором риска развития негативных последствий для здоровья пациентов. Инвазивная искусственная вентиляция легких еще больше изменяет микробиом пациентов, маркерами высокой летальности таких пациентов являются *Kl. pneumoniae* и *Acinetobacter*. В условиях длительной ИВЛ снижается биоразнообразие микробиома трахеобронхиального дерева с нарастающим присутствием кишечных бактерий *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, что является признаком высокой летальности от ОРДС. У пациентов с ВАП развивается тяжелый дисбактериоз дыхательных путей с отсутствием микробиологического разнообразия и обсемененностью *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

Загрязненность окружающей среды в ОРИТ имеет прямое значение в обсеменен-

ности трахеобронхиального дерева. Это особенно касается *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Streptococcus* spp.

Утрата биогеографических различий между микробиотой нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта отмечена у пациентов ОРИТ во время критических состояний. Способность микробиома мокроты продуцировать бактериоцины вносит несущественный вклад в антимикробную активность мокроты. При этом уровень антимикробной активности мокроты обратно коррелирует с исходом заболевания.

Изменение респираторного микробиома у пациентов в критическом состоянии определяет необходимость проведения анализа взаимодействия микробиоты (микробы, вирусы, и грибы) и макроорганизма, что позволяет дать полное представление о роли микробиома в патогенезе ВАП и ОРДС. На развитие неблагоприятных исходов у пациентов влияют не только процесс, приведший пациента в ОРИТ, но и микробный пейзаж ротовой полости как «перекрестка» пищеварительного и дыхательного тракта, а также микробный фон отделения, особенно для трахеостомированных больных.

Установлен низкий уровень доказательности использования антимикробной деэскалации. Кроме того, неясным остается ее влияние на микробиом, что требует в дальнейшем проведения дополнительных исследований. В то же время установлено положительное влияние применения синбиотиков на модуляцию кишечной микробиоты, профилактику энтеритов и ВАП у пациентов с сепсисом, но пока еще остается недоказанной. Доказано лишь влияние пробиотиков на возможность сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и пребывания в больнице. Выздоровление пациента и возвращение к повседневной жизни приводит к восстановлению баланса микробиомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Лисица И.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи и проверка критически важного содержания; Завьялова А.Н. — разработка концепции статьи, координация работы коллектива авторов, обработка литературных источников, утверждение рукописи для публикации; Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. — поиск публикаций по теме обзора, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Lisitsa I.A. — analysis and interpretation of data, writing the text of the article and checking critical content; Zavyalova A.N. — development of the concept of the article, coordination of the work of the team of authors, processing of literary sources, approval of the manuscript for publication; Ignatova P.D., Makarova T.Yu. — search for publications on the review topic, analysis and interpretation of data, writing the text of the article. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В., Савичева А.М., Шапелю К.В., Акименко Т.И., Земляной Д.А. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Грицинская В.Л. Пребиотики: классификация, основные характеристики и критерии выбора в педиатрической практике. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(4):82–89.
3. Карпесева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диагностической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
4. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Давлетова Л.А., Лисовский О.В. Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому. FORCIPE. 2022;5(S2):285–286.
5. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В., Гавщук М.В., Аль-Харес М.М., Дудурич В.В., Пак А.А. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или

- назогастральный зонд. Педиатр. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
6. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. (ред.) Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
 7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006. EDN RQDAGR.
 8. Шестакова А.В., Игнатова П.Д., Завьялова А.Н. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. FORCIPE. 2022;5(S3):955.
 9. Adly A., Youssef T.A., El-Begermy M.M., Younis H.M. Timing of tracheostomy in patients with prolonged endotracheal intubation: a systematic review. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(3):679–690. DOI: 10.1007/S00405-017-4838-7/FIGURES/5.
 10. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. Curr Opin Crit Care. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
 11. Angermair S., Deja M., Thronicke A., Grehn C., Akbari N., Uhrig A., Asgarpur G., Spies C., Treskatsch S., Schwarz C. A prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP). Anaesth Crit Care Pain Med. 2023;42(5):101249. DOI: 10.1016/J.ACCPM.2023.101249.
 12. Bender J.M., Li F., Purwani H., Capretz T., Cerini C., Zabih S., Hung L., Francis N., Chin S., Panaraj P.S., Aldrovandi G. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
 13. Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulakou G., Luyt C.E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loeches I., Povoa P., Bouadma L., Timsit J.F., Zahar J.R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. Intensive Crit Care Nurs. 2022;70:103227. DOI: 10.1016/J.ICCN.2022.103227.
 14. Bösel J., Niesen W.D., Salih F., Morris N.A., Ragsland J.T., Gough B., Schneider H., Neumann J.O., Hwang D.Y., Kantamneni P., James M.L., Freeman W.D., Rajajee V., Rao C.V., Nair D., Benner L., Meis J., Klose C., Kieser M., Suarez J.I., Schönenberger S., Seder D.B. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(19):1899–1909. DOI: 10.1001/JAMA.2022.4798.
 15. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. Microbiome. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/S40168-017-0309-Z/FIGURES/3.
 16. Campion M., Scully G.: Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. J Intensive Care Med. 2018;33(12):647–655. DOI: 10.1177/0885066618762747.
 17. Chorath K., Hoang A., Rajasekaran K., Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(5):450–459. DOI: 10.1001/JAMAOTO.2021.0025.
 18. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V., Gouthro K.C., Simpson P.M., Salzman N.H., Nghiêm-Rao T.H. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. Pediatr Res. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
 19. De Franca S.A., Tavares W.M., Salinet A.S.M., Pava W.S., Teixeira M.J. Early Tracheostomy in Severe Traumatic Brain Injury Patients: A Meta-Analysis and Comparison With Late Tracheostomy. Crit Care Med. 2020;48(4):e325–e331. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004239.
 20. de Sire A., de Sire R., Curci C., Castiglione F., Wahli W. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. Cells. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/CELLS11040743.
 21. Dickson R.P., Schultz M.J., Van Der Poll T., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B., Bos L.D.J. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(5):555–563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.
 22. Ehrmann S., Barbier F., Demiselle J., Quenot J. P., Herbrecht J.-E., Roux D., Lacherade J.-C., Landais M., Seguin P., Schnell D., Veinstein A., Gouin P., Lasocki S., Lu Q., Beduneau G., Ferrandiere M., Plantefève G., Dahyot-Fizelier C., Chebib N., Mercier E., Heuzé-Vourc'h N., Respaud R., Gregoire N., Garot D., Nay M.-A., Meziani F., Andreu P., Clere-Jehl R., Zucman N., Azaïs M.-A., Saint-Martin M., Gandonnière C.S., Benzekri D., Merdji H., Tavernier E. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. N Engl J Med. 2023;389(22):2052–2062. DOI: 10.1056/NEJMoa2310307.
 23. Fierens J., Depuydt P.O., De Waele J.J. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU

- Patient with Severe Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):435–446. DOI: 10.1055/S-0039-1693995.
24. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E., AnnavaJhalia M.K., Khan S., Moscoso D.I., Brooks C., Whittier S., Chong D.H., Uhlemann A.C., Abrams J.A. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
25. Fromentin M., Ricard J.D., Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):292–306. DOI: 10.1007/s00134-020-06338-2.
26. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A., Conroy A.S., Nelson M.F., Campion E.M., Callcut R.A., Calfee C.S., Lamere B.J., Fadros D.W., Lynch S., Cohen M.J. Characterizing the gut microbiome in trauma: Significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
27. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol.* 2008;57(8):1007–1014. DOI: 10.1099/jmm.0.47387-0.
28. Ignacio J., Herreras G., Aguilar G., Gimenez M.-J., Aguilar L. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting Article in *Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia.* 2013;26(4):312–31.
29. Johnstone J., Meade M., Lauzier F., Marshall J., Duan E., Dionne J. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(11):1024–1033. DOI: 10.1001/JAMA.2021.13355.
30. Karakaya Z., Duyu M., Yersel M.N. Oral mucosal mouthwash with chlorhexidine does not reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care.* 2022;35(4):336–344. DOI: 10.1016/J.AUCC.2021.06.011.
31. Kisat M., Zarzaur B. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. *Surgical Clinics of North America.* 2022;102:159–167. DOI: 10.1016/J.SUC.2021.09.007.
32. Kitsios G.D., Yang H., Yang L., Qin S., Fitch A., Wang X.H., Fair K., Evankovich J., Bain W., Shah F., Li K., Methé B., Benos P. V., Morris A., McVerry B.J. Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1666–1677. DOI: 10.1164/rccm.201912-2441OC.
33. Kollef M.H., Shorr A.F., Bassetti M., Timsit J.F., Micek S.T., Michelson A.P., Garnacho-Montero J. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care.* 2021;25(1):1–10. DOI: 10.1186/S13054-021-03787-Z/TABLES/1.
34. Kuznetsova Y., Zavyalova A., Dudurich V., Al-Hares M., Lisovskii O., Selikhanov B., Novikova V.P., Kravtsova K., Pak A., Ermachenko E., Lisitsa I., Lendentsova S. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. In: *World of Microbiome. Vienna.* 2022:104–104.
35. Kyo M., Nishioka K., Nakaya T., Kida Y., Tanabe Y., Ohshima S., Shime N. Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2019;20(1):246. DOI: 10.1186/s12931-019-1203-y.
36. Lakbar I., De Waele J.J., Tabah A., Einav S., Martin-Loches I., Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther.* 2020;37(7):3083–3096. DOI: 10.1007/s12325-020-01390-2.
37. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald E., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansdell D., Cook D.J., Surette M.G. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: A prospective observational study. *Respir Res.* 2018;19(1):245. DOI: 10.1186/S12931-018-0950-5.
38. Leroue M.K., Harris J.K., Burgess K.M., Stevens M.J., Miller J.I., Sontag M.K., Sierra Y.L., Wagner B.D., Mourani P.M. Molecular analysis of endotracheal tube biofilms and tracheal aspirates in the pediatric intensive care unit. *Adv Pediatr Res.* 2017;4(3):14. DOI: 10.12715/apr.2017.4.14.
39. Li K., Zhu Q., Jiang F., Li H., Liu J., Yu T., Du Y., Yang L., He Z., Hu S. Monitoring microbial communities in intensive care units over one year in China. *Science of The Total Environment.* 2022;811:152353. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2021.152353.
40. Litton E., Anstey M., Broadhurst D., Chapman A., Currie A., Ferrier J., Gummer J., Higgins A., Lim J., Manning L., Myers E., Orr K., Palermo A.M., Paparini A., Pellicano S., Raby E., Rammohan A., Regli A., Richter B., Salman S., Strunk T., Waterson S., Weight D., Wibrow B., Wood F. Early and sustained *Lactobacillus plantarum* probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med.* 2021;47(3):307–315. DOI: 10.1007/S00134-020-06322-W/TABLES/4.
41. Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Asghari R., Abri R., Shadvar K., Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrition in Clinical Practice.* 2019;34(1):156–162. DOI: 10.1002/NCP.10191.

42. Mathieu E., Escribano-Vazquez U., Descamps D., Cherbry C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. DOI: 10.3389/fphys.2018.01168.
43. Mazzeff M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology.* 2021;135:1122–1131. DOI: 10.1097/ALN.00000000000004017.
44. Mehel D.M., Özdemir D., Çelebi M., Aydemir S., Akgül G., Özgür A. Classification of laryngeal injury in patients with prolonged intubation and to determine the factors that cause the injury. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102432. DOI: 10.1016/J.AMJO TO.2020.102432.
45. Pinheiro C.L.S., Lima F.P., Machado F.C., Santos S. deS., Malheiro A.R.X., Ataíde L.A., Figueiredo A.C.L. Oral and tracheal microbiota of pediatric and adolescent patients in an intensive care unit. *Special Care in Dentistry.* 2021;41(5):599–606. DOI: 10.1111/SCD.12602.
46. Sachdev M., Ready D., Brealey D., Ryu J.H., Beracades G., Nagle J., Borja-Boluda S., Agudo E., Petrie A., Suvan J., Donos N., Singer M., Needleman I. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: An observational study. *Crit Care.* 2013;17(5): R189. DOI: 10.1186/CC12878.
47. Schmitt F.C.F., Lipinski A., Hofer S., Uhle F., Nuss-hag C., Hackert T., Dalpke A.H., Weigand M.A., Brenner T., Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. *J Hosp Infect.* 2020;S0195–6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028.
48. Seinen J., Dieperink W., Mekonnen S.A., Lisotto P., Harmsen H.J.M., Hiemstra B., Ott A., Schultz D., Lalk M., Oswald S., Hammerschmidt S., de Smet A.M.G.A., van Dijl J.M.: Heterogeneous antimicrobial activity in broncho-alveolar aspirates from mechanically ventilated intensive care unit patients. *Virulence.* 2019;10:879–891. DOI: 10.1080/21505594.2019.1682797.
49. Shen L., Wang F., Shi J., Xu W., Jiang T., Tang H., Yu X., Yin H., Hu S., Wu X., Chan S.K., Sun J., Chang Q. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):162. DOI: 10.1186/S12890-019-0926-3.
50. Shimizu K., Yamada T., Ogura H., Mohri T., Kiguchi T., Fujimi S., Asahara T., Yamada T., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/ S13054-018-2167-X.
51. Sindi A. The impact of tracheostomy delay in intensive care unit patients: a two-year retrospective cohort study. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):132. DOI: 10.1186/ S40001-022-00753-5.
52. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaeer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019;38(1):48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
53. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Tim-sit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care.* Springer. 2022;12(1):3. DOI: 10.1186/S13613-021-00976-5.
54. Takahashi N., Imaeda T., Nakada T.A., Oami T., Abe T., Yamao Y., Nakagawa S., Ogura H., Shime N., Matsushima A., Fushimi K. Short-versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study. *J Intensive Care.* 2022;10(1):49. DOI: 10.1186/s40560-022-00642-3.
55. Tan X.L., Liu H.Y., Long J., Jiang Z., Luo Y., Zhao X., Cai S., Zhong X., Cen Z., Su J., Zhou H. Septic patients in the intensive care unit present different nasal microbiotas. *Future Microbiol.* 2019;14(5):383–395. DOI: 10.2217/fmb-2018-0349.
56. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A., Gonzalez D.R., David-Wang A., Boucher H.W., Kaye K.S., Losada M.C., Du J., Tipping R., Rizk M.L., Patel M., Brown M.L., Young K., Kartsonis N.A., Butterton J.R., Paschke A., Chen L.F. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):E4539–E4548. DOI: 10.1093/CID/CIAA803.
57. Tzialla C., Borghesi A., Serra G., Stronati M., Cor-sello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr.* 2015;41:1–6. DOI: 10.1186/ S13052-015-0117-7/TABLES/1.
58. Villemure-Poliquin N., Costerousse O., Lessard Bonaventure P., Audet N., Lauzier F., Moore L., Zarychanski R., Turgeon A.F. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. *Can J Anaesth.* 2023;70(9):1516–1526. DOI: 10.1007/ S12630-023-02539-7.
59. Zachariah P., Rozenberg F.D., Stump S., Moscoso D.I., Krishnamurthy G., Saiman L., Uhlemann A.C., Freedberg D.E. Evolution of the environmental microbiota of a new neonatal intensive care unit (NICU) and implications for infection prevention and control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(2):156–161. DOI: 10.1017/ICE.2020.396.
60. Zakharkina T., Martin-Loeches I., Matamoros S., Povoa P., Torres A., Kastelijn J.B., Hofstra J.J., de We

- ver B., de Jong M., Schultz M.J., Sterk P.J., Artigas A., Bos L.D.J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax*. 2017;72(9):803–810. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2016-209158.
61. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D., Ojeti V., Saviano A., Abenavoli L., Robba C., Cammarota G., Franceschi F., Piccioni A., Longhitano Y. Microbiome in Critical Care: An and Unknown Ally. *Curr Med Chem*. 2022;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.
- REFERENCES**
- Aleksandrovich Ju.S., Ivanov D.O., Pavlovskaja E.Ju., Pshenisnov K.V., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Akinmenko T.I., Zemljanoj D.A. Osobennosti mikrobioty u novorozhdennyh v kriticheskem sostojanii pri postuplenii v ORIT spetsializirovannogo stacionara. [Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. (in Russian).
 - Gricinskaya V.L. Prebiotiki: klassifikaciya, osnovnye harakteristiki i kriterii vybora v pediatricheskoy praktike. [Prebiotics: classification, main characteristics and selection criteria in pediatric practice]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022;4(4):82–89. (in Russian).
 - Karpeeva Ju.S., Novikova V.P., Havkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korrektsii. [Microbiota and human diseases: dietary correction]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(5):116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russian).
 - Kuznecova Ju.V., Zav'yalova A.N., Davletova L.A., Lisovskij O.V. Mikrobiom rotovoj polosti u detej, pitajushchihsja cherez gastrostomu. [The microbiome of rotovoj polosti in children drinking with gastrostomia]. *FORCIPE*. 2022;5(S2):285–286. (in Russian).
 - Kuznecova Yu.V., Zav'yalova A.N., Lisovskij O.V., Gavshchuk M.V., Al'-Hares M.M., Dudurich V.V., Pak A.A. Osobennosti mikrobnogo pejzazha zheludka u detej, pitayushchihsya cherez gastrostomu ili nazogastral'nyj zond. [Features of the microbial landscape of the stomach in children fed through a gastrostomy or nasogastric tube]. *Pediatr*. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27. (in Russian).
 - Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. (red.) Kishechnaja mikrobiota kak reguljator raboty organov i sistem cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej. [The gut microbiota as a regulator of human organs and systems: a guide for physicians]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.: 2024. (in Russian).
 - Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2006. EDN RQDAGR. (in Russian).
 - Shestakova A.V., Ignatova P.D., Zav'yalova A.N. Mikrobiom pacientov v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii. [Microbiome of patients in the intensive care unit]. *FORCIPE*. 2022;5(S3):955. (in Russian).
 - Adly A., Youssef T.A., El-Begermy M.M., Younis H.M. Timing of tracheostomy in patients with prolonged endotracheal intubation: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(3):679–690. DOI: 10.1007/S00405-017-4838-7/FIGURES/5.
 - Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
 - Angermair S., Deja M., Thronicke A., Grehn C., Akbari N., Uhrig A., Asgarpur G., Spies C., Treskatsch S., Schwarz C. A prospective phase II A multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2023;42(5):101249. DOI: 10.1016/J.ACCPM.2023.101249.
 - Bender J.M., Li F., Purswani H., Capretz T., Cerrini C., Zabih S., Hung L., Francis N., Chin S., Pananaraj P.S., Aldrovandi G. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
 - Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulikou G., Luyt C.E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loches I., Povoa P., Bouadma L., Timsit J.F., Zahar J.R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs*. 2022;70:103227. DOI: 10.1016/J.ICCN.2022.103227.
 - Bösel J., Niesen W.D., Salih F., Morris N.A., Ragsland J.T., Gough B., Schneider H., Neumann J.O., Hwang D.Y., Kantamneni P., James M.L., Freeman W.D., Rajajee V., Rao C.V., Nair D., Benner L., Meis J., Klose C., Kieser M., Suarez J.I., Schönenberger S., Seder D.B. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1899–1909. DOI: 10.1001/JAMA.2022.4798.
 - Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Pas-

- sel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome*. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/S40168-017-0309-Z/FIGURES/3.
16. Campion M., Scully G.: Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* 2018;33(12):647–655. DOI: 10.1177/0885066618762747.
 17. Chorath K., Hoang A., Rajasekaran K., Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(5):450–459. DOI: 10.1001/JAMAOT.2021.0025.
 18. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V., Gouthro K.C., Simpson P.M., Salzman N.H., Nghiêm-Rao T.H. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
 19. De Franca S.A., Tavares W.M., Salinet A.S.M., Pava W.S., Teixeira M.J. Early Tracheostomy in Severe Traumatic Brain Injury Patients: A Meta-Analysis and Comparison With Late Tracheostomy. *Crit Care Med.* 2020;48(4):e325–e331. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004239.
 20. de Sire A., de Sire R., Curci C., Castiglione F., Wahli W. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. *Cells*. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/CELLS11040743.
 21. Dickson R.P., Schultz M.J., Van Der Poll T., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B., Bos L.D.J. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(5):555–563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.
 22. Ehrmann S., Barbier F., Demiselle J., Quenot J.-P., Herbrecht J.-E., Roux D., Lacherade J.-C., Landais M., Seguin P., Schnell D., Veinstein A., Gouin P., Lasocki S., Lu Q., Beduneau G., Ferrandiere M., Plantefève G., Dahyot-Fizelier C., Chebib N., Mercier E., Heuzé-Vourc'h N., Respaud R., Gregoire N., Garot D., Nay M.-A., Meziani F., Andreu P., Clere-Jehl R., Zucman N., Azaïs M.-A., Saint-Martin M., Gandonnière C.S., Benzekri D., Merdji H., Tavernier E. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2052–2062. DOI: 10.1056/NEJMoa2310307.
 23. Fierens J., Depuydt P.O., De Waele J.J. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU Patient with Severe Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):435–446. DOI: 10.1055/S-0039-1693995.
 24. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E., Annavajhala M.K., Khan S., Moscoso D.I., Brooks C., Whit-tier S., Chong D.H., Uhlemann A.C., Abrams J.A. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
 25. Fromentin M., Ricard J.D., Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2021;47(3):292–306. DOI: 10.1007/s00134-020-06338-2.
 26. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A., Conroy A.S., Nelson M.F., Campion E.M., Calicut R.A., Calfee C.S., Lamere B.J., Fadros D.W., Lynch S., Cohen M.J. Characterizing the gut microbiome in trauma: Significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
 27. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol.* 2008;57(8):1007–1014. DOI: 10.1099/JMM.0.47387-0.
 28. Ignacio J., Herreras G., Aguilar G., Gimenez M.-J., Aguilar L. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting Article in *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. 2013;26(4):312–31.
 29. Johnstone J., Meade M., Lauzier F., Marshall J., Duan E., Dionne J. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(11):1024–1033. DOI: 10.1001/JAMA.2021.13355.
 30. Karakaya Z., Duyu M., Yersel M.N. Oral mucosal mouthwash with chlorhexidine does not reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care.* 2022;35(4):336–344. DOI: 10.1016/J.AUCC.2021.06.011.
 31. Kisat M., Zarzaur B. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. *Surgical Clinics of North America.* 2022;102:159–167. DOI: 10.1016/J.SUC.2021.09.007.
 32. Kitsios G.D., Yang H., Yang L., Qin S., Fitch A., Wang X.H., Fair K., Evankovich J., Bain W., Shah F., Li K., Methé B., Benos P. V., Morris A., McVerry B.J. Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1666–1677. DOI: 10.1164/rccm.201912-2441OC.
 33. Kollef M.H., Shorr A.F., Bassetti M., Timsit J.F., Micek S.T., Michelson A.P., Garnacho-Montero J. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care.* 2021;25(1):1–10. DOI: 10.1186/S13054-021-03787-Z/TABLES/1.

34. Kuznetsova Y., Zavyalova A., Dudurich V., Al-Hares M., Lisovskii O., Selikhanov B., Novikova V.P., Kravtsova K., Pak A., Ermachenko E., Lisitsa I., Lendentsova S. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. In: World of Microbiome. Vienna. 2022:104–104.
35. Kyo M., Nishioka K., Nakaya T., Kida Y., Tanabe Y., Ohshima S., Shime N. Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2019;20(1):246. DOI: 10.1186/s12931-019-1203-y.
36. Lakbar I., De Waele J.J., Tabah A., Einav S., Martin-Lloeches I., Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther.* 2020;37(7):3083–3096. DOI: 10.1007/s12325-020-01390-2.
37. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald E., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansdel D., Cook D.J., Surette M.G. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: A prospective observational study. *Respir Res.* 2018;19(1):245. DOI: 10.1186/S12931-018-0950-5.
38. Leroue M.K., Harris J.K., Burgess K.M., Stevens M.J., Miller J.I., Sontag M.K., Sierra Y.L., Wagner B.D., Mourani P.M. Molecular analysis of endotracheal tube biofilms and tracheal aspirates in the pediatric intensive care unit. *Adv Pediatr Res.* 2017;4(3):14. DOI: 10.12715/apr.2017.4.14.
39. Li K., Zhu Q., Jiang F., Li H., Liu J., Yu T., Du Y., Yang L., He Z., Hu S. Monitoring microbial communities in intensive care units over one year in China. *Science of The Total Environment.* 2022;811:152353. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2021.152353.
40. Litton E., Anstey M., Broadhurst D., Chapman A., Currie A., Ferrier J., Gummer J., Higgins A., Lim J., Manning L., Myers E., Orr K., Palermo A.M., Paparini A., Pellicano S., Raby E., Rammohan A., Regli A., Richter B., Salman S., Strunk T., Waterson S., Weight D., Wibrow B., Wood F. Early and sustained *Lactobacillus plantarum* probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med.* 2021;47(3):307–315. DOI: 10.1007/S00134-020-06322-W/TABLES/4.
41. Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Asghari R., Abri R., Shadvar K., Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrition in Clinical Practice.* 2019;34(1):156–162. DOI: 10.1002/NCP.10191.
42. Mathieu E., Escribano-Vazquez U., Descamps D., Cherbry C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. *Front Physiol.* 2018;9:1168. DOI: 10.3389/fphys.2018.01168.
43. Mazzeff M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology.* 2021;135:1122–1131. DOI: 10.1097/ALN.00000000000004017.
44. Mehel D.M., Özdemir D., Çelebi M., Aydemir S., Akgül G., Özgür A. Classification of laryngeal injury in patients with prolonged intubation and to determine the factors that cause the injury. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102432. DOI: 10.1016/J.AMJOTO.2020.102432.
45. Pinheiro C.L.S., Lima F.P., Machado F.C., Santos S. de S., Malheiro A.R.X., Ataíde L.A., Figueiredo A.C.L. Oral and tracheal microbiota of pediatric and adolescent patients in an intensive care unit. *Special Care in Dentistry.* 2021;41(5):599–606. DOI: 10.1111/SCD.12602.
46. Sachdev M., Ready D., Brealey D., Ryu J.H., Beracades G., Nagle J., Borja-Boluda S., Agudo E., Petrie A., Suvan J., Donos N., Singer M., Needleman I. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: An observational study. *Crit Care.* 2013;17(5):R189. DOI: 10.1186/CC12878.
47. Schmitt F.C.F., Lipinski A., Hofer S., Uhle F., Nuss-hag C., Hackert T., Dalpke A.H., Weigand M.A., Brenner T., Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. *J Hosp Infect.* 2020;S0195–6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028.
48. Seinen J., Dieperink W., Mekonnen S.A., Lisotto P., Harmsen H.J.M., Hiemstra B., Ott A., Schultz D., Lalk M., Oswald S., Hammerschmidt S., de Smet A.M.G.A., van Dijk J.M.: Heterogeneous antimicrobial activity in broncho-alveolar aspirates from mechanically ventilated intensive care unit patients. *Virulence.* 2019;10:879–891. DOI: 10.1080/21505594.2019.1682797.
49. Shen L., Wang F., Shi J., Xu W., Jiang T., Tang H., Yu X., Yin H., Hu S., Wu X., Chan S.K., Sun J., Chang Q. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):162. DOI: 10.1186/S12890-019-0926-3.
50. Shimizu K., Yamada T., Ogura H., Mohri T., Kiguchi T., Fujimi S., Asahara T., Yamada T., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/S13054-018-2167-X.
51. Sindi A. The impact of tracheostomy delay in intensive care unit patients: a two-year retrospective cohort study. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):132. DOI: 10.1186/S40001-022-00753-5.
52. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Mon-

- tejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczechlik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
53. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Timsit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care*. Springer. 2022;12(1):3. DOI: 10.1186/S13613-021-00976-5.
54. Takahashi N., Imaeda T., Nakada T.A., Oami T., Abe T., Yamao Y., Nakagawa S., Ogura H., Shime N., Matsushima A., Fushimi K. Short-versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study. *J Intensive Care*. 2022;10(1):49. DOI: 10.1186/s40560-022-00642-3.
55. Tan X.L., Liu H.Y., Long J., Jiang Z., Luo Y., Zhao X., Cai S., Zhong X., Cen Z., Su J., Zhou H. Septic patients in the intensive care unit present different nasal microbiotas. *Future Microbiol*. 2019;14(5):383–395. DOI: 10.2217/fmb-2018-0349.
56. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A., Gonzalez D.R., David-Wang A., Boucher H.W., Kaye K.S., Losada M.C., Du J., Tipping R., Rizk M.L., Patel M., Brown M.L., Young K., Kartsonis N.A., Butterton J.R., Paschke A., Chen L.F. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-JMI 2 Study). *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):E4539–E4548. DOI: 10.1093/CID/CIAA803.
57. Tzialla C., Borghesi A., Serra G., Stronati M., Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015;41:1–6. DOI: 10.1186/S13052-015-0117-7/TABLES/1.
58. Villemure-Poliquin N., Costerousse O., Lessard Bonaventure P., Audet N., Lauzier F., Moore L., Zarychanski R., Turgeon A.F. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2023;70(9):1516–1526. DOI: 10.1007/S12630-023-02539-7.
59. Zachariah P., Rozenberg F.D., Stump S., Moscoso D.I., Krishnamurthy G., Saiman L., Uhlemann A.C., Freedberg D.E. Evolution of the environmental microbiota of a new neonatal intensive care unit (NICU) and implications for infection prevention and control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(2):156–161. DOI: 10.1017/ICE.2020.396.
60. Zakharkina T., Martin-Loches I., Matamoros S., Povoa P., Torres A., Kastelijn J.B., Hofstra J.J., de Wever B., de Jong M., Schultz M.J., Sterk P.J., Artigas A., Bos L.D.J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax*. 2017;72(9):803–810. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209158.
61. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D., Ojeti V., Saviano A., Abenavoli L., Robba C., Cammarota G., Franceschi F., Piccioni A., Longhitano Y. Microbiome in Critical Care: An and Unknown Ally. *Curr Med Chem*. 2022;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/092986732866210915115056.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Татьяна Аскаровна Камилова¹, Александр Сергеевич Голота¹,
Станислав Вячеславович Макаренко^{1, 2}, Елена Владимировна Усикова¹

¹ Городская больница № 40 Курортного района. 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б

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

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963> SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Усикова Е.В. Реабилитация онкологических пациентов // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 19–35. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.49.73.002>

Поступила: 26.02.2024

Одобрена: 26.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. С достижениями в области онкологической медицины быстро растет число людей, переживших рак, и растет спрос на услуги по реабилитации после лечения. По мере перехода рака от диагноза к хроническому заболеванию требуется непрерывная помощь в восстановлении функций организма. Большинство выживших пациентов сталкивается с широким спектром симптомов и побочных эффектов, которые требуют коррекции. Рак и его лечение ухудшают качество жизни больных и выживших, включая их физическое, психологическое и когнитивное функционирование, а также влияют на независимую повседневную деятельность. Реабилитация помогает им поддерживать максимально доступное физическое, социальное, психологическое и профессиональное функционирование, она состоит из многих компонентов, включая физиотерапию, трудотерапию, нейропсихологическую и когнитивную реабилитацию. Физическая активность является важным компонентом в лечении и реабилитации больных раком и улучшает функциональное здоровье онкологических пациентов. Отмечено увеличение мышечной силы, уменьшение побочных эффектов лучевой и химиотерапии и снижение утомляемости. Для контроля состояния пациента и толерантности к физическим нагрузкам используются индивидуально адаптированные программы физических упражнений. Хотя междисциплинарная реабилитация еще не реализована как обычная помощь во всех онкологических центрах, реабилитационные программы стали важной частью ведения больных раком. Включение лечебной физкультуры в реабилитационную программу представляется обоснованным с точки зрения положительного влияния на соматический и психофизиологический статус онкологических пациентов. Регулярные физические нагрузки, упражнения и другие методы реабилитации должны применяться с учетом противопоказаний, в противном случае они могут привести к клиническим осложнениям. В этой статье дается обзор научной литературы, касающейся лечебной физкультуры и других методов реабилитации для больных раком. Поиск проводился по базам данных MedLine и Cochrane Library.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак, реабилитация, физическая работоспособность, когнитивные функции, качество жизни, мышечная сила, утомляемость, физические упражнения

REHABILITATION OF ONCOLOGICAL PATIENTS

© Sergey G. Shcherbak^{1, 2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Tatyana A. Kamilova¹,
Aleksandr S. Golota¹, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}, Elena V. Usikova¹

¹ City Hospital No. 40 of the Kurortny District. 9 Lit. B Borisov str., Saint Petersburg Sestroretsk 191024 Russian Federation

² Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963> SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak SG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Makarenko SV, Usikova EV. Rehabilitation of oncological patients. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):19–35. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.49.73.002>

Received: 26.02.2024

Revised: 26.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Commensurate with advances in cancer medicine is a rapidly growing number of cancer survivors and an increased demand for cancer rehabilitation services. As cancers transition from diagnosis to chronic medical conditions, a continuum of rehabilitation care is required. Most surviving patients experience a wide range of symptoms and side effects and need rehabilitation. Cancer and its treatment impair the quality of life of cancer patients and survivors including their physical, psychological and cognitive functioning, and affect their independent daily activities. Rehabilitation of cancer patients is a new field that helps cancer survivors maintain the highest possible physical, social, psychological and professional functioning. Rehabilitation consists of many components, including physiotherapy, occupational therapy, neuropsychological and cognitive rehabilitation. Physical activity is an important component in the treatment and rehabilitation of cancer patients and improve functional health of cancer patients. An increase in muscle strength, a decrease in the side effects of radiation and chemotherapy and a decrease in fatigue were noted. To manage the patient's condition and tolerance of exercise intervention, individually adapted programs of physical exercises are used. To monitor the patient's condition and tolerance of exercise intervention, individually adapted programs of physical exercises in an interdisciplinary mode are used. Although interdisciplinary rehabilitation has not yet been implemented as routine care at all cancer centers, rehabilitation programs have become an important part of managing cancer patients. The inclusion of exercise therapy in the rehabilitation program seems reasonable from the point of view of a positive effect on the somatic and psychophysiological status of cancer patients. Regular physical activity, exercise and other physical modalities of rehabilitation should be applied in consideration of contraindications, otherwise they could lead to clinical complications. This article gives a review of the scientific literature concerning exercise and physical modalities for cancer patients. The search was conducted on the MedLine and The Cochrane Library databases.

KEYWORDS: cancer, rehabilitation, physical performance, cognitive functions, quality of life, muscle strength, fatigue, physical exercises

ВВЕДЕНИЕ

Термин «выживший после рака» (cancer survivor) введен еще в 1980-х годах, а сегодня благодаря успехам в развитии диагностики и лечения онкологических заболеваний популяция выживших после рака растет почти экспоненциально. Многие люди, перенесшие рак, испытывают сложности в повседневной жизни, так как около 50% из них имеют одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний, вызванных раком или его лечением. В связи с этим исследования по реабилитации больных раком являются быстро растущей областью и включают в себя работы по пререабилитации перед операцией для обеспечения лучшей выживаемости [44, 47, 64]. Большинство современных реабилитационных услуг в онкологии, предназначенные

для людей, переживших рак, следуют традиционной модели, ориентированной на заботу о физических функциях, когда они ухудшаются во время или после лечения рака, а не на заботе об общем состоянии человека. Современные модели выживания после рака, включающие психосоциальные и физические вмешательства, рекомендуются на всем протяжении заболевания — от момента постановки диагноза до терминальных стадий. Накапливается все больше данных о том, что реабилитация после рака может не только улучшить качество жизни, но и повысить выживаемость после рака [47]. Регулярная физическая активность является важным компонентом реабилитации больных раком, улучшающим функциональное состояние, физическую работоспособность, психическое здоровье и качество жизни онкологических пациентов. Крайне важно свести к минимуму

му функциональные нарушения и ограничения жизнедеятельности, с которыми сталкиваются пациенты во время и после лечения, и способствовать реинтеграции пациентов в общество. Для этого требуется скоординированная команда физиотерапевтов и специалистов по трудотерапии, которые знакомы с уникальными потребностями этой группы пациентов. Растет количество клинических исследований, поддерживающих использование интегративной онкологии и внедрение интегративных моделей лечения в рамках традиционной гинекологической онкологии и поддерживающей терапии рака. Необходимы дополнительные исследования для создания клинических рекомендаций, которые должны предоставлять специалистам-онкологам показания, при которых пациенты могут быть направлены на программу медицинской реабилитации как части интегративной онкологии [6].

Реабилитация способствует возвращению к работе за счет уменьшения связанных с раком симптомов и побочных эффектов лечения, повышения трудоспособности и интеграции пациентов в нормальную жизнь. Учитывая жизненно важное значение трудоспособности, пережившие рак демонстрируют высокую мотивацию для возвращения на работу. Онкологических больных следует информировать о реабилитации, особенно лечебной физкультуре (ЛФК), с момента постановки диагноза. Регулярно выполняемые физические упражнения оказывают наибольшее влияние на работоспособность и возможность возвращения к труду, что является важной проблемой для больных раком, поскольку многие пережившие рак могут и хотят работать [7].

РЕАБИЛИТАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

Изнурительная боль является одной из наиболее частых и постоянных проблем у больных раком и переживших его. Распространенность болевого синдрома составляет 55% в период лечения и 40% после него. В настоящее время фармакотерапия считается стандартным подходом к обезболиванию у онкологических пациентов. Как пациенты, так и многие медицинские работники не знают о потенциальных преимуществах реабилитации в лечении боли во время и после завершения терапии. Реабилитация таких пациентов основана на междисциплинарном

биопсихосоциальном подходе, направленном на оптимизацию функционирования и обезболивание. Точный диагноз — критически важный этап в принятии клинического решения. Произошел сдвиг от классификации боли, связанной с опухолью и лечением, к классификации при раке, основанной на механизме ноцицепции [9]. На ранней стадии лечения рака в большинстве случаев присутствует ноцицептивная и/или невропатическая боль, вызванная хирургическим вмешательством, лучевой и/или химиотерапией и связанная с повреждением ткани, которая может рассматриваться как временный побочный эффект. На более поздних этапах терапии к первичным причинам боли присоединяется сенсибилизация центральной нервной системы (ЦНС). В этом случае болевой синдром не связан с повреждением ткани и может быть объяснен измененной модуляцией боли, приводящей к так называемой центральной сенсибилизирующей или ноципластической боли (возникающей из-за измененной ноцицепции). У таких пациентов нарушенная эндогенная модуляция боли может изменить ответ как на специфическую, так и на общую ЛФК. Адаптация реабилитационных методов к преобладающему механизму боли может привести к увеличению их эффекта. Методы реабилитации, включая мануальную терапию, специфическую и общую ЛФК, безопасны и хорошо переносятся во время и после лечения рака, однако, несмотря на большое количество данных о положительном влиянии реабилитации на хроническую усталость, переносимость физической нагрузки и качество жизни, обезболивающие эффекты общей ЛФК незначительны [42, 59, 61]. ЛФК и мануальная терапия для облегчения боли во время и после лечения рака должны применяться с учетом характера боли и надлежащей оценки результатов. В частности, при ноцицептивной и невропатической боли в пораженной области специальные упражнения могут помочь в уменьшении гиперестезии, воспаления, биомеханического дефицита и мышечных спазмов [15].

Индивидуальные программы ЛФК различаются по содержанию (упражнения на мобилизацию, растяжение, укрепление мышц) и продолжительности (время, частота и интенсивность). Почти во всех исследованиях сообщается о положительном влиянии упражнений и пассивной мануальной мобилизации на диапазон движений. Облегчение боли может быть достигнуто за счет активации

механорецепторов и стимуляции быстропроводящих нервных волокон. Показано благотворное влияние пассивной мобилизации в течение первой недели после операции на долговременную распространность местно-регионарной боли. На данный момент нет строгих доказательств в поддержку использования массажа для облегчения боли у больных раком, однако возможны другие эффекты массажной терапии, такие как уменьшение беспокойства и стресса и улучшение общего самочувствия [15].

Физическая активность уменьшает побочные эффекты лечения, снижает риск рецидива рака и сопутствующих кардиометаболических заболеваний. Основываясь на результатах трех саммитов по физиотерапии, участие физиотерапевтов в решении проблем неинфекционных заболеваний, в том числе рака, объявлено неотложным профессиональным приоритетом [16]. Обычно под общей ЛФК подразумеваются аэробные и силовые тренировки. N.L. Stout и соавт. [59] обобщили 53 систематических обзора применения ЛФК в популяциях раковых пациентов и пришли к выводу, что индивидуально адаптированные программы физических упражнений полезны до, во время и после лечения всех типов рака и безопасны на всех стадиях болезни.

J. Nakano и соавт. опубликовали метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенных с использованием вопросника C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 — EORTC-QLQ-C30) [46], который показал, что у больных раком и переживших рак, выполнивших аэробные и/или упражнения с сопротивлением, боль была достоверно меньше. В Коクрановском обзоре обобщены полезные эффекты общей физической активности, аэробной ЛФК, упражнений с сопротивлением и трудотерапии [39]. Тип ЛФК и специфические методы, наиболее эффективные для облегчения боли, в упомянутых обзорах определить не удалось. При артритах, связанных с гормональной терапией, которую испытывают 50% переживших рак молочной железы (РМЖ), получавших ингибиторы ароматазы, рекомендуется комбинация аэробных тренировок и упражнений для укрепления мышц [45]. 150 минут в неделю аэробных и два раза в неделю силовых тренировок могут привести к клинически значимому уменьшению боли у таких пациенток [15]. Занятия

аэробикой могут нейтрализовать многие побочные эффекты противоопухолевой терапии и снизить смертность от всех видов рака за счет увеличения максимального поглощения кислорода [37].

Во многие реабилитационные практики вошел пилатес, который оказался статистически эффективнее других вмешательств для уменьшения боли у женщин с РМЖ [53]. Очень популярной в реабилитации рака становится йога, что отражено в обзоре 29 РКИ, выполненных S.C. Danhauer и соавт. [13]. Они сообщили об улучшении общего качества жизни и уменьшении усталости и стресса, но доказательства обезболивающего эффекта йоги у больных раком неубедительны.

Биологический механизм, посредством которого физические упражнения способствуют снижению смертности и улучшению общего состояния здоровья, является областью исследований, которая находится в зачаточном состоянии. Полезные эффекты ЛФК могут проявляться в виде изменений уровней биомаркеров крови и мочи. Использование таких биомаркеров может помочь в изучении специфических механизмов, посредством которых физические упражнения влияют на частоту рецидивов или прогрессирования рака. L.A. McDermott и соавт. [42] проанализировали 15 исследований (включая 12 РКИ) биомаркеров физической активности в крови и моче больных, перенесших рак. Реабилитационные мероприятия включали в себя или только аэробные, или аэробные и силовые тренировки, или только силовые тренировки средней интенсивности. ЛФК средней интенсивности оказывает значимое влияние на некоторые биомаркеры: после 6 месяцев силовых тренировок концентрации инсулина натощак либо значительно снизились, либо оставались относительно стабильными во время тренировок, но увеличились у нетренировавшихся пациентов; в результате тренировок уменьшилась резистентность к инсулину; уровни факторов IGFII (insulin like growth factor II) и IGFBP3 (insulin like growth factor binding protein 3) значительно снижены после 6 месяцев силовых тренировок; уровни IGFI и IGFBP3 увеличились в контрольной группе и снизились после 6-месячного аэробного тренинга, что привело к значимому различию между группами. В контрольной группе наблюдалось повышение уровня лептина, после упражнений — снижение. Сывороточные уровни остеокальцина оставались стабильными после выполнения программы упражнений, но увеличивались в контрольной группе.

Проведено РКИ по изучению влияния на функциональное состояние пациентов с раком амбулаторной программы трудотерапии (ТТ) / физиотерапии (ФТ), разработанной специально для возрастной категории старше 65 лет [52]. Способность исполнять социальные роли, физическое функционирование и стремление к активности значительно повысились в группах ТТ/ФТ. Трудотерапия снижает стресс у больных раком, что позволяет лучше справляться с психосоциальными проблемами и улучшает функционирование.

Таким образом, ЛФК безопасна и хорошо переносится как во время, так и после лечения рака и оказывает слабый обезболивающий эффект.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пятилетняя выживаемость при неметастатическом РМЖ превышает 84% [8]. Однако большинство пациенток сталкивается с широким спектром симптомов и побочных эффектов. Обычно последствиями РМЖ или его лечения являются боль, лимфатический отек, хроническая усталость и депрессия, кахексия, уменьшение емкости легких и диапазона движений, снижение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), а также психосоциальные последствия, такие как сокращение социальных контактов и жизненных ролей. 60% пациенток с РМЖ, перенесших операцию, страдают от значительного уменьшения мышечной силы рук, что серьезно сказывается на повседневной жизни. До недавнего времени в качестве лечения хронической усталости рекомендовалось уменьшение физических нагрузок. Такая практика привела к физиологическому парадоксу, так как недостаток активности вызывает катаболизм мышц, дальнейшую декомпенсацию и еще большую утомляемость. Именно поэтому после операции больше внимания следует уделять реабилитационному вмешательству. Пациентки, которые занимаются физическими упражнениями до, во время и после лечения РМЖ, чаще возвращаются к работе. Психологическое благополучие и ощущение своего тела также влияют на возвращение к работе. Низкоинтенсивные аэробные тренировки дважды в неделю хорошо переносятся даже пациентками, параллельно проходящими лучевую или химиотерапию, и способствуют приверженности лечению с ограниченным отсевом (менее 20%) [50].

Силовые упражнения могут быть особенно полезны для переживших РМЖ, так как

они обычно избегают пользоваться пораженной рукой, что приводит к ухудшению физического состояния. Проблема восстановления функций пораженной руки может стать системной проблемой, если потеря мышечной массы и увеличение количества жира в организме увеличивает риск развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. В большинстве реабилитационных программ тренировочные комплексы сочетают тренировку на выносливость с силовой тренировкой и расслабляющей терапией. У здоровых людей тренировка максимальной интенсивности (ТМИ) с акцентом на скорость в концентрической фазе способствует увеличению мышечной силы. Чтобы оценить влияние ТМИ на КЖСЗ женщин с РМЖ I–III стадий, пациентки были рандомизированы в тренировочную и контрольную группы. Тренировочная группа проводила силовые ТМИ дважды в неделю в течение трех месяцев, тогда как контрольная группа получала лечение без тренировок. Уровень приверженности составил 96%, что намного выше средних показателей качества вмешательств. Тренировочная программа оказалась мотивирующей, так как помогла увеличить мышечную силу на 20% и уменьшить чувство усталости. ТМИ хорошо переносится и улучшает физическое, ролевое, эмоциональное и социальное функционирование, одновременно уменьшая побочные эффекты, испытываемые во время и после противоопухолевого лечения, при этом в контрольной группе перечисленные показатели ухудшались. Результаты РКИ подтверждают положительный эффект как можно более раннего начала тренировок. Высокие тренировочные нагрузки вызывают благоприятные реакции в других тканях, например в костной. Это особенно важно для пациенток с РМЖ, у которых плотность костной ткани ниже нормальной. Силовые тренировки помогают предотвратить дальнейшую потерю костной массы. Полученные результаты дают авторам исследования основание рекомендовать включение высоконтенсивных силовых тренировок в реабилитацию больных РМЖ, сопровождающую тщательным обследованием и наблюдением за пациентками [8].

Пациенткам с лимфатическим отеком часто требуется специализированная помощь. Наиболее безопасным и полезным для уменьшения отека и увеличения мышечной силы представляется тренинг с сопротивлением. Однако сложность проблемы лимфодренажа требует строго индивидуального подхода [49].

Женщины, перенесшие РМЖ, страдают от одышки и снижения толерантности к физической нагрузке, измеряемой по пиковому потреблению кислорода. Одышка и непереносимость физических нагрузок после лечения РМЖ связаны со снижением уровня вентиляции легких, вторичным по отношению к ухудшению физического состояния, уменьшением жизненной емкости легких и слабостью вдыхательных мышц. Вовлечение лимфатических узлов радикально снижает максимальную объемную скорость выдоха. Респираторная физиотерапия является основным методом предотвращения этих осложнений. Легочная реабилитация, ранняя мобилизация и очищение дыхательных путей от мокроты положительно влияют на симптомы, связанные с респираторными осложнениями, и улучшают функции легких у пациенток с РМЖ. Продолжительность физиотерапии коррелирует с увеличением вентиляционного индекса и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Причем лучший эффект реабилитации и более интенсивная регенерация легких наблюдается после мастэктомии, нежели после консервативного лечения. Примечателен тот факт, что спирометрическая эффективность недельной реабилитации эквивалентна спонтанному восстановлению функций легких за полгода без реабилитации. Эффективность физиотерапии в восстановлении функций легких после лечения РМЖ особенно заметна у пациенток с поздними стадиями рака [38].

РАК ЛЕГКОГО

Выживаемость пациентов с раком легких увеличивается при эффективном лечении симптомов (одышки, чувства усталости, тревоги, депрессии и боли), поэтому важно обеспечить этим пациентам паллиативную помощь. Легочная реабилитация (ЛР) в онкологии — это междисциплинарное комплексное лечение для уменьшения послеоперационных осложнений и улучшения физической работоспособности пациентов с раком легких, которые получали лучевую или химиотерапию [35].

L. Edbrooke и коллеги провели клиническое испытание 8-недельной домашней программы ЛР в виде постепенно возрастающей физической активности у пациентов, получающих нехирургическую терапию по поводу рака легких [19]. Пациенты с неоперабельным раком легких часто имеют низкий соматический статус, низкую толерантность к физической нагрузке и физически неактивны. Реа-

билитация может уменьшить этот дефицит и повысить вероятность успешного завершения терапии. Через 6 месяцев, то есть после того, как активное лечение было закончено, отмечены различия в состоянии здоровья в пользу реабилитационной группы. Эти данные дополняют последний Кокрановский обзор по реабилитации/ЛФК у пациентов с распространенным неоперабельным раком легкого [51]. Проведенный в нем метаанализ показал положительное влияние ЛР на основе ЛФК на результаты 6-минутного теста ходьбы и КЖСЗ.

Новое руководство Европейского общества торакальных хирургов по восстановлению после операции на легких ERAS (Enhanced recovery after surgery) рекомендует использовать преабилитацию для пациентов с пограничной функцией легких или сниженной толерантностью к физической нагрузке [4].

Пациенты, проходившие химиотерапию по поводу рака легкого или злокачественной плевральной мезотелиомы, выполнили 8-недельную домашнюю ЛР-программу, сочетающую физические упражнения с терапевтическим просвещением и психосоциальной помощью. Раз в неделю физиотерапевт проводил индивидуальные занятия в доме пациента в течение 90 минут, включая терапевтическое обучение, тренировку с физической нагрузкой, мотивационное общение, психологическое и диетологическое консультирование. Тесты на толерантность к физической нагрузке, оценка качества жизни и психологическая оценка выполнены до и после ЛР. На основе первой оценки разработана индивидуальная программа тренинга для каждого пациента. Пациентам рекомендовано выполнять эту программу упражнений 30–45 минут в день по меньшей мере 5 дней в неделю. Программа включала в себя тренировку на выносливость на велоэргометре, упражнения на укрепление мышц с использованием ганттелей и ленты-эспандера, а также ходьбу и подъем по лестнице. Побочных эффектов ЛР не наблюдалось. Показатели физической активности и тревожности значительно улучшились. Переоценка после ЛР показала корреляцию этих результатов с соматическим статусом пациентов. Авторы считают, что ЛР на дому позволяет более эффективно адаптировать эту помощь к условиям жизни пациента [48]. Другие авторы также отмечают, что тренировки на дому увеличивают расстояние, пройденное за 6 минут (6MWD), и снижают тревожность. Однако улучшений в отношении одышки, депрессии или КЖСЗ они не наблюдали [63].

В проспективном РКИ изучали эффективность мобильного приложения с 12-недельной программой ЛР «eFil breath» и веб-сайта, предназначенного для регистрации и мониторинга данных о состоянии здоровья пациентов с раком легких в режиме реального времени. Участники были рандомизированы в группу, которая использовала только стандартную программу упражнений в течение 12 недель, или в группу, которая получала приложение с фиксированным режимом упражнений в течение первых 6 недель, а затем переключалась на приложение с интерактивным режимом упражнений на оставшиеся 6 недель. Через 12 недель у всех участников наблюдались значимые изменения 6MWD и показателя одышки mMRC (modified Medical Research Council) с 0,94 до 0,61. ЛР на основе мобильного приложения позволяет назначать ЛФК, соразмерную с физическим состоянием пациента, значительно увеличивает переносимость физической нагрузки и улучшает качество жизни у пациентов с раком легких независимо от стадии заболевания. Эта технология может быть альтернативой традиционным программам реабилитации на базе медицинских центров или дополнять их [35].

Данные метаанализа 15 РКИ с общим числом участников 870 человек по изучению влияния дыхательных упражнений на одышку, 6MWD, тревожность и депрессию у больных раком легких свидетельствуют о положительном влиянии дыхательных упражнений на одышку и 6MWD, особенно у пациентов после операции. Пациентов разделили на две группы (группа дыхательных упражнений и группа дыхательных упражнений в комбинации с другими упражнениями). Анализ показал, что дыхательные упражнения в отдельности и в комбинации с другими упражнениями оказывают одинаково благоприятное воздействие на одышку и 6MWD независимо от вида лечения. Авторы предлагают ввести дыхательные упражнения в рутинную клиническую практику [40]. По мере развития таргетной биологической терапии прогноз рака легких улучшается, и со временем это заболевание может стать более похожим на хроническое заболевание. Увеличение долгосрочной выживаемости больных раком и другие преимущества ЛР побудили Австралийское общество клинической онкологии опубликовать официальную позицию о том, что всем пациентам, страдающим раком легких, должны быть назначены физические упражнения как часть стандартной терапии [58].

РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рак головы и шеи (РГШ) и его лечение вызывают нарушение глотания, речи, дыхания, слабость, а также психосоциальные проблемы, такие как тревожность и депрессия, связанные с неизвестностью и изменением вида тела. Многофакторные функциональные и физические нарушения, требующие реабилитационных вмешательств, распространены у амбулаторных больных РГШ. Чтобы оптимизировать реабилитацию пациентов, возникла тенденция внедрения скоординированного междисциплинарного подхода к реабилитационной помощи, более эффективного, чем помочь медицинских специалистов, решающих отдельные проблемы пациентов, особенно если у пациента имеются несколько проблем, что часто встречается при прогрессирующем РГШ. В качестве основы для междисциплинарной реабилитации применяется интегративная биopsихосоциальная модель Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья (International Classification of Functioning, Disability and Health — ICF), разработанная Всемирной организацией здравоохранения [65]. Модель ICF описывает индивидуальное функционирование в контексте, состоящем из двух частей: 1) функционирование и инвалидизация; 2) факторы окружающей среды и личностные факторы. Расхождения в текущем и желаемом статусе по каждому из этих компонентов определяют индивидуальную реабилитационную цель человека и вмешательства, которые необходимо применить. Например, пациент, получающий химиорадиотерапию, не может выполнять повседневные действия, такие как еда, питье и ходьба, из-за зависимости от питательной трубки и хронической усталости. Для улучшения способности адаптироваться к ограничениям применяют когнитивно-поведенческую терапию. Поскольку физические и когнитивные вмешательства выполняются одновременно в рамках междисциплинарной реабилитационной помощи, этот подход может иметь синергетический эффект [5].

С 2011 г. в Институте рака Нидерландов пациентам с прогрессирующим РГШ предлагается междисциплинарная программа реабилитации больных раком головы и шеи (МРГШ) на протяжении всего периода лечения рака. Кроме хирурга, радиотерапевта, химиотерапевта и стоматолога, в МРГШ участвуют логопед, диетолог, физиотерапевт, трудотерапевт, медицинский социальный работник, психолог

и арт-терапевт. У пациентов, которые участвовали в МРГШ, наблюдались положительные результаты по КЖСЗ, более быстрое восстановление, чем у пациентов, получавших стандартный уход [5].

Одним из препятствий на пути использования реабилитации является отсутствие специфических для РГШ реабилитационных программ. В последние годы в практику некоторых многопрофильных клиник стали включать лечение патологии языка/речи (ЛПР), что увеличило возможности для направления в амбулаторное учреждение [43]. При этом специфические для РГШ ТТ и ФТ остаются фрагментарными даже в крупных онкологических центрах. Большое популяционное исследование с участием 16 194 пациентов, цель которого состояла в том, чтобы оценить уровень использования реабилитационных услуг у пациентов с РГШ в США, показало, что только 26,2% получают ТТ/ФТ и 20,7% — ЛПР [62].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями (ГЗН) часто наблюдаются потеря мышечной массы и снижение мышечной силы. К значимым факторам, связанным с толщиной мышц, относятся число лимфоцитов, нутриционный статус и физическая активность. Число лимфоцитов считается показателем питания, снижающимся при прогрессирующем недоедании, хотя может быть уменьшено и химиотерапией. Важными компонентами мышечной слабости, напрямую связанными с отсутствием физической активности, являются изменения свойств сократительного аппарата и уменьшение количества сократительных белков. Реабилитационные вмешательства, направленные на повышение физической активности и нутриционного статуса, необходимы для улучшения мышечной функции у пациентов с ГЗН [25].

Саркопения ассоциирована с непереносимостью химиотерапии и плохим прогнозом у пациентов с лимфомой. Цитостатики непосредственно вызывают потерю мышечной ткани за счет усиления протеолиза, повышения уровня воспалительных цитокинов, уменьшения микроциркуляторного русла мышц, повреждения митохондрий и продукции активных форм кислорода [14]. У пациентов с ГЗН присутствуют физические и психические симптомы, такие как цитопения,

тошнота, рвота, анорексия, упадок сил, тревожность и депрессия, связанные с мышечной дисфункцией [10]. Эти симптомы могут привести к снижению физической активности и развитию синдрома бездействия.

Выжившие пациенты с лимфомой обычно жалуются на долгосрочные и поздние побочные эффекты лечения, такие как хроническая усталость, боль, мышечная слабость, невропатии, тревожность, депрессия, снижение функциональности и качества жизни [12, 28, 55]. Программы, включающие в себя физические упражнения и релаксацию, оказывают положительное влияние на эти симптомы. В рамках исследования «Релаксация и упражнения при лимфоме» (Relaxation and Exercise In Lymphoma) пациенты прошли 12-недельную домашнюю программу реабилитации с регулярным наблюдением опытного инструктора. Домашняя реабилитация после химиотерапии была в целом положительным опытом для 86% пациентов и способствовала восстановлению. Они почувствовали, что участие в программе обеспечивает мотивацию и ощущение безопасности, и подчеркнули свою потребность в советах по здоровому образу жизни. Таким образом, реабилитационные программы после завершения лечения пациентов с ГЗН должны включать в себя наблюдение, поддержку мотивации, ЛФК и рекомендации по здоровому образу жизни [30].

АБДОМИНАЛЬНЫЙ РАК

Хирургическая операция в сочетании с лучевой и/или химиотерапией является стандартным лечением раковых опухолей брюшной полости. Недоедание, снижение физической активности и боль увеличивают риск неоптимального заживления после операции. Кроме того, 70% пациентов с колоректальным раком, 10–79% с раком предстательной железы, 42–70% пациентов с гинекологическим раком испытывают после операции симптомы дисфункции тазового дна (мочевого пузыря, кишечника и репродуктивных органов). После операции по поводу колоректального, гинекологического или рака предстательной железы стадии I–III пациенты прошли 8-недельную программу реабилитации, проводимую физиотерапевтом, физиологом, психологом-медиком и диетологом. Образовательная часть программы включала в себя описание роли мышц тазового дна в функции мочевого пузыря и кишечника. Набор в эту программу оказался более сложным, чем ожидалось, —

уровень согласия на участие в программе реабилитации составил 24%, однако удовлетворенность участников — 96%. После реабилитации наблюдались клинически и статистически значимые изменения. Способность переносить физическую нагрузку, сила сжатия руки, уровня физической активности увеличились, симптомы со стороны кишечника и депрессия уменьшились, уверенность в собственных возможностях и КЖСЗ повысились сразу после окончания программы и сохранялись через 6 месяцев. ЛФК для мышц тазовой диафрагмы увеличивает их сократительную способность и улучшает контроль сфинктеров. Кроме того, участники группы реабилитации ежедневно совершали больше шагов, чем пациенты группы сравнения, в течение периода реабилитации и последующих периодов. В группе сравнения не обнаружено существенных различий в симптомах мочевого пузыря и кишечника, уровнях физической активности, тревожности и депрессии через 8 недель и 6 месяцев после операции по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о том, что эти осложнения не разрешаются спонтанно. Таким образом, онкологическую реабилитацию следует считать необходимым компонентом стандартной помощи при раке брюшной полости и таза [23].

Несмотря на риск серьезных осложнений, таких как обструкция кишечника, пневмония и тромбоз глубоких вен, пациенты проводят без движения большую часть времени после операции по поводу рака брюшной полости, физически активны 1–6% времени, которое они проводят в больнице, тогда как ранняя мобилизация (сидение, стояние и ходьба) считается одним из ключевых факторов минимизации осложнений после абдоминальной операции. Знания о важности мобилизации у пациентов отсутствуют. Одним из инструментов поддержки мобилизации в условиях больницы является разработанный шведскими реаниматологами метод изменения поведения пациента под названием Activity board. Activity board — это доска, висящая на стене у кровати пациента, на которой имеются значки для обозначения разных типов упражнений и красные/зеленые магниты для обозначения цели, которая должна быть достигнута, и достигнутой цели, соответственно. Ежедневно физиотерапевт и пациент ставят задачи по мобилизации, частоте и расстоянию прогулок, частоте сидения на кровати или в кресле и дыхательным упражнениям. После достижения каждой цели пациент поворачи-

вает магнит с красной стороны на зеленую. Таким образом пациент видит, что сделано и что осталось сделать в течение дня. В РКИ эффективности использования Activity board были включены пациенты, которым была запланирована операция на брюшной полости по поводу колоректального рака, рака яичника или мочевого пузыря. После операции все они получали индивидуальную физиотерапию, включая мобилизационные и дыхательные упражнения. Все виды физической активности после операции (сидение, стояние, ходьба, вертикальное положение), а также активность перистальтики показали разницу в пользу группы, использующей Activity board, по сравнению с группой стандартного лечения. Ни одному из пациентов группы, использующей Activity board, не требовалась после операции легочный дренаж, нефростомия или вакуумный отсос. Показана корреляция между числом шагов и продолжительностью пребывания в больнице ($p < 0,001$). Доска Activity board представляется удобным инструментом, пригодным для ранней мобилизации даже ослабленных пациентов [54].

МЕТАСТАЗЫ В КОСТЯХ

Несмотря на известные преимущества регулярной физической активности для больных раком, костные метастазы часто воспринимаются как противопоказание к назначению ЛФК, так как при наличии нестабильных костных участков они могут привести к патологическим переломам и повышенному уровню боли. Тем не менее функциональные нагрузки (например, ходьба) оказывают положительное влияние на костную массу, поэтому пациентов с метастазами в кости, остеопенией и остеопорозом следует поощрять поддерживать уровни физической активности как можно дольше и включать упражнения с минимальной нагрузкой для сохранения костной массы [37].

Литические (разрушающие кости) метастазы, характерные для миеломы и почечно-клеточного рака, более склонны осложняться переломами по сравнению с остеобластными (стимулирующими рост костей) метастазами, распространенными при раке предстательной железы. Система оценки риска переломов Mirels Classification включает в себя локализацию метастазов, уровень интенсивности боли, величину очага поражения и служит основой для назначения индивидуальной ЛФК. Физические упражнения рекомендованы пациентам с низким риском.

Аэробные и силовые упражнения следует проводить, избегая нагрузки на кости в зонах метастатического поражения. Использование ортезов помогает предотвратить контрактуры, атрофию мышц и тромбоз [57]. При назначении реабилитационных вмешательств пациентам с метастазами в костях важен междисциплинарный многопрофильный подход с участием онколога, радиотерапевта, лабораторного врача, диетолога и физиотерапевта, для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском — кардиолога. В случаях, когда регулярные физические нагрузки и упражнения противопоказаны, с целью улучшения соотношения мышечной силы/выносливости может быть полезной нервно-мышечная электростимуляция [37].

АМПУТАЦИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОМОЙ

Отделение саркомы Онкологического центра при Университете штата Огайо (Wexner Medical Center) разработало мультидисциплинарную программу для онкологических пациентов, перенесших ампутацию конечности, которая начинается преабилитацией и продолжается интраоперационным сотрудничеством между онкологами и пластическими хирургами для выполнения резекции и целевой реиннервации мышц (ЦРМ), а затем постоперационной реабилитацией пациента. ЦРМ — это процедура переноса нерва, которая способствует снижению частоты возникновения и тяжести болезненной невропатии и фантомных болей у пациентов с ампутированными конечностями [1]. Согласно оптимальному протоколу реабилитации пациентов с метастазами в костях, 2–4 недели после операции пациенты находятся в хирургической клинике и обследуются онкологическим реабилитологом-физиотерапевтом. Обследование включает в себя оценку диапазона и силы движений, остаточной боли и отека конечностей, потребности в помощи в повседневной жизни. Пока восстанавливается иннервация коаптированных нервных волокон, внимание сосредоточено на десенсибилизации остаточной боли в конечностях и контроле отеков, включая ручной лимфодренаж. Для подготовки к протезированию рекомендуются упражнения на растяжение и укрепление неповрежденной конечности и основной мускулатуры. Усиление программ продолжается с акцентом на бедра и слабые места, отмеченные при обследовании. Помимо ходьбы, у пациента с трансфеморальной ампутацией сила

разгибания бедра играет важную роль в вертикальной позе и контроле протеза коленного сустава. Кроме того, более половины пациентов с ампутированными конечностями жалуются на постоянную боль в пояснице. Укрепление мышц вокруг позвоночника помогает улучшить его стабилизацию и равновесие и снизить риск развития этой патологии. По мере того, как пациенты осваивают ходьбу на ровных поверхностях, тренировки становятся более разнообразными и включают лестницу, пандусы, боковые уклоны, неровные поверхности и, наконец, бег [1, 18].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Клинический статус больных раком, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), широко варьирует в связи с нейтропенией после высокодозной химиотерапии. Ежедневная клиническая нестабильность этой группы пациентов препятствует применению протоколов тренировок, которые могут недооценивать или переоценивать толерантность к физической нагрузке, влияя на приверженность пациентов лечению. А.Р. Fioritto и коллеги провели первое исследование, в котором показана возможность и целесообразность индивидуальной программы тренировок в стационаре для больных после трансплантации ГСК на основе суточных клинических и гематологических параметров [22]. Пациенты выполняли упражнения под ежедневным клиническим, гемодинамическим и гематологическим контролем. Программа тренировок включала в себя разминку с упражнениями на растяжение, координацию и равновесие, затем 10–20 минут аэробных упражнений средней интенсивности на уровне 50–70% резерва сердечного ритма с использованием эргометра для нижних конечностей и 2–5 минут «охлаждения» в виде упражнений на растяжение и дыхание. Противопоказаниями и критериями прерывания тренировки считались: увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более чем на 20% от целевой зоны тренировки, систолическое АД <90 или >160 мм рт.ст., снижение сатурации SpO₂ более чем на 4%, жалоба на давление в груди, обморок или предобморочное состояние, кровотечение (носовое, катетерное), тошнота и/или рвота, сильная мышечная боль, одышка, потеря или обструкция сосудистого доступа, других зондов или катетеров. Выполнимость программы упражнений продемонстрирована

100% набором, 86% приверженностью и 12% уровнем отсева без нежелательных побочных явлений. Не было случаев отсева, связанного с самой госпитальной программой тренировок. Аэробные упражнения средней интенсивности способствуют функциональной независимости, уменьшению симптомов усталости, восстановлению иммунитета, минимизации побочных эффектов лечения и улучшению КЖСЗ пациентов, перенесших трансплантацию ГСК. Авторы исследования пришли к заключению, что индивидуальная программа ЛФК в стационаре с ежедневным контролем клинических, гемодинамических и гематологических параметров может быть частью реабилитации этих пациентов [22].

СВЯЗАННАЯ С РАКОМ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Контроль связанной с раком когнитивной дисфункции (СРКД) является жизненно важным компонентом помощи пережившим рак пациентам. Симптомы СРКД могут включать в себя трудности с вниманием и концентрацией, плохую кратковременную память, снижение скорости обработки информации и исполнительной функции. С СРКД связан ряд поведенческих симптомов и факторов образа жизни, включая изменчивость настроения, бессонницу, отсутствие физической активности и ожирение [2]. 35% переживших рак продолжают испытывать симптомы СРКД в течение месяцев или лет после завершения противоопухолевого лечения и оказывать существенное влияние на качество жизни, социальную интеграцию и возможность возвращения к работе [34].

Стандарта лечения СРКД не существует. Исследования показали, что существует потенциал улучшения рабочей памяти (РП) во время стационарной реабилитации и последующего самостоятельного онлайн-обучения в домашних условиях. Пациентам с раком и когнитивными жалобами было предложено пройти 25 сеансов по программе Cogmed QM во время трехнедельной стационарной много-профильной онкологической реабилитации, а затем продолжить занятия дома после выписки. Около 90% участников придерживались вмешательства во время реабилитации, 65,5% — последующего выполнения программы на дому. Все участники, завершившие сеансы Cogmed QM, продемонстрировали улучшение выполнения тренировочных задач ($p < 0,01$). Результаты показывают, что приверженность пациентов к самостоятель-

ному онлайн-обучению РП после выписки из реабилитации была снижена [20].

Многопрофильный научно-медицинский центр Cedars-Sinai по лечению и реабилитации рака (Калифорния) разработал метод когнитивной реабилитации при СРКД под названием *Emerging from the haze* («Выход из мглы») с элементами поведенческих стратегий снятия стресса и улучшения настроения в клинических условиях. A. Asher и соавт. проанализировали клинические результаты вмешательства *Emerging from the haze* у 20 когорт пациентов, которые получили противоопухолевую терапию разных форм рака [2]. *Emerging from the haze* — это многоплановая программа когнитивной реабилитации, разработанная для поддержки пациентов, испытывающих СРКД после активного лечения рака, которая включает в себя 6 еженедельных 2,5-часовых сеансов. Сеансы проводят нейропсихолог и врач-онкореабилитолог в виде лекций с демонстрацией слайдов и последующим обсуждением. Участникам предоставляется печатное учебное пособие с необходимой медицинской информацией, которое включает в себя разъяснения к слайдам и домашнее задание для закрепления ключевых принципов. Программа *Emerging from the haze* охватывает многочисленные клинические проблемы, связанные с СРКД. Значительные улучшения отмечены участниками в самоотчете о когнитивной функции сразу после вмешательства и через 3, 6 и 12 месяцев. Большинство участников оценили каждую из областей, охваченных в программе, как превышающую ожидания. Главными направлениями программы являются релаксация, настроение и контроль стресса, за которыми следуют модули сна и физических упражнений. Результаты исследования A. Asher и соавт. свидетельствуют в пользу когнитивной реабилитации больных с СРКД независимо от типа опухоли [2].

В систематическом обзоре 19 исследований, в том числе 12 РКИ, рассмотрены программы когнитивной реабилитации больных СРКД. В каждом исследовании выявлены улучшения по меньшей мере одного когнитивного показателя, чаще всего сообщалось об объективном улучшении памяти. Когнитивно-поведенческая реабилитация включает в себя компоненты когнитивно-поведенческой психотерапии (например, расслабление), но их общее содержание и цели различны. Результаты анализа показывают, что клиническая реализация программ когнитивной реабилитации положительно влияет на когнитивное

функционирование и является важным направлением лечения больных раком [21].

РАКОВАЯ КАХЕКСИЯ И МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

При раковой кахексии происходит атрофия мышц и потеря массы тела, что ускоряет прогрессирование рака, ухудшает результаты хирургической операции и снижает выживаемость. Для противодействия атрофии мышц используются комплексные методы лечения, в том числе упражнения на сопротивление с умеренными нагрузками. Одновременно с уменьшением мышечной массы происходит структурный сдвиг от медленно сокращающихся мышечных волокон в сторону быстро сокращающихся волокон. Чтобы вызвать мышечную гипертрофию, величина нагрузки имеет решающее значение, так как умеренная тренировочная нагрузка будет стимулировать только медленно сокращающиеся, но не быстро сокращающиеся мышечные волокна. Уменьшение массы устойчивых к усталости медленных волокон частично ответственно за непереносимость физической нагрузки и быструю утомляемость, часто наблюдаемую у больных раком. Это означает, что, если физическое состояние пациента позволяет, более высокие нагрузки полезны для замедления потери мышечной массы [31].

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Реабилитация на базе онкоцентра с последующим назначением домашних упражнений при регулярном наблюдении является предпочтительной моделью ЛФК-реабилитации больных раком, которая дополнительно усиливается коммуникацией между онкологами и ЛФК-специалистами и оперативным сообщением результатов лечения медицинской бригаде. На этих принципах канадскими реабилитологами разработана и внедрена клинически интегрированная программа «Оздоровление и упражнения для выживших после рака», которая отражает сильные стороны моделей реабилитации в больнице и «на дому», при этом «дом» подразумевает различные независимые условия для занятий, включая фитнес-центры и мероприятия на свежем воздухе. Новаторская по своей структуре программа продемонстрировала центральную роль онкоцентра в оказании поддерживающей помощи пациентам, которые в ней нуждаются. Участникам доступны еженедельные групповые занятия,

чтобы отработать технику упражнений. Для самостоятельного выполнения упражнений пациенты получили подробное руководство по программе, эспандеры и гимнастические мячи. Контрольные обследования для переоценки и адаптации программы упражнений запланированы через 6, 12, 24 и 48 недель после первоначальной оценки и назначения упражнений. Несмотря на значительный отсев, программа реабилитации больных раком продемонстрировала клинически значимое улучшение функциональных результатов и получила высокую оценку участников. Функциональные возможности и показатели качества жизни улучшились за 6 недель и увеличивались или сохранялись 48 недель [56].

S.R. Gomersall и коллеги изучали выполнимость и эффективность индивидуальной программы ЛФК, усиленной текстовыми сообщениями на мобильный телефон, для повышения активности в течение всего дня во время и после 12-недельной клинической программы ЛФК-реабилитации для выживших после рака [26]. Вмешательство привело к значительному сокращению времени сидения и увеличению времени активности пациентов. Несмотря на средний возраст участников 70 лет, отмечен высокий уровень вовлеченности, демонстрирующий, что такие вмешательства осуществимы и приемлемы для этой возрастной группы пациентов.

Мобильные приложения для мониторинга симптомов и модули электронного обучения помогают преодолевать боль и усталость у переживших рак [32]. Эти приложения для смартфонов могут увеличить доступ к образовательным ресурсам и стратегиям самоконтроля, повысить приверженность программам ЛФК и/или физической активности в целом у онкологических пациентов [15, 56].

S.B. Kadiri и соавт. [36] разработали мобильное приложение Fit 4 Surgery для реабилитации на дому и в течение 18 месяцев тестировали его возможности у пациентов, перенесших резекцию легкого. Приложение и программа упражнений усовершенствованы группой специалистов, состоящей из торакальных хирургов, физиотерапевтов, представителей пациентов и разработчиков приложений. В дополнение к индивидуальной консультации пациентам предоставлена инструкция по использованию приложения. В приложение Fit 4 Surgery включены 10 аэробных и силовых упражнений для верхних и нижних конечностей по программе «Реабилитация при оперированном раке легкого» и видео

с образовательной программой об операции и значении физических упражнений. Каждое упражнение продемонстрировано пациенту в серии видеоклипов. Приложение сообщает пациенту целевую ЧСС (>60% от максимальной ЧСС), которая должна быть достигнута во время каждого упражнения, в то время как пульсоксиметр непрерывно измеряет ЧСС и уровень кислородной сатурации. Пользователи могут видеть уровни физической активности и прогресс, оставить свои комментарии в аудиозаписи. Данные из приложения передаются исследовательской группе. Исследование S.B. Kadiri и соавт. продемонстрировало возможность приемлемого для пациентов ЛФК-вмешательства в период до и после операции с помощью мобильного приложения, которое компенсирует трудности приема пациентов на занятия, связанные с дефицитом реабилитационных классов. Частота отсева пациентов, использующих приложение, значительно ниже, чем в группе амбулаторной реабилитации (32 vs 79%) [36].

Проведено 12-недельное РКИ влияния реабилитационного вмешательства, основанного на использовании программного обеспечения для социальных сетей (combined exercise intervention based on internet and social media software — CEIBISMS), на мышечную силу и кардиореспираторный потенциал пациенток после операции на РМЖ [17]. С помощью мобильного приложения участницы получали дистанционный видеоИнструктаж по тренировке мышц и выполняли заданное число шагов. Также с помощью персональной видеоИнструкции проводили кардиореспираторные тренировки. Физические упражнения с постепенным увеличением интенсивности выполнялись под руководством физиотерапевтов. Побочные эффекты регистрируют, и при необходимости тренинг прекращают. Разнообразные упражнения с помощью интернет-приложений могут улучшить психологическое состояние пациенток с РМЖ. Зарегистрированные изменения показали, что CEIBISMS значительно превосходит традиционные методы в отношении жизнеспособности, психического здоровья и самооценки изменения здоровья. Выполнение CEIBISMS привело к значительному улучшению результатов тестов на вставание со стула и на подъем руки, что связано с увеличением мышечной силы, и увеличению максимального поглощения кислорода по сравнению с контрольной группой при отсутствии побочных эффектов [17].

Еще одной темой для обсуждения стала потребность в информации, в частности в рекомендациях по диете. Опрос 230 переживших рак показал, что 98% респондентов хотели получить дополнительную информацию о коррекции питания после лечения. По завершении лечения пациенты чаще получают специфическую для рака информацию самостоятельно, нежели от медицинского персонала [28]. Постоянный контакт с медицинскими специалистами и консультации по вопросам здорового питания и образа жизни должны быть доступными для выживших после рака [29]. Существует острая необходимость в обучении онкологических медицинских работников основам научно обоснованной интегративной онкологии для удовлетворения потребностей пациентов с онкологическими заболеваниями, чтобы облегчить симптомы и побочные эффекты [3].

Во время и после лечения рака питание является важным компонентом поддерживающего лечения для пациентов и членов их семей. Научные данные неизменно показывают, что плохое питание может снизить приверженность лечению рака и выживаемость. Консультирование по вопросам питания остается одной из основных неудовлетворенных потребностей пациентов и их семей на всем пути развития рака, в результате многие онкологические больные до сих пор не получают адекватной нутритивной поддержки. Помимо базовой информации о здоровом питании, в работе с пациентами с пониженным весом, пациентами с недостаточностью питания и пациентами со сложными диетическими ситуациями важна роль врача-диетолога [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитация онкологических пациентов — это новая область, которая помогает выжившим после рака поддерживать максимально доступное физическое, социальное, психологическое и профессиональное функционирование. Реабилитация состоит из многих компонентов, включая физиотерапию, трудотерапию, лечение патологии речи, нейропсихологическую и когнитивную реабилитацию, терапию лимфедемы и тазового дна. Хотя реабилитация и признана важным компонентом оказания высококачественной помощи при раке, получить ее было проблематичным для большинства выживших онкологических больных. Настало время, когда медицинское сообщество начало работу над

изменением этой реальности, предоставляя междисциплинарные комплексные услуги выжившим больным раком [60]. Современная концепция лечения рака предполагает интеграцию реабилитационных процедур на протяжении всего континуума лечения, начиная с этапа диагностики и продолжая во время наблюдения выживших пациентов, для контроля ожидаемого снижения функционального статуса, связанного с противоопухолевой терапией. Недостаточная осведомленность о долгосрочных потребностях этой категории больных и преимуществах реабилитации представляет собой важную проблему в клинической практике [41].

Комплексная программа реабилитации рака вряд ли будет иметь значимый эффект без участия онкологов. Физиотерапевты, логопеды и другие специалисты, как правило, получают только начальную подготовку по онкологии в рамках своего последипломного образования. Однако для максимальной эффективности и безопасности терапевтических вмешательств этого недостаточно. Например, лечение дисфункции плеча у больных РМЖ требует знания типа резекции и реконструкции, воздействия лучевой и химиотерапии, лимфедемы, периферической невропатии и других расстройств. Невыполнение этого требования может привести не только к неоптимальному плану лечения и ограниченным функциональным результатам, но и к ятрогенным осложнениям. Американская ассоциация физиотерапевтов предлагает ввести клиническую специализацию по онкологической физиотерапии. Хотя эффективность реабилитационной ЛФК в целом доказана, необходимы дополнительные исследования в отношении ее безопасности для пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной химиотерапией [33, 61].

При том что междисциплинарная реабилитация еще не реализована как обычная помощь во всех онкоцентрах, реабилитационные программы стали важной частью ведения больных раком. Даже несмотря на то, что оптимальный тип, частота, интенсивность и продолжительность физических упражнений и физической активности в целом все еще остаются малоизученными, включение ЛФК в реабилитационную программу для онкологических больных представляется обоснованным с точки зрения положительного влияния на соматический и психофизиологический статус пациентов [11]. Информирование специалистов и пациентов, междисциплинар-

ное сотрудничество необходимы для достижения реального прогресса в улучшении состояния пациентов во время и после лечения рака [27].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alexander J.H., Jordan S.W., West J.M. et al. Targeted muscle reinnervation in oncologic amputees: early experience of a novel institutional protocol. *J Surg Oncol.* 2019;120(3):348–358. DOI: 10.1002/jso.25586.
2. Asher A., Dyk K., Jo M.Y. et al. Cancer-related cognitive impairment: retrospective analyses of a multidimensional, psychoeducation-based cognitive rehabilitation intervention. *Clin J Oncol Nurs.* 2019;23(3):301–308. DOI: 10.1188/19.CJON.301-308.
3. Bao T., Greenlee H., Lopez A.M. et al. How to make evidence-based integrative medicine a part of everyday oncology practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023;43:e389830. DOI: 10.1200/EDBK_389830.
4. Batchelor T.J.P., Rasburn N.J., Abdelnour-Berchtold E. et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the enhanced recovery after surgery (ERASVR) society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91–115. DOI: 10.1093/ejcts/ezy301.

5. Beck A.C.C., Passchier E., Retèl V.P. et al. Study protocol of a prospective multicenter study comparing (cost-)effectiveness of a tailored interdisciplinary head and neck rehabilitation program to usual supportive care for patients treated with concomitant chemo- or bioradiotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):655. DOI: 10.1186/s12885-019-5874-z.
6. Ben-Arye E., Lavie O., Heyl W. et al. Integrative Medicine for Ovarian Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(6):559–568. DOI: 10.1007/s11912-023-01359-8.
7. Cenik F., Mähr B., Palma S. et al. Role of physical medicine for cancer rehabilitation and return to work under the premise of the “Wiedereingliederungsteilzeitgesetz”. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(19–20):455–461. DOI: 10.1007/s00508-019-1504-7.
8. Cešeiko R., Eglītis J., Srebnījs A. et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol*. 2019;41(2):166–172. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13249.
9. Chimenti R.L., Frey-Law L.A., Sluka K.A. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys. Ther.* 2018;98(5):302–314. DOI: 10.1093/ptj/pzy030.
10. Da Silva J.R. Jr, Wiegert E.V.M., Oliveira L., Calixto-Lima L. Different methods for diagnosis of sarcopenia and its association with nutritional status and survival in patients with advanced cancer in palliative care. *Nutrition*. 2018;60:48–52. DOI: 10.1016/j.nut.2018.09.003.
11. Dalton S.O., Johansen C. European cancer rehabilitation and survivorship, 2018: one of a kind. *Acta Oncol*. 2019;58(5):519–521. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1606937.
12. Damlaj M., El Fakih R., Hashmi S.K. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev*. 2019;33:63–73. DOI: 10.1016/j.blre.2018.07.003.
13. Danhauer S.C., Addington E.L., Cohen L. et al. Yoga for symptom management in oncology: a review of the evidence base and future directions for research. *Cancer*. 2019;125(12):1979–1989. DOI: 10.1002/cncr.31979.
14. Davis M.P., Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8(1):86–101. DOI: 10.21037/apm.2018.08.02.
15. De Groot A., Penen F., Dams L. et al. Best-evidence rehabilitation for chronic pain part 2: pain during and after cancer treatment. *J Clin Med*. 2019;8(7):E979. DOI: 10.3390/jcm8070979.
16. Dean E., Skinner M., Myezwa H. et al.; Global Health Working Group. Health competency standards in physical therapist practice. *Phys Ther*. 2019;99(9):1242–1254. DOI: 10.1093/ptj/pzz087.
17. Dong X., Yi X., Gao D. et al. The effects of the combined exercise intervention based on internet and social media software (CEIBISMS) on quality of life, muscle strength and cardiorespiratory capacity in Chinese postoperative breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):109. DOI: 10.1186/s12955-019-1183-0.
18. Dumanian G.A., Potter B.K., Minton LM. et al. Targeted muscle reinnervation treats neuroma and phantom pain in major limb amputees: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2019;270(2):238–246. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003088.
19. Edbrooke L., Aranda S., Granger C.L. et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2019;74(8):787–796. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212996.
20. Engan H., Skanke F., Dahl V. et al. The feasibility of web-based working memory training in patients with cancer attending inpatient rehabilitation. *Integr Cancer Ther*. 2023;22:15347354231164401. DOI: 10.1177/15347354231164401.
21. Fernandes H.A., Richard N.M., Edelstein K. Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3253–3279. DOI: 10.1007/s00520-019-04866-2.
22. Fioritto A.P., Oliveira C.C., Albuquerque V.S. et al. Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil*. 2021;43(3):386–392. DOI: 10.1080/09638288.2019.1626493.
23. Frawley H.C., Lin K.Y., Granger C.L. et al. An allied health rehabilitation program for patients following surgery for abdomino-pelvic cancer: a feasibility and pilot clinical study. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):1335–1350. DOI: 10.1007/s00520-019-04931-w.
24. Frenkel M., Sapire K.J., Lacey J. et al. «What should I eat?»—addressing questions and challenges related to nutrition in the integrative oncology setting. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(11):1557–1567. DOI: 10.1007/s11912-022-01308-x.
25. Fukushima T., Nakano J., Ishii S. et al. Factors associated with muscle function in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):1433–1439. DOI: 10.1007/s00520-019-04955-2.
26. Gomersall S.R., Skinner T.L., Winkler E. et al. Feasibility, acceptability and efficacy of a text message-enhanced clinical exercise rehabilitation intervention for increasing 'whole-of-day' activity in people living with and beyond cancer. *BMC Public Health*. 2019;19(Suppl 2):542. DOI: 10.1186/s12889-019-6767-4.
27. Gupta E., Mitchell C.H., Ngo-Huang A. et al. Addressing social determinants of health to reduce disparities

- among individuals with cancer: insights for rehabilitation professionals. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(6):659–669. DOI: 10.1007/s11912-023-01396-3.
28. Hackett F., Dowling M. Lymphoma survivors' experiences at the end of treatment. *J. Clin. Nurs.* 2019;28(3–4):400–409. DOI: 10.1111/jocn.14658.
 29. Hathiramani S., Pettengell R., Moir H., Younis A. Lymphoma survivors' experience of participation in a home-based intervention post-chemotherapy. *Qual Life Res.* 2019;28(11):2951–2955. DOI: 10.1007/s11136-019-02244-3.
 30. Hathiramani S., Pettengell R., Moir H., Younis A. Relaxation and exercise in lymphoma survivors (REIL study). *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2019;11:17. DOI: 10.1186/s13102-019-0127-7.
 31. Hegedus A., Trzaskoma L., Soldos P. et al. Adaptation of fatigue affected changes in muscle EMG frequency characteristics for the determination of training load in physical therapy for cancer patients. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):1129–1135. DOI: 10.1007/s12253-019-00668-3.
 32. Hernandez Silva E., Lawler S., Langbecker D. The effectiveness of mHealth for self-management in improving pain, psychological distress, fatigue, and sleep in cancer survivors: a systematic review. *J. Cancer Surviv.* 2019;13(1):97–107. DOI: 10.1007/s11764-018-0730-8.
 33. Hutchison N., Deval N., Rabusch S. et al. Physical therapy based exercise protocol for cancer patients: evaluating outcomes for cardiopulmonary performance and cancer-related fatigue. *PM R.* 2019;11(11):1178–1183. DOI: 10.1002/pmrj.12128.
 34. Janelsins M.C., Heckler C.E., Peppone L.J. et al. Longitudinal trajectory and characterization of cancer-related cognitive impairment in a nationwide cohort study. *J Clin Oncol.* 2018;36(32):JCO2018786624. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.6624.
 35. Ji W., Kwon H., Lee S. et al. Mobile health management platform-based pulmonary rehabilitation for patients with non-small cell lung cancer: prospective clinical trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(6):e12645. DOI: 10.2196/12645.
 36. Kadiri S.B., Kerr A.P., Oswald N.K. et al. Fit 4 surgery, a bespoke app with biofeedback delivers rehabilitation at home before and after elective lung resection. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):132. DOI: 10.1186/s13019-019-0951-6.
 37. Keilani M., Kainberger F., Pataria A. et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(21–22):567–575. DOI: 10.1007/s00508-019-1524-3.
 38. Kulik-Parobczy I. Evaluation of the effectiveness of physiotherapy in patients after oncological breast cancer treatment based on spirometric indicators. *Contemp Oncol (Pozn).* 2019;23(1):47–51. DOI: 10.5114/wo.2019.82929.
 39. Lahart I.M., Metsios G.S., Nevill A.M., Carmichael A.R. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018;1:CD011292. DOI: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
 40. Liu X., Wang Y.Q., Xie J. Effects of breathing exercises on patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(3):303–317. DOI: 10.1188/19.ONF.303-317.
 41. Mathis S., Sierpina V.S. Kidney cancer integrative oncology: possible options for care. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(9):1071–1080. DOI: 10.1007/s11912-023-01437-x.
 42. McDermott L.A., Murphy M.H., McNeilly A.M. et al. Biological markers as an outcome measure of exercise in cancer rehabilitation: a systematic review. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(2):267–277. DOI: 10.4103/0973-1482.191036.
 43. Messing B.P., Ward E.C., Lazarus C. et al. Establishing a multidisciplinary head and neck clinical pathway: an implementation evaluation and audit of dysphagia-related services and outcome. *Dysphagia.* 2019;34(1):89–104. DOI: 10.1007/s00455-018-9917-4.
 44. Minnella E.M., Liberman A.S., Charlebois P. et al. The impact of improved functional capacity before surgery on postoperative complications: a study in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2019;58(5):573–578. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1557343.
 45. Nahm N., Mee S., Marx G. Efficacy of management strategies for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer patients: a systematic review. *Asian Pac. J. Clin. Oncol.* 2018;14(6):374–382. DOI: 10.1111/ajco.12845.
 46. Nakano J., Hashizume K., Fukushima T. et al. Effects of aerobic and resistance exercises on physical symptoms in cancer patients: a meta-analysis. *Integr. Cancer Ther.* 2018;17(4):1048–1058. DOI: 10.1177/1534735418807555.
 47. Oh B., Carroll S., Morgia M., Lamoury G. Integrative oncology treatments in rehabilitation for cancer patients: challenges and unmet needs in cancer rehabilitation. *Front Rehabil Sci.* 2023;4:1248981. DOI: 10.3389/fresc.2023.1248981.
 48. Olivier C., Grosbois J.M., Cortot A.B. et al. Real-life feasibility of home-based pulmonary rehabilitation in chemotherapy-treated patients with thoracic cancers: a pilot study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):178. DOI: 10.1186/s12885-018-4102-6.
 49. Olsson Möller U., Beck I., Rydén L., Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment — a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer.* 2019;19(1):472. DOI: 10.1186/s12885-019-5648-7.
 50. Paolucci T., Bernetti A., Paoloni M. et al. Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation. *Biores Open Access.* 2019;8(1):101–110. DOI: 10.1089/biores.2019.0011.

51. Peddle-McIntyre C.J., Singh F., Thomas R. et al. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2:CD012685. DOI: 10.1002/14651858.CD012685.pub2.
52. Pergolotti M., Deal A.M., Williams G.R. et al. Older adults with cancer: a randomized controlled trial of occupational and physical therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):953–960. DOI: 10.1111/jgs.15930.
53. Pinto-Carral A., Molina A.J., de Pedro A., Ayan C. Pilates for women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Ther. Med.* 2018;41:130–140. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.09.011.
54. Porserud A., Aly M., Nygren-Bonnier M., Hagströmer M. Objectively measured mobilisation is enhanced by a new behaviour support tool in patients undergoing abdominal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2019;S0748–7983(19)30405-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.04.013.
55. Raphael D., Frey R., Gott M. Maintaining psychosocial wellbeing for post-treatment haematological cancer survivors: strategies and potential barriers. *Eur J Oncol Nurs.* 2019;38:36–41. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.11.011.
56. Santa Mina D., Au D., Auger L.E. et al. Development, implementation, and effects of a cancer center's exercise-oncology program. *Cancer.* 2019;125(19):3437–3447. DOI: 10.1002/cncr.32297.
57. Sheill G., Guinan E.M., Peat N., Hussey J. Considerations for exercise prescription in patients with bone metastases: a comprehensive narrative review. *Pm R.* 2018;10(8):843–864. DOI: 10.1016/j.pmrj.2018.02.006.
58. Steiner M.C. Should pulmonary rehabilitation be a standard of care in lung cancer? *Thorax.* 2019;74(8):725–726. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213157.
59. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. Systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM R.* 2017;9(9S2):S347–S384. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
60. Stubblefield M.D., Kendig T.D., Khanna A. ReVitalizing cancer survivors – making cancer rehabilitation the standard of care. *MD Advis.* Spring 2019;12(2):30–33. PMID: 31100000.
61. Tsai E., Mouhayar E., Lenihan D. et al. Feasibility and outcomes of an exercise intervention for chemotherapy-induced heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2019;39(3):199–203. DOI: 10.1097/HCR.000000000000388.
62. Wang J.R., Nurgalieva Z., Fu S. et al. Utilization of rehabilitation services in patients with head and neck cancer in the United States: A SEER-Medicare analysis. *Head Neck.* 2019;41(9):3299–3308. DOI: 10.1002/hed.25844.
63. Wang Y.Q., Liu X., Yin Y.Y. et al. Effects of home-based exercise training for patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(4):E119–E134. DOI: 10.1188/19.ONF.E119-E134.
64. West M.A., Astin R., Moyses H.E. et al. Exercise prehabilitation may lead to augmented tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Acta Oncol.* 2019;58(5):588–595. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1566775.
65. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Available from: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed 25.02.2024.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.26.34.003

УДК 615.371+614.47+93/94+575.113+578.834.1+616-036.21

ВАКЦИНАЦИЯ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

© Алексей Михайлович Осадчук¹, Ирина Дмитриевна Лоранская¹,
Максим Михайлович Осадчук²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Филиал Частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в г. Москве. 107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2., подъезд 22

Контактная информация: Алексей Михайлович Осадчук — д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>
SPIN: 9455-3982

Для цитирования: Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.М. Вакцинация в историческом аспекте // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 36–43. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.26.34.003>

Поступила: 07.02.2024

Одобрена: 24.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Вакцинация населения способна спасти от 2–3 до 6 млн человеческих жизней в год, избежать возникновения тяжелых заболеваний и повысить общую продолжительность жизни. История вакцинации началась за 1000 лет до наступления нашей эры. Именно к той эпохе относятся первые прививки от оспы с помощью вариколиации. Однако в Европе вариколиация с целью профилактики оспы стала применяться только с начала XVIII в. В XIX в. началась вакцинация от оспы. К концу XIX в. кроме вакцины от оспы в клиническую практику были внедрены вакцины от четырех заболеваний: бешенства — в 1885 г., брюшного тифа и холеры — в 1896 г. и чумы — в 1897 г. А уже в XX в. были разработаны и внедрены в практическую медицину 35 различных вакцин. В настоящее время процесс создания вакцин продолжается. Так, например, в XXI в. были разработаны различные вакцины от вируса папилломы человека, ротавирусной инфекции, опоясывающего герпеса, пневмококковой, коронавирусной инфекции. Существует мнение, что будущее вакцинации может быть связано с использованием вакцин, полученных на основе генной инженерии, история которых началась в 1993 г., и связано с созданием такой вакцины против вирусного гепатита В.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, история, профилактика, вариколиация, пандемия

VACCINATION IN HISTORICAL ASPECT

© Alexey M. Osadchuk¹, Irina D. Loranskaya¹, Maxim M. Osadchuk²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 building 1 Barrikadnaya str.,
Moscow 125993 Russian Federation

² Branch of the private institution of higher education “Medical University “Reaviz” in Moscow. 2 building 2 entrance 22 Krasnobogatyrskaya str., Moscow 107564 Russian Federation

Contact information: Alexey M. Osadchuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Gastroenterology. E-mail: a.m.osadchuk2020@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235> SPIN: 9455-3982

For citation: Osadchuk AM, Loranskaya ID, Osadchuk MM. Vaccination in historical aspect. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):36–43. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.26.34.003>

Received: 07.02.2024

Revised: 24.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Vaccination of the population can save from 2–3 million to 6 million human lives per year, avoid the occurrence of serious diseases and increase overall life expectancy. The history of vaccination began 1000 years before our era. The first vaccinations against smallpox using

variolation date back to that era. However, in Europe, variolation for the purpose of preventing smallpox began to be used only from the beginning of the 18th century. In the 19th century Smallpox vaccination began. By the end of the 19th century. In addition to the smallpox vaccine, vaccines against four diseases were introduced into clinical practice: rabies in 1885, typhoid and cholera in 1896, and plague in 1897. And already in the 20th century. 35 different vaccines were developed and introduced into practical medicine. Currently, the process of creating vaccines continues. So, for example, in the 21st century. Various vaccines have been developed against human papillomavirus, rotavirus infection, herpes zoster, pneumococcal, and coronavirus infections. There is an opinion that the future of vaccination may be associated with the use of vaccines obtained on the basis of genetic engineering, the history of which began in 1993 and is associated with the creation of such a vaccine against viral hepatitis B.

KEYWORDS: vaccination, history, prevention, variolation, pandemic

РАННИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинация, наряду с внедрением антисептики, асептики, антибиотикотерапии и анестезии, являются величайшими достижениями медицины, которым принадлежит огромная роль в борьбе с болезнями, с решающей долей ответственности за искоренение оспы и чумы, предотвращение пожизненной инвалидности и значительное снижение детской заболеваемости и смертности [8, 11, 17]. Применение вакцинации позволяет спасти 2–6 млн человеческих жизней в течение одного календарного года [15, 28].

Самым древним специфическим методом профилактики считается прививка натуральной оспы путем вариолизации (лат. *variola* — оспа) или инокуляции (лат. *inoculatio* — прививка), т. е. прививка оспы от больного человека здоровому. По некоторым сведениям, прививку против оспы применяли в Индии еще в 1000 г. до нашей эры. Упоминание о ней приведено в древнеиндийском тексте Аюрведы — термин из Санскрита, состоящий из двух слов *Ayus* и *Veda* (*Ayus* — жизнь, *Veda* — знание или наука). Следовательно, Аюрведа — это «наука жизни» или «знание жизни» [6]. В историческом аспекте более подробные данные о вакцинации в рамках вариолизации относятся к VII в. до н. э., когда впервые был использован змеиный яд, чтобы «вакцинировать» от воздействия токсина [5, 26]. Позднее древние греки, согласно Thucydides в 430 г. до н. э., были осведомлены об устойчивости к чуме, продемонстрированной выжившими во время предыдущих эпидемий [9].

Первые, более четкие и грамотные опыты по вариолизации, являющейся родоначальницей вакцинации, были проведены в Китае в X в. [26]. В XVII в. в этой же стране он был обобщен и включал в себя смазывание раз-

реза на коже содержимым коровьей оспы для придания иммунитета у человека против натуральной оспы [33]. Метод вариолизации, основанный на подкожной инъекции высушенного гноя из пустул натуральной оспы, достаточно широко практиковался в XVI в. и в Индии. Появление вариолизации в Европе ассоциировано с леди Мэри Уортли Монтегю, которая обеспечила ее внедрение в Англии с помощью доктора Чарльза Мейтленда, апприворавшего вариолизацию на ее дочери в 1721 г. [10, 26]. В тот же день в Америке Коттон Мэтер применил данный метод вариолизации на своем сыне во время эпидемии оспы [10, 26].

Смертельные исходы из-за вариолизации констатировались примерно у 2% привитых, но обеспечивали защиту от возникновения заболевания не менее чем у 80% привитых. Однако при выборе вариолизации как метода профилактики от заражения оспой люди опирались на простой расчет, согласно которому их шансы умереть от оспы, вероятно, были бы существенно выше, если бы они не прививались, поскольку уровень смертности при фактическом заражении вирусом составлял около 30% [25]. Успехи вакцинации привели к тому, что вариолизация стала уходить в небытие, и ее, в конце концов, запретили в Англии в 1840 г. [36]. Несмотря на это врач Уотсон, не имея безопасной оспенной вакцины, применил ее в 1862 г. на корабле в море, когда среди матросов началась эпидемия, причем все 363 привитых выжили, в то время как 9 из 12 больных оспой скончались [4]. В 1758 г. шотландский доктор Фрэнсис Хоум опубликовал результаты прививки человека от кори [19]. В 1774 г. Бенджамин Джести, английский скотовод, провел первую вакцинацию [32]. Наконец, в тот же период английский ученый Эдвард Дженнер, столкнувшись с теми же

наблюдениями, что и Б. Джести, выдвинул гипотезу о возможной связи между вакциной (коровьей оспой) и человеческой оспой (2 ви- руса семейства вирусов ортопокса) [21]. Однако основоположником научной вакцинации все же следует назвать Э. Дженнера (1749–1823), который заменил вариолизацию вакцинацией после публикации результатов своей работы в 1798 г. [22]. Во времена Э. Дженнера до 10% населения Европы ежегодно умирали от оспы, а из тех, кто выжил, многие страдали от необратимого обезображеня лица и слепоты [18]. В конце XVIII в. он узнал, что доярки, инфицированные коровьей оспой, впоследствии стали невосприимчивыми к оспе, болезни, связанной с высокой летальностью и крайне уродливыми последствиями среди выживших.

Вакцинация Э. Дженнером молодого Джеймса Фиппса включала введение ему жидкости с нарява руки Сары Нелмс, больной коровьей оспой. Жидкость вводили в два поверхностных разреза на коже руки Дж. Фиппса. Через 7 дней мальчик, после легкого недомогания, выздоровел. Через 6 недель на руках мальчика было выполнено несколько проколов и надрезов, и в новые надрезы был инокулирован только что удаленный материал пустулы оспы. Эта манипуляция носила более рискованный характер, чем вариолизация, поскольку можно было предположить, что в отсутствие сушки и хранения при температуре окружающей среды вирус оспы не будет ни на йоту ослаблен. Однако болезнь не проявилась, и заражение оспой было повторено несколько месяцев спустя без каких-либо неблагоприятных последствий. Описанный случай вакцинации Э. Дженнер представил Королевскому обществу в Лондоне, но рукопись была отклонена. Его президент Джозеф Бэнкс вежливо ответил, что Э. Дженнер должен побеспокоиться о своей репутации и уважении среди своих коллег. Но Э. Дженнер не отступил и опубликовал результаты за свой счет [20].

В Россию оспопрививание пришло в XVIII в. и было, по существу, инициировано смертью от оспы 14-летнего императора Петра II (1715–1730). Это ускорило процесс принятия оспопрививания русским двором, и в 1768 г. в Петербург с этой целью был приглашен английский врач Томас Димсдейл, который провел оспопрививание Екатерине II и наследнику престола Павлу Петровичу, что послужило отправной точкой для открытия в России первых оспопрививательных пунктов.

Впервые в России противооспенную вакцинацию по методу Э. Дженнера в октябре 1801 г. провел доктор медицины Е.О. Мухин в здании Императорского Воспитательного дома в Москве [7]. В честь данного знаменательного события фамилию привитого мальчика Петров заменили на Вакцинов. Однако в литературе приводятся данные, что в Петербурге морской врач Л.Л. Дебу (Louis de Desbout, 1746–1814) начал прививать коровью оспу уже в 1796 г., т.е. в год открытия Э. Дженнером [1].

Метод вакцинации Э. Дженнера распространился на большинство европейских стран в течение двух лет, и первая вакцинация в Северной Америке была проведена в 1800 г. Вакцинация стала обязательной в 1853 г. в Англии, и вскоре ее примеру последовало большинство других стран.

Между 1870 и 1885 гг., благодаря работе Луи Пастера и его учеников, родились современные принципы вакцинации, и были представлены первые вакцины. В 1885 г. Луи Пастер и Эмиль Ру разработали вакцину от бешенства. Она была первой в истории науки об аттенуации. При ее изготовлении инфекционным тканям позволяли высохнуть в течение 10 дней перед тем, как инокулировать субъектам. Аналогичный процесс был применен к разработке живых аттенуированных вакцин против холеры и сибирской язвы. Луи Пастер был автором первых живых аттенуированных вакцин против куриной холеры, а затем против сибирской язвы во время публичного эксперимента. Наконец, в 1885 г. Джозеф Гранчар успешно вакцинировал двух детей против бешенства по схеме, установленной Луи Пастером. В начале XX в. несколько живых ослабленных (бешенство, оспа) и инактивированных (тифа, холеры и чумы) вакцин были впервые использованы в практической работе. В течение первой половины XX в. были разработаны дополнительные вакцины, в том числе вакцина бациллой Кальметта–Жерена от туберкулеза, а затем вакцины от кори, эпидемического паротита и краснухи.

ИСТОРИЯ ВАКЦИНАЦИИ В XX ВЕКЕ И СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

В 1915 г. были доступны только три жизнеспособные вакцины для человека (против оспы, бешенства и брюшного тифа) и препарат дифтерийный токсин-антитоксин, используемый во время эпидемий, и только одна вакцина широко применялась среди гражданского населения (против оспы). Во время

пандемии испанского гриппа осенью 1918 г. было разработано несколько вакцин, каждая из которых была нацелена не на вирусы, а на бактериальные агенты, вызывающие вторичные инфекции, так как выделить вирус гриппа в это время было практически невозможно [13, 16]. Именно поэтому успешная вакцина была недоступна вплоть до 1940-х гг. В России на долю гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится до 90% всей инфекционной патологии [2]. Традиционные вакцины против гриппа представлены живыми аттенуированными, инактивированными (цельновирионные и сплит-вакцины), субъединичными вариантами. Живые аттенуированные вакцины вводят интраназально, тогда как инактивированные и субъединичные — парентерально. Начиная с 1970-х гг. производятся трехвалентные вакцины против гриппа, включающие два сезонных штамма вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и сезонный штамм вируса гриппа В. С 2013 г. к производству рекомендованы четырехвалентные противогриппозные вакцины, содержащие обе линии вируса гриппа В (Виктория и Ямаата). К сожалению, в настоящее время противогриппозные вакцины не способны в полной мере обеспечить защиту от широкого спектра различных штаммов вируса гриппа, а также штаммов, появляющихся в процессе антигенного дрейфа и антигенного шифта [2].

Открытие методов культивирования вирусных тканей привело к производству вакцин против полиомиелита Salk (инактивированной) и вакцины Sabin (живой аттенуированной пероральной вакцины) [26]. Программы массовой вакцинации против полиомиелита искоренили болезнь во многих регионах мира. Фактически состав вакцин в этот период был обогащен живыми аттенуированными вакцинами с инактивированными цельными микробами и рекомбинантными вакцинами, полученными с помощью генной инженерии, с добавлением адьювантов иммунитета для получения эффективного и длительного иммунного ответа [10, 13, 26, 27]. Позднее были разработаны универсальные и безопасные вакцины, которые повышают иммунитет и индуцируют эффективные нейтрализующие антитела и клетки памяти против широкого спектра патогенных структур.

В декабре 2019 г. был выявлен бета-коронавирус (CoV), теперь известный как коронавирус-2 с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), который в настоящее время серьезно угрожает жизни людей во

всем мире. Первые случаи заражения SARS-CoV-2 в виде тяжелой пневмонии появились в декабре 2019 г. [34]. О передаче SARS-CoV-2 от человека человеку впервые сообщила и подтвердила сообщение группа врачей и ученых из Гонконгского университета [14].

Вакцина против COVID-19 разрабатывалась даже быстрее, чем любая другая вакцина. Менее чем через 12 месяцев после начала пандемии COVID-19 ряд стран разработали вакцины, которые можно было использовать для защиты населения от SARS-CoV-2 [12]. Каждая вакцина, представленная или рассматриваемая для временного лицензирования, прошла валидацию в испытаниях с участием более 20 тыс. пациентов, при этом были собраны доказательства безопасности за несколько месяцев. Приблизительно 270 вакцин против COVID-19 в настоящее время находятся на разных этапах производства, при этом в других используется технология, аналогичная уже использованному вакцинам, а в некоторых определены абсолютно новые подходы [23]. Тем не менее становится очевидным, что «идеальная» вакцина против COVID-19 должна:

- вызывать сильный иммунный ответ, который приводит к образованию устойчивых нейтрализующих антител к антигенам SARS-CoV-2;
- стимулировать мощный иммунитет Т-лимфоцитов для подавления репликации вируса, а также развитие Т-клеток памяти для предотвращения повторного заражения;
- защищать как от клинического заболевания, так и от передачи вируса, тем самым нарушая процесс распространения пандемии от человека к человеку;
- обладать минимальным набором нежелательных явлений.

Израиль был первой страной, продемонстрировавшей влияние вакцины против COVID-19 на вирусную передачу SARS-CoV-2 в обществе. К февралю 2021 г. более 84% людей в возрасте 70 лет и старше получили по две дозы, что сделало страну мировым лидером по производству вакцин. Резко снизилось количество тяжелых случаев COVID и смертей [29]. Соответствующие результаты были рассмотрены в отдельном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве [24].

Для дальнейшего повышения иммунитета в популяциях людей и уменьшения количества вакцин, необходимых для поддержания коллективного иммунитета, в настоящее

время прилагаются значительные усилия, направленные на разработку и понимание воздействия универсальных вакцин против гриппа (universal influenza vaccines — UIV), которые обеспечивают широкую защиту для нескольких штаммов в течение длительного времени [9, 30, 35]. Модификации законов и государственной политики в отношении вакцинации создают возможность для успешной вакцинации. Существует мнение, что будущее вакцинации может быть ассоциировано с использованием вакцин, полученных на основе генной инженерии, история которых началась в 1993 г. и связана с созданием такой вакцины против вирусного гепатита В [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время благодаря развитию вакцинации в большинстве стран мира под контролем находится не менее десятка основных инфекционных заболеваний. При этом более 30 инфекций могут быть предотвращены с помощью вакцинации. Несмотря на достижения в сфере создания новых вакцин и усовершенствования старых, до настоящего времени только натуральная оспа считается полностью ликвидированной [10]. Заболеваемость другими инфекциями уменьшается и хорошо профилактируется в отдельных регионах мира (полиомиелит, корь, краснуха), что внушиает оптимизм по поводу их полной ликвидации в ближайшие годы [3].

Получение новых вакцин и модернизация старых диктуют необходимость понимания и углубления существующих знаний по иммунологическим принципам вакцинации. В связи с этим производство новых вакцин представляет огромные трудности с точки зрения изучения целевых патогенных микроорганизмов для будущих кандидатов на вакцины, а также достижения заданных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Губерт В.О. Оспа и оспопрививание. Том 1-й. Исторический очерк до XIX века. СПб.: Типография П.П. Сойкина; 1896.
- Есмагамбетов И.Б., Алексеева С.В., Саядян Х.С., Шмаров М.М. Современные подходы к созданию универсальной вакцины против вируса гриппа. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2016;6(2):117–132.
- Морозов Е.Н., Литвинов С.К., Жиренкина Е.Н. О концепции ликвидации инфекционных болезней. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(2):68–73. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-2-68-73.
- Святловский В.В. Эд. Дженнер. Его жизнь и научная деятельность. СПб.: Тип. Ю.Н. Эрлих; 1891.
- Симонян Р.З. История медицины: с древнейших времен до современности. Чебоксары: Среда; 2020.
- Суботялов М.А., Сорокина Т.С., Дружинин В.Ю. Этапы развития аюрведической медицины. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013;2:57–60.
- Шер С.А. История оспопрививания в Императорском Московском воспитательном доме. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011;4:58–61.
- Andre F.E., Booy R., Bock H.L., Clemens J., Datta S.K., John T.J., Lee B.W., Lolekha S., Peltola H., Ruff T.A., Santosh M., Schmitt H.J. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* 2008;86:140–6. DOI: 10.2471/blt.07.040089.
- Arinaminpathy N., Riley S., Barclay W.S., Saad-Roy C., Grenfell B. Population implications of the deployment of novel universal vaccines against epidemic and pandemic influenza. *J R Soc Interface.* 2020;17:20190879. DOI: 10.1098/rsif.2019.0879.
- Autran B., Launay O., Floret D. Vaccinations. *EMC — Maladies infectieuses.* 2016;13(1):1–14. DOI: 10.1016/S1166-8598(15)49465-7.
- Breman J.G., Arita I. The confirmation maintenance of smallpox eradication. *N Engl J Med.* 1980;303:1263–73. DOI: 10.1056/NEJM198011273032204.

12. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsui H.W., Lo S.K., Chan K.H., Poon V.K., Chan W.M., Ip J.D., Cai J.P., Cheng V.C., Chen H., Hui C.K., Yuen K.Y. A Familial Cluster of Pneumonia Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
13. Chien Y.-W., Klugman K.P., Morens D.M. Efficacy of whole-cell killed bacterial vaccines in preventing pneumonia and death during the 1918 influenza pandemic. *J Infect Dis*. 2010;202:1639–1648. DOI: 10.1086/657144.
14. Doroftei B., Ciobica A., Ilie O-D., Maftei R., Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccine. *Diagnostics*. 2021;11(4):579. DOI: 10.3390/diagnostics11040579.
15. Excler J.L., Saville M., Berkley S., Kim J.H. Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nat Med*. 2021;27(4):591–600. DOI: 10.1038/s41591-021-01301-0.
16. Eyler J.M. The state of science, microbiology, and vaccines circa 1918. *Public Health Rep*. 2010;125(3):27–36. DOI: 10.1177/00333549101250S306.
17. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369:20130433. DOI: 10.1098/rstb.2013.0433.
18. Henderson D.A. Smallpox eradication. In: Koprowski H., Oldstone M., editors. *Microbe hunters: then and now*. Bloomington: Medi-Ed Press; 1996:39–43.
19. Home W.E. Francis Home (1719–1813), First Professor of Materia Medica in Edinburgh. *Proc R Soc Med*. 1928;21(6):1013–5.
20. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox. London: Sampson Low; 1798.
21. Jenner E. Further Observations on the Variolæ Vaccinae Or Cow Pox (англ.). London; 1799.
22. Jenner E. Investigation of the causes and effects of Variolæ Vaccinae or vaccinia. 1798. Harvard Classics, 1909–1914.
23. Kashte S., Gulbake A., El-Amin Iii S.F., Gupta A. COVID-19 Vaccines: Rapid Development, Implications, Challenges and Future Prospects. *Hum Cell*. 2021;34:1–23. DOI: 10.1007/s13577-021-00512-4.
24. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., McKenzie D.R., Del Molino Del Barrio I. et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):765–778. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
25. Morgan A.J., Parker S. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(3):389–94. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03304.x.
26. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(34):12283–12287. DOI: 10.1073/pnas.1400472111.
27. Plotkin S.A., Plotkin S.L. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:889–893. DOI: 10.1038/nrmicro2668.
28. Reñosa M.D.C., Landicho J., Wachinger J., Dalglish S.L., Bärnighausen K., Bärnighausen T., McMahon S.A. Nudging toward vaccination: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e006237. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-006237.
29. Rossman H., Shilo S., Meir T., Gorfine M., Shalit U., Segal E. COVID-19 Dynamics After a National Immunization Program in Israel. *Nat Med*. 2021;27:1055–1061. DOI: 10.1038/s41591-021-01337-2.
30. Saad-Roy C.M., McDermott A.B., Grenfell B.T. Dynamic perspectives on the search for a universal influenza vaccine. *J Infect Dis*. 2019;219:S46–56. DOI: 10.1093/infdis/jiz044.
31. Shafaati M., Saidijam M., Soleimani M., Hazrati F., Mirzaei R., Amirheidari B. et al. A Brief Review on DNA Vaccines in the Era of COVID-19. *Future Medicine Ltd Future Virology*. 2022;17(1):49–66. DOI: 10.2217/fvl-2021-0170.
32. Smith J.R. Jesty, Benjamin (bap. 1736, d. 1816). *Oxford Dictionary of National Biography*, Oxford University Press. 23 September 2004. (Electronic resource). Available at: <http://www.oxforddnb.com/view/article/37605> (date of access 25.01.2024).
33. Stern A.M., Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(3):611–21. DOI: 10.1377/hlthaff.24.3.611.
34. du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(3):123. DOI: 10.1038/s41579-020-0332-0.
35. Viboud C., Gostic K., Nelson M.I., Rice G.E., Petrosky A., Sun K., Sequeira Trovão N., Cowling B.J., Epstein S.L., Spiro D.J. Beyond clinical trials: evolutionary and epidemiological considerations for development of a universal influenza vaccine. *PLoS Pathog*. 2020;16:e1008583. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008583.
36. Wolfe R.M., Sharp L.K. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ*. 2002;325(7361):430–432. DOI: 10.1136/bmj.325.7361.430.

REFERENCES

1. Губерт В.О. Оспа и оспопрививание. Исторический очерк до XIX столетия. [Smallpox and smallpox vaccination]. Сankt-Peterburg: Tipografiya P.P. Sojkinsa; 1896. (in Russian).

2. Esmagambetov I.B., Alekseeva S.V., Sayadyan K.S., Shmarov M.M. Sovremennye podhody k sozdaniyu universal'noj vakciny protiv virusa grippa. [Current approaches to universal vaccine against influenza virus]. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet. 2016;6(2):117–132. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-117-132. (in Russian).
3. Morozov E.N., Litvinov S.K., Zhirenkina E.N. O koncepции likvidacii infekcionnyh boleznej. [About the concept for eradication of diseases]. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2016;21(2):68–73. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-2-68-73. (in Russian).
4. Svyatlovskij V.V. Ed. Dzhennet. Ego zhizn' i nauchnaya deyatel'nost'. [Ed. Jenner. His life and scientific activity]. Sankt-Peterburg: Tip. Yu. N. Erlih; 1891. (In Russian).
5. Simonyan R.Z. Iстория медицины: с древнейших времен до современности. [History of medicine: from ancient times to the present]. Cheboksary: Sreda Publ.; 2020. (In Russian).
6. Subotiyalov M.A., Sorokina T.S., Drujynin V.Yu. Etapy razvitiya ayurvedicheskoy mediciny. [The stages of development of ayurveda medicine]. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. 2013;2:57–60. (In Russian).
7. Sher S.A. Iстория оспопрививани в Imperatorskom Moskovskom vospitatel'nom dome. [The history of smallpox vaccination in the Imperial Moscow House]. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. 2011;4:58–61. (In Russian).
8. Andre F.E., Booy R., Bock H.L., Clemens J., Datta S.K., John T.J., Lee B.W., Lolekha S., Peltola H., Ruff T.A., Santosham M., Schmitt H.J. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ. 2008;86:140–6. DOI: 10.2471/blt.07.040089.
9. Arinaminpathy N., Riley S., Barclay W.S., Saad-Roy C., Grenfell B. Population implications of the deployment of novel universal vaccines against epidemic and pandemic influenza. J R Soc Interface. 2020;17:20190879. DOI: 10.1098/rsif.2019.0879.
10. Autran B., Launay O., Floret D. Vaccinations. EMC — Maladies infectieuses. 2016;13(1):1–14. DOI: 10.1016/S1166-8598(15)49465-7.
11. Breman J.G., Arita I. The confirmation maintenance of smallpox eradication. N Engl J Med. 1980;303:1263–73. DOI: 10.1056/NEJM198011273032204.
12. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsui H.W., Lo S.K., Chan K.H., Poon V.K., Chan W.M., Ip J.D., Cai J.P., Cheng V.C., Chen H., Hui C.K., Yuen K.Y. A Familial Cluster of Pneumonia Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. Lancet. 2020;395(10223):514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
13. Chien Y.-W., Klugman K.P., Morens D.M. Efficacy of whole-cell killed bacterial vaccines in preventing pneumonia and death during the 1918 influenza pandemic. J Infect Dis. 2010;202:1639–1648. DOI: 10.1086/657144.
14. Doroftei B., Ciobica A., Ilie O-D., Maftei R., Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccine. Diagnostics. 2021;11(4):579. DOI: 10.3390/diagnostics11040579.
15. Excler J.L., Saville M., Berkley S., Kim J.H. Vaccine development for emerging infectious diseases. Nat Med. 2021;27(4):591–600. DOI: 10.1038/s41591-021-01301-0.
16. Eyler J.M. The state of science, microbiology, and vaccines circa 1918. Public Health Rep. 2010;125(3):27–36. DOI: 10.1177/00333549101250S306.
17. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014;369:20130433. DOI: 10.1098/rstb.2013.0433.
18. Henderson D.A. Smallpox eradication. In: Koprowski H., Oldstone M., editors. Microbe hunters: then and now. Bloomington: Medi-Ed Press; 1996:39–43.
19. Home W.E. Francis Home (1719–1813), First Professor of Materia Medica in Edinburgh. Proc R Soc Med. 1928;21(6):1013–5.
20. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox. London: Sampson Low; 1798.
21. Jenner E. Further Observations on the Variolae Vaccinae Or Cow Pox (англ.). London; 1799.
22. Jenner E. Investigation of the causes and effects of Variolae Vaccinae or vaccinia. 1798. Harvard Classics, 1909–1914.
23. Kashte S., Gulbake A., El-Amin Iii S.F., Gupta A. COVID-19 Vaccines: Rapid Development, Implications, Challenges and Future Prospects. Hum Cell. 2021;34:1–23. DOI: 10.1007/s13577-021-00512-4.
24. Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., Monin L., Laing A.G., Muñoz-Ruiz M., McKenzie D.R., Del Molino Del Barrio I. et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol. 2021;22(6):765–778. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
25. Morgan A.J., Parker S. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination. Clin Exp Immunol. 2007;147(3):389–94. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03304.x.
26. Plotkin S. History of vaccination. Proc Natl Acad Sci. 2014;111(34):12283–12287. DOI: 10.1073/pnas.1400472111.

27. Plotkin S.A., Plotkin S.L. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:889–893. DOI: 10.1038/nrmicro2668.
28. Reñosa M.D.C., Landicho J., Wachinger J., Dalglish S.L., Bärnighausen K., Bärnighausen T., McMahon S.A. Nudging toward vaccination: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):e006237. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-006237.
29. Rossman H., Shilo S., Meir T., Gorfine M., Shalit U., Segal E. COVID-19 Dynamics After a National Immunization Program in Israel. *Nat Med.* 2021;27:1055–1061. DOI: 10.1038/s41591-021-01337-2.
30. Saad-Roy C.M., McDermott A.B., Grenfell B.T. Dynamic perspectives on the search for a universal influenza vaccine. *J Infect Dis.* 2019;219:S46–56. DOI: 10.1093/infdis/jiz044.
31. Shafaati M., Saidijam M., Soleimani M., Hazrati F., Mirzaei R., Amirheidari B. et al. A Brief Review on DNA Vaccines in the Era of COVID-19. *Future Medicine Ltd Future Virology.* 2022;17(1):49–66. DOI: 10.2217/fvl-2021-0170.
32. Smith J.R. Jesty, Benjamin (bap. 1736, d. 1816). *Oxford Dictionary of National Biography*, Oxford University Press. 23 September 2004. (Electronic resource). Available at: <http://www.oxforddnb.com/view/article/37605> (date of access 25.01.2024).
33. Stern A.M., Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health Aff (Millwood).* 2005;24(3):611–21. DOI: 10.1377/hlthaff.24.3.611.
34. du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):123. DOI: 10.1038/s41579-020-0332-0.
35. Viboud C., Gostic K., Nelson M.I., Rice G.E., Perofsky A., Sun K., Sequeira Trovão N., Cowling B.J., Epstein S.L., Spiro D.J. Beyond clinical trials: evolutionary and epidemiological considerations for development of a universal influenza vaccine. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1008583. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008583.
36. Wolfe R.M., Sharp L.K. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ.* 2002;325(7361):430–432. DOI: 10.1136/bmj.325.7361.430.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.13.13.004

УДК 616.633.857.5-07+615.254.1+616-002.78+616.61+612.46+616.12-008.331.1

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Наталья Александровна Куницкая

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Наталья Александровна Куницкая — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации. E-mail: scvssd@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898> SPIN: 1015-3480

Для цитирования: Куницкая Н.А. Роль мочевой кислоты в норме и при патологии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 44–54. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.13.004>

Поступила: 26.02.2024

Одобрена: 14.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Ураты — конечный продукт метаболизма пуринов в организме человека. Доминирующим источником уратов являются эндогенные пурини, в то время как остальные поступают с пищей. Приблизительно две трети уратов выводятся почками, остальная часть — кишечником. Почечная элиминация уратов существенно зависит от конкретных транспортеров, включая URAT1, GLUT9 и BCRP. Исследования, в которых оценивались биологические эффекты уратов, показали очень разные результаты. Ураты обладают как антиоксидантными, так и провоспалительными свойствами. Гиперурикемия может привести к образованию кристаллов моноурата натрия, которые распознаются иммунной системой как сигналы опасности. Этот иммунный ответ приводит к активации инфламмации NLRP3 и, в конечном счете, к продукции и высвобождению интерлейкина-1 β (IL-1 β) и IL-18, которые через воспаление инициируют гибель клеток и некровоспаление. Было также продемонстрировано, что растворимые ураты опосредованно действуют на почки, вызывая гипертензию, и могут вызывать длительное перепрограммирование миелоидных клеток. Считается, что ураты опосредуют большинство физиологических эффектов гиперурикемии и подагры, что свидетельствует о том, что эта биологически активная молекула более эффективна, чем просто «конечный продукт» метаболизма пуринов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия, ураты, метаболизм уратов, транспортеры, мочевая кислота, подагра, почки, артериальная гипертензия

THE ROLE OF URIC ACID IN NORM AND PATHOLOGY

© Natalia A. Kunitskaya

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

Contact information: Natalia A. Kunitskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in pharmacy. E-mail: scvssd@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898> SPIN: 1015-3480

For citation: Kunitskaya NA. The role of uric acid in norm and pathology. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):44–54. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.13.004>

Received: 26.02.2024

Revised: 14.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Urates are the final product of purine metabolism in the human body. The dominant source of the rats is the endogenous purins, while the rest come with food. Approximately two thirds of the urates are excreted by the kidneys, and the rest is excreted by the intestine. Renal removal of the urates depends heavily on specific transporters including URAT1, GLUT9 and

BCRP. Studies that evaluated the biological effects of the ural showed very different results. Urates can have antioxidant and inflammatory properties in some circumstances. Hyperuricemia can lead to the formation of sodium monourate crystals that can be recognized by the immune system as danger signals. This immune response leads to the activation of NLRP3 inflammasome and, ultimately, to the production and release of interleukin-1b (IL-1b) and IL-18, which through inflammation initiate cell death, and necrosis. It has also been shown that soluble urates act indirectly on the kidneys, causing hypertension, and can cause prolonged reprogramming of myeloid cells. Together, these effects of the urates are thought to mediate most of the physiological effects of hyperuricemia and gout, suggesting that this biologically active molecule is more than just a “final product” of purine metabolism.

KEYWORDS: hyperuricemia, urates, urate metabolism, transporters, uric acid, gout, kidneys, arterial hypertension

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая продукция мочевой кислоты (МК) широко распространена среди животных и других форм жизни. Известно, что ураты могут играть как полезную, так и патологическую роль в организме человека. Мочевая кислота ($C_5H_4N_4O_3$) — гетероциклическое органическое соединение с молекулярной массой 168 Да. Она синтезируется из пуриновых нуклеиновых кислот — аденина и гуанина. В этом процессе аденоzinмонофосфат превращается в инозин, а гуанинмонофосфат — в гуанозин. Эти два нуклеозида затем превращаются в гипоксантин и гуанин. Гипоксантин окисляется с образованием ксантина под действием ксантиноксидазы, а гуанин дезаминируется с образованием ксантина под действием ксантиноксидазы. Ксантин снова окисляется ксантиноксидазой с образованием МК.

При физиологическом pH МК в организме существует в основном в виде уратов [30]. Нормальный референсный диапазон для уратов в крови человека составляет от 1,5 до 6,0 мг/дл у женщин и от 2,5 до 7,0 мг/дл у мужчин. Если уровень уратов превышает 6,8 мг/дл (405 ммоль/л — предел растворимости в физиологических условиях), кристаллы уратов преобразуются в моноурат натрия (МУН) [30]. Обнаружено несколько факторов, влияющих на образование кристаллов МУН:

- 1) температура;
- 2) концентрация натрия и катионов;
- 3) pH;
- 4) механические повреждения, стресс;
- 5) антитела, связывающие МК;
- 6) компоненты хряща и синовиальной жидкости [8].

Эти факторы очень важны для понимания того, что в реальности физиологические условия не являются идеальными, и образование и отложение кристаллов может происходить

при уровнях МК от 6 до 7 мг/дл. Следовательно, 6 мг/дл (360 ммоль/л) следует рассматривать в качестве предела растворимости как у женщин, так и у мужчин.

У людей и некоторых высших приматов не обнаружено заметной уриказной активности, поэтому ураты у них сохраняются из-за потери активности уриказы, возникающей в результате различных мутаций, кодирующих ее ген, еще с эпохи миоцена. На первый взгляд может казаться, что МК или ураты — это просто метаболические отходы, нуждающиеся в экскреции, но некоторые исследования предполагают обратное. Так, было высказано предположение о преимуществе высокого уровня уратов за счет отсутствия уриказы. Этими преимуществами может быть их антиоксидантная активность, лучшее поддержание артериального давления при низком потреблении соли и изменениях метаболизма фруктозы. Некоторые исследования показали, что МК является основным иммунологическим адьювантом, или сигналом «опасности», обнаруживаемым в поврежденных клетках, и что она сама может способствовать активации Т-клеток. Кроме того, как сигнал опасности МК может играть роль в противоопухолевом иммунитете. Эта потенциальная роль МК будет дополнительно обсуждаться в разделе устранения боли и воспаления, связанных с кристаллами МУН.

Синтез и катаболизм пуринов относительно постоянны и составляют от 300 до 400 мг в день, при этом около двух третей синтезированных уратов выводится через почки, а остальные — желудочно-кишечным трактом. В нормальных, полностью функционирующих нефронах этот процесс зависит от уровня уратов в сыворотке крови, что приводит к увеличению почечной экскреции с повышением уровня уратов в сыворотке. Ураты почти

не связываются с белками плазмы, поэтому они подвергаются ультрафильтрации клубочками. После фильтрации клубочками ураты попадают в сегмент S1 проксимального отдела канальца, где они подвергаются резорбции. В дистальных проксимальных канальцах резорбированные ураты транспортируются в просвет канальцев, в результате примерно 10% отфильтрованных уратов выводятся с мочой и 90% реабсорбируются [30].

Сообщалось о трех транспортерах: URAT1 (Urate transporter 1 — переносчик уратов 1), GLUT9 (Glucose transporters — мембранный транспортер глюкозы) и BCRP (Breast Cancer Resistance Protein — белок резистентности к раку молочной железы), играющих важную роль в метаболизме уратов [30].

URAT1 в проксимальных канальцах является наиболее важным и играет ключевую роль в физиологии урятного гомеостаза. Белок URAT1 кодируется геном *SLC2A12*. GLUT9 (*SLC2A9*) отвечает за базолатеральный транспорт уратов в проксимальные трубочки. *ABCG2* (ген из семейства АТФ-связывающих кассет) является одним из трех транспортеров, связывающих аденоинтрифосфат (АТФ) человека и участвующих в клеточном экспорте большого количества разнообразных химических соединений. Было показано, что он играет значительную роль в почечной и желудочно-кишечной экскреции уратов. Дополнительные исследования показали важность органического аниона транспортера (ОАТ) как в удержании, так и в выведении уратов из почек. Интересно, что недавние исследования выявили потенциальный урикузурический эффект ингибитора переносчика натрия-глюкозы 2 (SGLT2), который повышает возможность транспорта уратов через SGLT2 [24].

Почти шесть десятилетий назад Соренсен сообщил, что у здоровых людей кишечник отвечает за выведение 20–30% уратов ежедневно. Несмотря на то что роль кишечника в гемостазе уратов является общепризнанной уже более 50 лет, механизм внепочечной элиминации уратов до сих пор полностью не изучен. Исследование на крысах показало, что значительное количество наружно вводимых и эндогенных уратов обнаруживались в просвете кишечника с минимальным выделением желчи. Дополнительные эксперименты показали, что переносчик оттока ABCG2 способствует кишечной экскреции уратов. Эти результаты подтверждают мнение о том, что прямая кишечная секреция вносит существенный вклад во внепочечную элиминацию уратов. Важно

отметить, что полиморфизмы ABCG2 ассоциированы с ранним началом подагры у пациентов моложе 30 лет [46].

Гиперурикемия (ГУ) определяется как концентрация уратов в сыворотке $>6,8$ мг/дл (предел растворимости МУН *in vitro*). Подагра обычно возникает у лиц с содержанием уратов в сыворотке $>6,8$ мг/дл (360 ммол/л), и ее распространенность возрастает при увеличении содержания уратов в сыворотке выше этого порога [14]. Рекомендуется снижать уровень уратов в сыворотке до <6 мг/дл. (360 ммол/л — уровень, клинически воспринимаемый как предел растворимости), т.к. отложение может происходить на уровне около 6,8 мг/дл *in vivo*, как уже отмечалось выше. В рекомендациях также отмечается, что некоторых пациентов следует лечить более агрессивно для достижения уровня МК в сыворотке ниже 5 мг/дл (ммоль/л) (это касается пациентов с наличием множественных тофусов и с рецидивирующими обострениями).

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

ДИЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Доказано, что диетические факторы играют значительную роль в развитии ГУ. Избыточное потребление алкоголя и продуктов, богатых пуринами (например, мяса, морепродуктов, некоторых овощей и животного белка) предрасполагают к развитию ГУ, т.к. ураты являются конечным продуктом распада пуринов.

Результаты NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey — Американская национальная программа социального исследования) показали, что более высокие уровни потребления мяса и морепродуктов были связаны с более высокими уровнями уратов в сыворотке. Потребление молочных продуктов было обратно пропорционально концентрации уратов в сыворотке крови.

Сэр Уильям Ослер назвал потребление сахара фактором риска подагры более ста лет назад. Данные NHANES показали увеличение содержания уратов в организме выше 0,33 мг/дл у участников, выпивающих 1–3,9 порций сладких напитков в день по сравнению с участниками, не использующими сахар. Другие исследования, посвященные данному вопросу, подтвердили эту связь, но она оказалась слабой [3, 10, 15, 36]. С точки зрения физиологии метаболизм фруктозы по сравнению с сахарозой приводит к образованию дополнительных

субстратов для образования МК, но необходимы проспективные исследования, чтобы улучшить наше понимание роли фруктозы в развитии ГУ и подагры [36].

Хотя социальные и медицинские догмы диктуют важность диеты для предотвращения образования уратов и впоследствии развития подагры (особенно острый приступов подагры), недавний метаанализ поставил под сомнение абсолютную роль потребления пуринов в развитии ГУ. В исследовании почти 17 000 лиц европейского происхождения Мейджор и его коллеги действительно обнаружили связь между диетическим потреблением алкоголя, мяса и безалкогольных напитков с ГУ и обратную связь с обезжиренным молоком, яйцами, сыром и нецитрусовыми фруктами [31]. Эти результаты согласовывались с другой диетой, но, что интересно, авторы выявили роль диеты, не способствующей более 0,3% дисперсии уровней уратов в сыворотке. И наоборот, они обнаружили, что 23,9% дисперсии уровней уратов в сыворотке объясняются наличием одной нуклеотидной вариации в геноме. Это исследование не только освещает влияние диеты и факторов окружающей среды на уровень уратов в сыворотке крови, но также и на фактор, который мы не можем контролировать, — генетический.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Развитию ГУ способствуют многочисленные генетические факторы. Полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько локусов, связанных с развитием ГУ. Полиморфизмы и мутации в генах *SLC22A12*, *SLC2A9* и *ABCG2*, кодируемые ранее описанными транспортерами (*URAT1*, *GLUT9* и *BCRP* соответственно), были вовлечены в формирование ГУ и подагры [32]. Задействованы и другие важные гены в развитии ГУ и подагры, которые включают *SLC22A11*, кодирующий *OAT4*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, кодирующий *NPT4*, *PDZK1*, содержащий 1 каркасный белок, участвующий в сборке уратного транспортора, и *GCKR*, кодирующий регулятор глюкокиназы (регуляторный белок, ингибирующий глюкокиназу в печени и поджелудочной железе) [41]. Другие локусы, связанные с изменениями в сыворотке концентрации уратов, включают области в или вблизи *TRIM46*, *INHBB*, *SFMBT1*, *TMEM171*, *VEGFA*, *BAZ1B*, *PRKAG2*, *STC1*, *HNF4G*, *A1CF*, *ATXN2*, *UBE2Q2*, *IGF1R*, *NFAT5*, *MAF*, *HLF*, *ACVR1B-ACVRL1* и *B3GNT4*. Они включают гены, кодирующие транспортеры,

транскрипционные факторы, сигнальные рецепторы и ферменты. Важно отметить, что не у всех людей с ГУ развивается подагра (т.е. симптоматическая ГУ), и что некоторые люди с высоким уровнем уратов остаются бессимптомными [4, 45]. Многоэтапное полногеномное ассоциативное исследование привело к открытию трех локусов: *17q23.2* (*rs11653176*, *BCAS3*), *9p24.2* (*rs12236871*, *RFX3*) и *11p15.5* (*rs179785*, *KCNQ1*), содержащих воспалительные гены-кандидаты, которые, по-видимому, связаны с прогрессированием от ГУ до подагры. Второе исследование GWAS (Genome-wide association study) продемонстрировало три локуса (*CNTN5*, *MIR302F* и *ZNF724*), ассоциированные с механизмами развития подагры, которые отличаются от известных повышенным уровнем уратов в сыворотке. *CNTN5* является членом семейства контактинов и связано с воспалительными заболеваниями, включая анкилозирующую спондилит и болезнь Бехчета. *MIR302F*, по-видимому, участвует в развитии рака. Точная функция *ZNF724* неизвестна [17].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ УРАТОВ

Существует предположение, что ураты действуют как поглотители свободных радикалов и считаются одними из важнейших природных антиоксидантов человека. Антиоксидантные эффекты уратов побудили к изучению их нейропротекторных эффектов. Несколько полезных действий были предложены на основе результатов исследований. Так, введение уратов улучшает когнитивные функции у пациентов с умственной отсталостью. Механизм, благодаря которому ураты положительно влияют на неврологическую функцию, включает давление накопления кислородных радикалов, стабилизацию гомеостаза, сохранение митохондриальной функции и защиты нейронов от глутамат-ассоциированной токсичности.

Ураты позиционируются как нейропротекторы при ряде заболеваний, включая инсульт, болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз (РС) и болезнь Альцгеймера (БА). Наличие высоких циркулирующих уровней уратов было связано с меньшей тяжестью неврологического повреждения и меньшим объемом инфаркта головного мозга у пациентов с инсультом [42].

Введение уратов при остром ишемическом инсульте было связано с меньшей церебральной ишемией. В рандомизированном двойном

слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b/3, оценивающем 411 пациентов с острым инсультом, было показано, что добавление 1000 мг МК внутривенно к тромболитической терапии не увеличивало долю пациентов, достигших отличных результатов (определяется как оценка по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 1 или 2, если преморбидная оценка составила 2). Однако дальнейший анализ этого исследования показал, что в группе с МК ранее ухудшение ишемии было менее выраженным по сравнению с плацебо, особенно у пациентов с хорошим коллатеральным кровообращением [1].

Высокий уровень уратов в сыворотке крови был связан со снижением риска для развития БП и более медленным прогрессированием у пациентов с диагнозом БП и РС. Эпидемиологические исследования предполагают, что ГУ может иметь защитный эффект и против БА. Дальнейшее подтверждение этого наблюдения было продемонстрировано в проспективном исследовании пациентов с легкой деменцией [42].

Автор обнаружил, что пациенты с самым низким квинтилем МК в сыворотке крови имели значительно большее прогрессирование снижения когнитивных функций по сравнению с теми, кто находился в самом высоком квинтиле за 36-месячный период. На мышной РС-модели наблюдалась дозозависимая связь между высоким уровнем МК и прогрессированием заболевания. Однако попытки замедлить прогрессирование РС путем введения инозина для повышения уровня уратов не были эффективными и также увеличивали риск почечных осложнений. Другие исследования видели сходные результаты относительно влияния ГУ, особенно на сосудистую деменцию [21]. Уратснижающая терапия (УСТ), по-видимому, снижала риск деменции у больных подагрой [37].

Вопреки данным, подтверждающим противовоспалительное действие уратов, было обнаружено, что урат является прооксидантом, образуя радикалы в реакциях с другими оксидантами, и эти радикалы, по-видимому, нацелены преимущественно на липиды (например, липопротеины низкой плотности). Ураты также могут нарушать нормальную функцию эндотелия, ингибируя оксид азота (NO) в условиях окислительного стресса [25]. Кроме того, было показано, что урат увеличивает активность НАДФН-оксидазы (никотинамидадениндинуклеотидфосф-оксидаза) и производство активных форм кислорода (АФК) в зрелых адипоцитах.

Стимуляция НАДФН-оксидазозависимых АФК уратами была доказана. Была доказана стимуляция уратами НАДФН-оксидазозависимых АФК. Показано, что ураты активируют митоген-активируемую протеинкиназу p38, что снижает биодоступность NO и увеличивает нитрозилирование белков и окисление липидов.

В качестве контраргумента было отмечено, что противовоспалительное действие уратов достаточно скромное. Исследование на крысах показало, что ураты вряд ли играют важную роль в защите нейронов путем тушения кислородных радикалов [25, 26]. Другие исследования показали, что ураты могут не оказывать существенного антиоксидантного действия. Окислительный стресс оценивают по измерению F2-изопростанов (F2-IsoPs) и карбонилов белков, а снижение уровня уратов до 1 мг/дл у пациентов с рефрактерной подагрой путем введения пеглотиказы не изменило концентрации ни F2-IsoP, ни РС. Авторы этого исследования пришли к выводу, что ураты не являются основным фактором, контролирующим окислительный стресс *in vivo*.

Дополнительные исследования либо не продемонстрировали нейропротекторный эффект уратов у людей, либо предполагают побочные эффекты, а лонгитюдное исследование 1598 здоровых пожилых людей показало, что риск деменции, особенно сосудистой или смешанной, может повышаться при высоком уровне уратов в сыворотке. Тем не менее систематический обзор и метаанализ показали противоречивые отношения между всеми типами деменции и уровнями уратов в сыворотке [19].

Данные, связанные с потенциальным антиоксидантным и органозащитным действием уратов и, следовательно, потенциальным риском снижения уровня уратов, носят неоднозначный характер, и доступные проспективные данные не дают четких доказательств.

И наоборот, провоспалительные эффекты уратов могут перевешивать потенциальные противовоспалительные эффекты, особенно при превышении предела растворимости ($>6,8$ мг/дл). ГУ и ее провоспалительные эффекты были связаны с неблагоприятными метаболическими, сердечно-сосудистыми и почечными последствиями.

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Ряд исследований доказали, что более высокие уровни уратов в сыворотке связаны

с повышенным риском развития сахарного диабета и синдромом нарушения обмена веществ [38]. Высокий уровень уратов в сыворотке также связан с повышенным индексом массы тела, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня глюкозы в плазме натощак и резистентностью к инсулину. Эти данные свидетельствуют о влиянии уровня уратов на риск метаболического синдрома и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [27, 28].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ

Хорошо известны неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты повышенного уровня уратов в сыворотке крови. Результаты нескольких обсервационных исследований продемонстрировали значительную связь между ГУ и артериальной гипертензией (АГ), сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными нарушениями [35] и сердечной недостаточностью. Предполагается, что повышенный уровень уратов в сыворотке крови может способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям через несколько механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, увеличение жесткости сосудов, повышение окислительного стресса, апоптоз эндотелиальных клеток, сосудистый, сердечный и почечный фиброз. Небольшое количество проспективных интервенционных исследований представило доказательства того, что снижение уровня уратов может уменьшать сердечно-сосудистый риск. Показано, что введение аллопуринола больным с хронической болезнью почек снижает уровень С-реактивного белка, замедляет прогрессирование почечной недостаточности и снижает риск сердечно-сосудистых событий [13]. Было также продемонстрировано, что лечение фебукостатом предотвращает повышение жесткости артерий при измерении скорости пульсовой волны у больных тяжелой хронической рефрактерной тофусной подагрой. Кроме того, есть некоторые доказательства действия пеглотиказы и последующего снижения уровня уратов, снижения артериального давления у пациентов с хронической рефрактерной подагрой, хотя для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования [16].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Результаты многочисленных анализов продемонстрировали сильную связь между повышенным уровнем уратов и артериальной гипертензией. Метаанализ, который включал

25 исследований (97 824 участника), показал, что ГУ была связана со значительным повышенным риском возникновения гипертензии. Аналогичные результаты были получены в более раннем метаанализе 18 проспективных когортных исследований, представляющих данные 55 607 участников. Результаты нескольких исследований, включавших подростков и взрослых, продемонстрировали, что снижение уровня уратов в сыворотке с помощью ингибитора ксантинооксидазы и урикоурические средства у пациентов с бессимптомной ГУ или подагрой также снижают артериальное давление [16]. И наоборот, недавнее исследование, оценивающее избыточную массу тела и ожирение у пациентов с пробенецидом и аллопуринолом, не выявило каких-либо значительных изменений эндотелиальной функции или среднего артериального давления [6]. Это важно признать, потому что данная популяция пациентов была не с ГУ (средний уровень уратов в сыворотке был 6,1 мг/дл + 0,9 мг/дл), что может повлиять на результаты сравнительного исследования популяций, имеющих более высокий исходный уровень уратов в сыворотке.

ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Повышенный уровень уратов связан как с изменениями структуры, так и функции почек. Урат значительно увеличивает содержание toll-подобных рецепторов (TLR) 4, семейства NOD-подобных рецепторов, содержащий Nacht Domain-, Leucine-Rich Repeat- и PYD-Containing Protein 3 (NALP3), каспазы-1, интерлейкина-1b (IL-1b) и экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 в проксимальных канальцах почек. Ураты также уменьшают экспрессию Е-кадгерина в эпителиальных клетках, что далее приводит к потере межклеточного контакта между клетками почечных канальцев и снижению секреции веществ (например, NO), которые увеличивают почечный кровоток. Повышенное содержание уратов также приводит к эндотелиальной дисфункции, пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и усилиению синтеза IL-6, что способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с ХБП III–V стадий повышен уровень МК в сыворотке крови, что связано с повышенным систолическим артериальным давлением, более высокой концентрацией С-реактивного белка, более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и более низкой дилатацией, опосредованной потоком. Повышенный уровень уратов в сыворотке также коррелирует

с ухудшением функции почек независимо от возраста, пола, расы, диабета, гипертонии, употребления алкоголя, курения, липидов и исходного уровня функции почек [43].

Ретроспективное исследование, включающее 12 751 пациента с ХБП II, III и IV стадий и уровнями уратов в сыворотке >7 мг/дл за 8-летний период, позволило оценить влияние снижения уратов на прогрессирование ХБП [23]. Из 2690 пациентов, получавших уратснижающую терапию, 42% достигли цели — МК в сыворотке <6 мг/дл. У больных ХБП II и III стадии наблюдалось достижение целевого уровня <6 мг/дл и вероятность улучшения СКФ оказалась на 30% выше, в то время как у пациентов с ХБП IV стадии разницы не наблюдалось.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Кимура и его коллеги оценили эффекты фебуксостата на снижение уровня МК в сыворотке при снижении СКФ у пациентов с бессимптомной ГУ и III стадией ХБП [20]. После двух лет наблюдения исследование не выявило существенной разницы между группой, принимавшей фебуксостат, и группой, получавшей плацебо. Примечательно, что в группе плацебо СКФ снизилась всего на 1%. Последующее исследование было направлено на сравнение аллопуринола и фебуксостата по сравнению со стандартом лечения. Оценивали пациентов с ХБП III стадии и ГУ (определяется как >7 мг/дл) [22]. 40 пациентов получили аллопуринол в средней дозе 164 мг, 30 пациентов получали фебуксостат в средней дозе 55 мг и 71 пациент получал стандартное лечение. За период наблюдения, который колебался от 24 до 87 месяцев, в группе фебуксостата средний уровень уратов в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом и контролем поддерживал более высокую среднюю СКФ и имел более длительное время выживаемости без почечной недостаточности от начала прогрессирования заболевания [12].

ОБРАЗОВАНИЕ КРИСТАЛЛОВ МУН И ФОРМИРОВАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ

Хотя ГУ необходима для процессов образования кристаллов МУН, только у части (2–6%) пациентов с ГУ развивается клиническая подагра. Это может быть результатом изменчивой биологической реакции к повышенному уровню уратов или неадекватному выявлению заболевания. Наоборот, некоторые

пациенты имеют нормальный уровень уратов в сыворотке (6,0 мг/дл) во время острых приступов подагры, что указывает на сложность связи между содержанием уратов в сыворотке и их кристаллизацией. Уровни уратов снижаются во время острого приступа, возможно, вторично из-за урикозурических эффектов медиаторов воспаления и продукции гормонов, таких как IL-6 и адренокортикотропный гормон соответственно.

Процесс кристаллизации МУН аналогичен процессу образования других кристаллов и, как считается, зависит как от концентрации уратов, так и от других факторов. Было предложено, что МУН остается в растворе до тех пор, пока не произойдет событие, изменяющее его растворимость (например, повышенная концентрация и пониженная температура). Это приводит к кластеризации молекул МУН еще в растворе, эти кластеры обеспечивают основу для дополнительных кристаллов и их дальнейшего роста. Местные факторы могут способствовать зарождению и росту кристаллов (например, низкий pH, повышенный уровень кальция, органические молекулы, происходящие из хряща или синовиальной оболочки, альбумин, антитела, ионы натрия) [8]. Боль и воспаление, связанные с кристаллами МУН, активируют специфический воспалительный каскад в лейкоцитах, приводящий к продукции IL-1 и IL-18. Иммунная система распознает патогены и эндогенные молекулы, высвобождаемые клетками-хозяевами, и реагирует на них посредством обнаружения связанных с патогенами и опасностью молекулярных паттернов. Таким образом, воспаление, вызываемое кристаллами МУН, оказалось более сложным, чем предполагалось изначально.

Кристаллы МУН вызывают высвобождение активных форм кислорода, а активные формы азота высвобождаются из фибробластов и фибробластоподобных синовиоцитов и вызывают гибель клеток [9]. Исследования *in vitro* также показали, что кристаллы МУН (помимо пирофосфата кальция, оксалата кальция и кристаллов цистеина) могут вызывать прямую цитотоксичность, воспаление и вызванную воспалением цитотоксичность. Это индуцированное кристаллами воспаление называют некровоспалением [9]. Высвобождение некротических клеток, стимулирующих молекулы, такие как DAMP, IL-1 α и другие алармины, продолжает воздействовать на иммунные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, привлекая их в синовиальную

оболочку и окружающие мягкие ткани [11]. Этот ответ опосредуется рецепторами распознавания образов, которые включают TLRs, внутриклеточные RIG-подобные белки и NOD-подобные рецепторы (NLR). NLR реагируют на PAMP/DAMP посредством образования инфламмасом воспаления NLRP3. Это мультимерные цитоплазматические белковые комплексы, которые действуют в качестве молекулярных платформ для активации воспалительных каспаз после стимуляции чужеродными агонистами. Типичная инфламмасома состоит из NLR, адапторного белка, такого как связанный с апоптозом пятнистый белок, содержащий CARD, и эффекторной каспазы, которая активирует провоспалительные цитокины, в частности IL-1b. Кристаллы МУН (и мочевая кислота) могут действовать как сигнал «опасности» для клеток, подобно микробным патогенам, и приводят к активации инфламмасом [9].

Каспаза-1 расщепляет про-IL-1b и про-IL-8 с образованием IL-1b и IL-18, обеспечивая высвобождение этих цитокинов во внеклеточное пространство. Секреция IL-1b запускает продукцию других хемокинов и цитокинов, что приводит к привлечению лейкоцитов. Внутриклеточный IL-1b сигнализирует о воспалении посредством активации ядерных фактор-кБ (NFкВ) и других воспалительных молекул. IL-1b признан главным цитокином при подагре, IL-1a и IL-8 также могут играть важную роль в инициировании воспалительных каскадов при этом заболевании [39].

Боль, связанная с отложением кристаллов МУН, опосредована несколькими воспалительными веществами, которые образуются после повреждения клеток кристаллами. Эти молекулы (простагландини, брадикинин, цитокины, субстанция Р) проявляют свои эффекты через различные подтипы рецепторов, присутствующих в периферических сенсорных нейронах спинного мозга. С помощью методов визуализации (например, ультразвук высокого разрешения и специфическая двухэнергетическая компьютерная томография) было выявлено отложение кристаллов МУН еще на фоне бессимптомной ГУ, а при дальнейшем течении заболевания большое количество факторов, таких как длинноцепочечные жирные кислоты, комплемент, кинины, микроРНК, IL-37 и нейтрофильные микровезикулы, оказывали влияние как на клинические проявления заболевания, так и на процессы накопления кристаллов МУН [20, 44].

КРИСТАЛЛЫ МУН И ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ В СИСТЕМАХ И ОРГАНАХ

Суставы: острая и хроническая патология суставов

Существует тесная связь между осаждением кристаллов МУН и поражением суставов. У людей с прогрессирующей подагрой эрозия костей часто обнаруживается при обзорной рентгенографии. Кроме того, часто наблюдаются другие структурные повреждения, включая сужение суставной щели, остеосклероз и образование шпор. К факторам, способствующим повреждению суставов, относятся активация рецептора лиганда NFкВ (RANKL — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли), экспрессирующего остеокласты, и Т-клетки, присутствующие в тканях подагрического тофуса, а инфильтрирующие клетки экспрессируют воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО (фактор некроза опухоли-альфа) [7]. Кристаллы МУН могут также взаимодействовать с суставными тканями, влияя на развитие структурных повреждений суставов. Было также показано, что кристаллы МУН снижают жизнеспособность остеоцитов и, взаимодействуя с макрофагами, способствуют изменению функций остеоцитов, увеличивая резорбцию кости и воспаление. Кристаллы также могут вызывать гибель хондроцитов посредством аутофагии.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Отложения кристаллов МУН, как правило, связаны с более тяжелыми случаями коронарной кальцификации [2]. При проведении двухэнергетической компьютерной томографии было продемонстрировано отложение МУН в аорте и коронарных артериях больных подагрой [18]. Однако эпидемиологическое исследование показало, что присутствие кристаллов МУН, по-видимому, не привело к дальнейшему повышению уже существующего высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ [5, 31, 34].

Почки

Результаты исследования *in vitro* подтвердили вывод о том, что окислительный стресс, вызванный кристаллами МУН, способствует апоптозу клеток почек через митохондриальный каспазозависимый путь апоптоза. Другое исследование *in vitro* показало, что кристаллы МУН цитотоксичны для почечных клеток,

и эта цитотоксичность связана с некротозом, формой регулируемой гибели клеток *in vitro* и *in vivo* [33]. Результаты исследования клеток почек эмбриона человека в лабораторных условиях показали, что кристаллы МУН способствуют экспрессии активных форм кислорода, индуцируемых синтезом оксида азота и циклооксигеназы-2. Кроме того, усиленная экспрессия каспазы при стимуляции кристаллами МУН также приводила к апоптозу, инкубация МУН в мезангимальных клетках почек человека (МКПЧ) стимулирует экспрессию межклеточной молекулы адгезии-1 и последующую клеточную адгезию между МКПЧ и моноцитарными клетками. Инфильтрация моноцитов в клубочковый мезангий способствует развитию гломерулонефрита [29].

Сложен как воспалительный процесс, так и его разрешение. Существует множество факторов и посредников, вовлеченных в подавление воспаления, вызванного кристаллом МУН. Предполагается, что макрофаги могут играть роль как провоспалительных, так и противовоспалительных факторов. Также типичные противовоспалительные медиаторы иммунной системы, такие как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), IL-10, IL-37 и меланокортины, участвуют в остром подагрическом артите, разрешении воспаления. Шауэр и его коллеги показали, что как только воспалительный процесс достигает пика, в частности обилием нейтрофилов, привлеченных к месту воспаления, образуются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), что приводит к угнетению воспалительной реакции и облегчению разрешения обострения [40, 42].

Анализ тофусов показал, что внеклеточная ДНК находится в прямом контакте с кристаллами МУН. Фагоцитоз кристаллов МУН нейтрофилами вызывает гибель клеток, а быстрое выдавливание клеточной ДНК приводит к образованию НВЛ.

При рекрутировании сети увеличиваются и начинают группироваться кристаллы, образуя агрегированные сети (aggNET). Эта упаковка кристаллов и формирование тофусов считается переломным моментом от воспаления к разрешению приступа подагры.

ВЫВОДЫ

Таким образом, баланс образования и экспрессии уратов определяется несколькими факторами. Проведенные исследования по-

казали, что множественные генетические полиморфизмы могут влиять на экспрессию МК. Урат имеет как про-, так и противовоспалительное действие. Однако было показано, что повышенный уровень растворимых уратов в сыворотке играет важную роль при многих заболеваниях, включая подагру и дегенеративные заболевания суставов, а также сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз и патологию почек. На развитие кристаллов МУН влияет концентрация уратов и ряд дополнительных факторов, которые могут быть целями для достижения и поддержания урматного гомеостаза. Влияние урата на нашу биологию сложный, даже парадоксальный процесс, и этот «конечный продукт» пуринового обмена до сих пор заслуживает большего внимания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amaro S., Laredo C., Remu A., Liull L., Rudilosso S. et al. Uric acid therapy prevents early ischemic stroke progression a tertiary analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy study of combined treatment with uric acid and r-tPA in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2016;47(11):2874–2876.
2. Andres M., Quintanilla M.A., Sivera F. S., Anchez-Pava J. et al. Silent monosodium urate crystals deposits associate with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: An exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531–9. DOI: 10.1002/art.39581.
3. Ayoub-Charette S., Liu Q., Khan T.A., Au-Yeung F. et al. Important food sources of fructose-containing

- sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9:241–271.
4. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A. et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med*. 2018;5:160.
 5. Biscaglia S., Ceconi C., Malagu M. et al Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention. *Int. J. Cardiol*. 2016;13:28–32.
 6. Borgi L., McMullan C., Wohlhueter A., Curhan G.C., Fisher N.D., Forman J.P. Effect of uric acid lowering agents on endothelial function: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2017;69(2):243–248.
 7. Cavalcanti N.G., Marques C.D., Lins E., Lins T.U. et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18. *Immunol Investig*. 2016;45:383–395.
 8. Chhana A., Pool B., Callon K.E. et al. Monosodium urate crystals reduce osteocyte viability and indirectly promote a shift in osteocyte function towards a proinflammatory and proresorptive state. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:208.
 9. Desai J., Steiger S., Anders H.J. Molecular pathophysiology of gout. *Trends Mol Med*. 2017;23:756–768.
 10. Ebrahimpour-Koujan S., Saneei P., Larijani B., Esmaillzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;6:1–10.
 11. Franklin B.S., Mangan M.S., Latz E. Crystal formation in inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:173–202.
 12. Gunawardhana L., McLean L., Punzi H.A. et al. Effect of febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: a phase 2 randomized placebo-controlled study. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6:56–67.
 13. Hannawi S., AlSalmi I., Moller I., Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1897–1902.
 14. Hyndman D., Liu S., Miner J.N. Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:34–38.
 15. Jamnik J., Rehman S., Blanco Mejia S. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2016;6:131–139.
 16. Johnson R.J., Choi H.K., Yeo A.E., Lipsky P.E. Pegloticase treatment significantly decreases blood pressure in patients with chronic gout. *Hypertension*. 2019;74:95–101.
 17. Kawamura Y., Nakaoka H., Nakayama A. et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1430–1437.
 18. Klauser A.S., Halpern E.J., Strobl S. et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1019–1028. DOI: 10.1001/jamocardio.2019.3201.
 19. Khan A.A., Quinn T.J., Hewitt J. et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and metaanalysis. *Age*. 2016;38:16.
 20. Kimura K., Osova T., Uchida S., Inaba M. et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798–810.
 21. Latourte A., Soumire A., Bardin T. et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:328–335.
 22. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019;51:467–473.
 23. Levy G., Shi J.M., Cheetham T.C., Rashid N. Urate lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm J*. 2018;22:17–142.
 24. Li J., Badve S., Zhou Z.L., Oh R. et al. The effects of canagliflozin on uric acid and gout in patients with type 2 diabetes in the CANVAS program. poster presentation at the 79th scientific session of the American Diabetes Association. June 711. 2019;1(4):e220–e228. DOI:10.1016/S2665-9913(19)30078-5.
 25. Li P., Zhang L., Zhang M., Zhou C. et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acidinduced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med*. 2016;37:989–997.
 26. Liu D., Yun Y., Yang D. et al. What is the biological function of uric acid? an antioxidant for neural protection or a biomarker for cell death. *Dis Markers*. 2019;40:81962.
 27. Liu C.W., Chang W.C., Lee C.C. et al. Hyperuricemia Is associated with a higher prevalence of metabolic syndrome in military individuals. *Mil Med*. 2018;83:391–395.
 28. Liu C.W., Chen K.H., Tseng C.K. et al. The dose-response effects of uric acid on the prevalence of metabolic syndrome and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29:30–38.
 29. Luo S.F., Chin C.Y., Ho L.J. et al Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: implications for the pathogenesis of gouty nephropathy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;7:1684–1182.
 30. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14.

31. Major T.J., Topless R.K., Dalbeth N., Merriman T.R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018;363:39-51.
32. Major T.J., Dalbeth N., Stahl E.A., Merriman T.R. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;1:341–353.
33. Mulay S.R., Desai J., Kumar S.V. et al. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKLmediated necroptosis. *Nat Commun*. 2016;7:10274.
34. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150–163.
35. Pagidipati N.J., Clare R.M., Keenan R.T. et al. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:16.
36. Siqueira J.H., Mill J.G., Velasquez-Melendez G. et al. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 2018;10:981.
37. Singh J.A., Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):167.
38. Sumiyoshi H., Ohyama Y., Imai K. et al. Association of uric acid with incident metabolic syndrome in a Japanese general population. *Int Heart J*. 2019;60:830–835.
39. So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:639–647.
40. Schauer C., Janko C., Munoz L.E., Zhao Y. et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20(5):511–517.
41. Tai V., Merriman T.R., Dalbeth N. Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):144–151.
42. Tana C., Ticinesi A., Prati B. et al. Uric acid and cognitive function in older individuals. *Nutrients*. 2018;10(8):975. DOI: 10.3390/nu10080975
43. Tiku A., Badvesv, Johnson D.W. Urate-lowering therapy for preventing kidney disease progression: are we there yet. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):776–778.
44. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017;15:158.
45. Wong K., Briddon S.J., Holliday N.D., Kerr I.D. Plasma membrane dynamics and tetrameric organisation of ABCG2 transporters in mammalian cells revealed by single particle imaging techniques. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:19–29.
46. Zaidi F., Narang R.K., Phipps-Green A. et al. Systematic genetic analysis of early-onset gout: ABCG2 is the only associated locus. *Rheumatology*. 2020:685–689.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.20.52.005

УДК 616.831-005.4+616.98+616.936+616-056.5+612.39

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ ЧАРСАДДА, ПАКИСТАН

© Шакир Улла¹, Зишиан Улла¹, Эйдул Ахад², Али Басит³, Умайр Ислам⁴, Мухаммад Ильяс⁵, Усман Саид⁶, Икбал Хан Рахман⁷, Мухаммад Нур⁸, Мухаммад Икбал⁹, Хамза Хан¹

¹ Абасинский университет. 25300, Пешаваре, Пакистан

² Сельскохозяйственный университет. 25000, Пешаваре, Пакистан

³ Медицинский колледж. 25000, Спингар, Пакистан

⁴ Сельскохозяйственный университет Синда. 70060, Тандо Джам, Пакистан

⁵ Клиническая больница Хайбер. 25120, Пешаваре, Пакистан

⁶ Международный университет Рифа. 23100, Малаканд, Пакистан

⁷ Государственный колледж Университета. 54000, Лахор, Пакистан

⁸ Университет Сват. 19220, Пакистан

⁹ Кохатский университет науки и технологий. 26000, Кохат, Пакистан

Контактная информация: Shakir Ullah — врач. E-mail: shakirullah1992@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1731-9344>

Для цитирования: Улла Ш., Улла З., Ахад Э., Басит А., Ислам У., Ильяс М., Саид У., Рахман И.Х., Нур М., Икбал М., Хан Х. Нутритивный статус школьников сельской местности Чарсадда, Пакистан // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.20.52.005>

Поступила: 01.03.2024

Одобрена: 18.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. **Введение.** Малярия, анемия и недоедание являются актуальными проблемами здравоохранения, которые характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью, большей распространностью среди детей, особенно в Африке. **Цель исследования** — изучение распространности и факторов риска развития малярии, анемии и недоедания среди детей, посещающих школу в Чарсадде (город Хайбер, Пакистан). **Материалы и методы.** В 2023 году в исследование было включено в общей сложности 400 детей в возрасте от 5 до 10 лет. Инфицирование малярией было подтверждено с помощью тестов экспресс-диагностики. Уровень гематокрита определяли с помощью центрифугирования, гемоглобин рассчитывали стандартным способом. Пищевой статус определяли с помощью антропометрических измерений, демографические характеристики оценивали с помощью анкетирования. Анемия и недостаточность питания определялись в соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения. Для определения связи между прогностическими переменными и первичными исходами был использован логистический регрессионный анализ. **Результаты.** В ходе исследовательской работы было отобрано 400 детей для оценки малярии и состояния питания, малярийная инфекция была выявлена у 120 учащихся (12%). Наблюдалась высокая распространность анемии — 105 (10,5%), малынтриции — 90 (9%) и задержки роста — 70 (7%), в то время как истощение — 2 (0,2%) и дефицит массы тела — 20 (2%) встречались с очень низкой частотой. **Выводы.** Малярийная инфекция, анемия и недоедание наблюдались у 12, 10,5 и 9% детского населения соответственно. Насколько нам известно, это первое исследование, демонстрирующее состояние здоровья детей, посещающих школу в округе Чарсадда, а именно: распространность малярии, анемии, недоедания и их сочетания у детей 5–10 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, малярия, недостаточное питание, задержка роста, недостаточный вес

NUTRITION STATUS OF SCHOOL-GOING CHILDREN IN THE RURAL AREA OF CHARSADDA, PAKISTAN

© Shakir Ullah¹, Zeeshan Ullah¹, Eidul Ahad², Ali Basit³, Umair Islam⁴, Muhammad Ilyas⁵, Usman Saeed⁶, Iqbal Khan Rahman⁷, Muhammad Noor⁸, Muhammad Iqbal⁹, Hamza Khan¹

¹ Abasyn University. Peshawar Pakistan 25300

² Agriculture University. Peshawar Pakistan 25000

³ Medical College. Sringhar, Pakistan 25000

⁴ Sindh Agriculture University. Tando Jam Pakistan 70060

⁵ Khyber Teaching Hospital. Peshawar Pakistan 25120

⁶ Riphah International University. Malakand Campus Pakistan 23100

⁷ Government College University. Lahore Pakistan 54000

⁸ University of Swat. Pakistan 19220

⁹ Kohat University of Science & Technology. Kohat Pakistan 26000

Contact information: Shakir Ullah — Doctor. E-mail: shakirullah1992@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1731-9344>

For citation: Ullah Sh., Ullah Z., Ahad E., Basit A., Islam U., Ilyas M., Saeed U., Rahman I.Kh., Noor M., Iqbal M., Khan H. Nutrition status of school-going children in the rural area of Charsadda, Pakistan. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):55–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.20.52.005>

Received: 01.03.2024

Revised: 18.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** Malaria, anemia, and malnutrition are global health challenges with significant morbidity and mortality, and higher rates among children particularly in Africa. **This study** evaluated the prevalence and risk factors of malaria infection, anemia, and malnutrition among school-going children of Charsadda (a city of Khyber, Pakistan). **Materials and methods.** A total of 400 children of aged 5–10 years were included in the study in 2023. Malaria infection was confirmed by rapid diagnostic tests. Hematocrit level was obtained using a centrifuge microhematocrit, and converted to hemoglobin using standard conversion. Nutritional status was determined by the anthropometric measurements, and demographic characteristics were obtained by questionnaire. Anemia and malnutrition were defined according to the World Health Organization standards. Logistic regression analysis was used to determine association between the predictor variables and primary outcomes. **Results and conclusion:** In current research work 400 children were selected for the assessment of malaria and nutritional status, malaria infection was found more frequent among the students 120 (12%). In addition, high prevalence of anemia 105 (10.5%), malnutrition 90 (9%), and stunting 70 (7%) was observed, while wasting 2 (0.2%) and underweight 20 (2%) had very low frequency. Malaria infection, anemia, and malnutrition were observed in 12, 10.5 and 9% of the children population, respectively. To the best of our knowledge, this is the first study showing the current health problems among the school-going children of district Charsadda the prevalence of malaria, anemia and malnutrition and their co-existence in children 5–10 years.

KEYWORDS: anemia, malaria, malnutrition, stunting, underweight

INTRODUCTION

Rate of malaria infection declined from 22% (146 million individuals) in 2005 to 13% (114 million individuals) in 2015 in sub-Saharan Africa [1]. In Cameroon, malaria burden and transmission intensity are heterogeneous with spatial and temporal variations between altitudes and geographical areas, with varied prevalence rates from one area to another [2]. Like many

sub-Saharan countries, prevalence of malaria has dropped in Cameroon by using insecticide-treated nets (ITN) in 2007 [3–6]. According to the follow-up study of Sumbele et al. [3], prevalence of malaria parasitemia dropped from 85.4% in 2006 to 36.6% in 2013 with a relative risk reduction of 57.2% in the Mount Cameroon area. Nevertheless, malaria still remains a major killer of children in this country and is estimated to take the life of a child every two minutes [1].

Malaria, anemia, and undernutrition are associated with morbidity and mortality, with higher rates among children, particularly in sub-Saharan Africa [7–9]. Anemia is defined as a condition in which the oxygen-carrying capacity of red blood cells is insufficient to meet the body's physiologic needs due to low blood hemoglobin concentration [7]. This condition affects individuals and has significant adverse health consequences, as well as adverse impacts on social and economic development [10].

Childhood anemia is considered a severe public health problem in Sub-Saharan Africa (62.5%) and in particular Cameroon, where a prevalence of 63.2% was reported in 2011 [1]. Malaria causes a substantial proportion of anemia in malaria-endemic settings [11–13]. Notwithstanding, updating the role of malaria parasitemia in anemia prevalence when coverage of insecticide-treated nets is above 75% in Cameroon [14], will help the National Malaria Control Programs to plan proper management strategies by considering the heterogeneities in different localities. However, association of anemia burden with malaria, relative to other causes such as malnutrition, and its variation across different altitudes of Cameroon has not been established. On the other hand, nutritional status is closely associated with immune response to the infections, is an important determinant of risk and prognosis of infectious diseases, and is directly influenced by the infections [15]. Nonetheless, association of malnutrition with malaria has been contradictory. Sumbele et al. [16] reported that malnutrition is associated with a higher risk of Plasmodium infection, and infectious episodes contribute to deterioration of nutritional status. In contrast, some studies found no association between nutrition and subsequent mortality from malaria [9, 17]. In agreement, malnutrition and Plasmodium falciparum malaria frequently co-exist in Sahelian countries, and are accounted for a large part of under-five morbidity and mortality during their concomitant peak seasons [18]. Based on the report of the United Nations Children's Fund in 2013, 38% of children below the age of 5 years suffer from chronic malnutrition or stunting in sub-Saharan Africa. Unfortunately, malaria and undernutrition are two major causes of childhood mortality in the region [19]. Anemia has also been reported as a significant determinant of stunting [20], which is the main type of malnutrition in young children [21]. Stunting is associated with impaired cognitive development, reduced academic achievement, and decreased physical work capacity in adulthood,

with a financial burden on societies [22]. While the global stunting prevalence fell from 39.6 to 23.8% between 1990 and 2014, scenario is quite different in Africa, where an increasing trend is observed. Nevertheless, prevalence of stunting fell from 49.9% [6] to 17.1% [21] in some localities in the Mount Cameroon area.

Impact of nutritional status on malaria may differ due to the heterogeneity of populations, species of the parasite, and other factors involved in the host and parasite relationship.

AIM OF THE STUDY

This study aimed at determining the prevalence and intensity of malaria parasitemia, anemia, and malnutrition as well as identifying the risk factors for these public health concerns among children living in Charsadda (a city of Khyber, Pakistan). Anemia and malnutrition were defined according to the World Health Organization standards. Logistic regression analysis was used to determine associations between the predictor variables and primary outcomes.

MATERIALS AND METHODS

This observational cross-sectional study was conducted in Charsadda city from April to September 2023. It was approved by ethical committee of the Takht Bhai Institute of Health and Management Sciences and the Takht Bhai THQ Hospital (Pakistan). Informed consent was obtained from the teachers and participants. Verbal consent was obtained from the parent/caregivers after explaining the purpose, risks, and benefits of the study. Sample size was determined by a single population formula. Accordingly, 400 students of aged 5–10 years were selected from the Govt schools. Demographic information together with weight and height of the children were obtained by a questionnaire (Table 1), and plotted to gender specific, growth charts. School Health Program was carried out on a systematic basis in the Rural Block. Ages of the children were determined using school records. For nutritional status assessment, weight was measured by a floor type weighing scale, height was taken using a measuring tape applied to the wall from their back of heels to the head touching the wall. Malaria infection was confirmed by rapid diagnostic tests. The hematocrit level was obtained using a centrifuge microhematocrit and converted to hemoglobin using standard conversion. Nutritional status was determined from the anthropometric measurements collected. Food

Table 1

Indicators and cutoffs for assessment of malnutrition in the school-going children

Demographic information	General information	Dietary Habits
Name: Age: Gender: Grade / Class: School Name:	Do you have breakfast every day before going to school? (Yes/No) How many meals do you typically eat a day? Do you eat fruits and vegetables daily? (Yes/No) How often do you consume fast food? (Yes/No)	What is your favorite healthy food? How often do you drink water a day? Less than 3 glasses 3–5 glasses 6–8 glasses More than 8 glasses Are you aware of the importance of a balanced diet? (Yes/No) Do you receive any nutrition education at school? (Yes/No)
Anthropometric Measurements		
Height (cm): Weight (kg): BMI (Body Mass Index):		

frequency questionnaire for Nutrition status was also used (Table 3). Anemia and malnutrition were defined according to the World Health Organization standards.

RESULTS AND DISCUSSION

In current research work 400 children were selected for the assessment of malaria and nutritional status, malaria infection was found more frequent among the students 120 (12%). In addition, high prevalence of anemia 105 (10.5%), malnutrition 90 (9%), and stunting 70 (7%) was observed, while wasting 2 (0.2%) and underweight 20 (2%) had very low frequency. Malaria infection, anemia, and malnutrition were observed in 12, 10.5 and 9% of the children population, respectively (Figure 1).

In age wise incidence of Malaria the lower age group were more infect by Malaria as compare to higher age group students 6.5 and 5.5% respectively (Table 2). While gender wise incidence of Malaria shows that the more boys were infected by Malaria as compare to girls, boys 70 (7%) and girls 50 (5%) (Table 2).

Overall assessment of nutritional status was found more frequent, malnutrition 90(9%), and stunting 70 (7%) was observed, while wasting 2 (0.2%) and underweight 20 (2%) had very low frequency. Malnutrition were observed in 12, 10.5 and 9% of the school-going children respectively (Figure 2).

In the current research work a total of 400 samples were isolated from school-going children. The samples collected from male and females students of age 5–10 years. Among the all samples malarial infection were found more frequent (120), leading by anemia (105), similarly malnutrition also with high prevalence rate (90) while wasting and underweight with very low

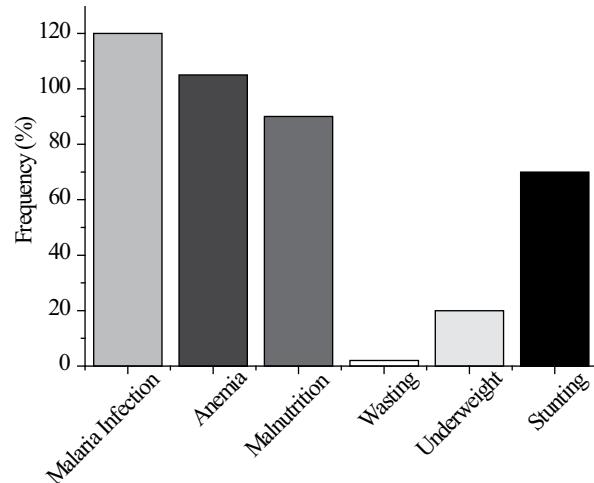


Fig. 1. Clinical characteristics of the study population

Table 2

Malaria infection prevalence with respect to sex and age

Parameter	Number	Prevalence (%)
Age		
0–5	65	6.5%
6–10	55	5.5%
Sex		
Girls	50	5%
Boys	70	7%

frequency of (2) and (20) respectively, stunting were also having frequency of (70). Out of 1000 children the number of male was slightly higher than females.

More males were malnourished (43.6%), underweight (18.1%) and stunted (42.6%) when compared with females 39.7, 7.1 and 37.2% respectively though the difference was not significant in malnutrition and stunting. The difference in prevalence of underweight among the sexes was significant ($p=0.025$) with the males having

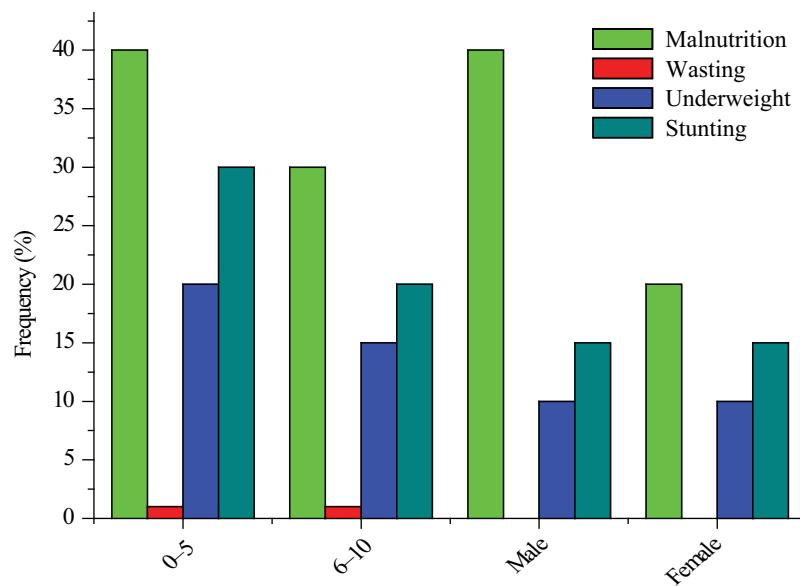


Fig. 2. Over all frequency of malnutrition, wasting, underweight and stunting

Table 3

Food frequency questionnaire for Nutrition status of school-going children
in the rural area of Charsadda, Pakistan

Food frequency questionnaire (ffq)				
Meal timings				
Do you take	Always	Sometimes	Rarely	Never
Pre-Breakfast	50	50	140	160
Breakfast	30	70	100	200
Brunch	10	30	60	300
Lunch	200	160	30	10
Tea time	150	100	110	40
Dinner	220	80	60	40
Post Dinner	50	100	150	100
Food response and reactions				
Cravings	Aversions		Unsuitability	
300	60		40	
Water intake (1 Glass = 250 ml)				

a higher prevalence. Bivariate analysis revealed children of the 0–5 years age group ($p < 0.001$) were significantly at odds of being malnourished. Anemia has also been testified as an important cause of stunting [20], which is the main type of malnutrition in young children [21]. Stunting is associated with impaired cognitive development, reduced academic achievement, and decreased physical work capacity in adulthood, with a negative cost on the economic development of societies [22]. While the global stunting prevalence fell from 39.6 to 23.8% between 1990 and 2014, the scenario is quite different in Africa, with an

increase. Nevertheless, in some localities in the Mount Cameroon area, the prevalence of stunting fell from 49.9 to 17.1% [21]. The impact of nutritional status on malaria may differ due to the heterogeneity of the population under study, species of the parasite, and other factors involved in the host and parasite relationship. The study aimed at defining the prevalence and intensity of malaria parasitaemia, anaemia and malnutrition as well as identifying the risk factors for these public health concerns among children living in low versus high altitude settings in the Mount Cameroon area.

CONCLUSION

The available data indicate that malnutrition is a public health problem among the school-going children of the local area of District Charsadda, Pakistan. However, the available data, on micronutrient status, are limited. These findings highlight the need for nutrition involvements in school-going children and more high-quality research to assess nutritional status in this age group.

Anemia and malnutrition control should be integrated with existing malaria control and should include children above five years of age. In the current research work among the all malarial infection were found more frequent (120), leading by Anemia (105), similarly malnutrition also with high prevalence rate(90) while wasting and underweight with very low frequency of (1) and (15) respectively, stunting were also having frequency of (65). Out of 400 children the number of male was slightly higher than females.

To the best of our knowledge, this is the first study showing the current health problems among the school-going children of District Charsadda describing the prevalence of malaria, anemia and malnutrition and their co-existence in children 10 years and below. The key observation is that there is a limited study on the health problems of this population in District Charsadda. This research work however provides data for further studies and advance on public health among school-going children.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы ценим поддержку Департамента патологии THQ Taxt bahi Maridan в успехе исследования. Мы также хотели бы поблагодарить сотрудников Школы и руководителей школ за техническую поддержку.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

ACKNOWLEDGEMENTS

We appreciate the support of the Department of Pathology THQ Takht bahi Mardan towards the success of the study. We will also like to thank the staffs of the School teachers and school heads for their technical support.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Apinjoh T.O., Anchang-Kimbi J.K., Mugri R.N., Tangoh D.A., Nyingchu R.V., Chi H.F. et al. The effect of insecticide treated nets (ITNs) on *Plasmodium falciparum* infection in rural and semi urban communities in the South West Region of Cameroon. *PLoS One*. 2015;10:e0116300.
- Akiyama T., Pongvongsa T., Phrommala S., Taniguchi T., Inamine Y., Takeuchi R. et al. Asymptomatic malaria, growth status, and anaemia among children in Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. *Malaria Journal*. 2016;15:499. DOI: 10.1186/s12936-016-1548-3.
- Best C., Neufingerl N., Van Geel L., van den Briel T., Osendarp S. The nutritional status of school-aged children: why should we care? *Food and nutrition bulletin*. 2010;31(3):400–417. DOI: 10.1177/156482651003100303.
- Boussougou-Sambe S.T., Awono-Ambene P., Tasse G.C., Etang J., Binyang J.A., Nouage L.D. et al. Physical integrity and residual bio-efficacy of used LLINs in three cities of the South-West Region of Cameroon 4 years after the first national mass-distribution campaign. *Malaria Journal*. 2017;16:31. DOI: 10.1186/s12936-017-1690-6.
- Caulfeld L.E., Richard S.A., Black R.E. Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2004;71(suppl 2):55–63. DOI: 10.1186/s12936-018-2492-1.
- Ebai C.B., Kimbi H.K., Sumbele IUN., Yunga J.E., Lehman L.G. Epidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria in the Ikata-Likoko area of Mount Cameroon: a cross sectional study. *International Journal of Tropical disease & Health*. 2016;16:1–12. DOI: 10.9734/IJTDH/2016/25890.
- Eyong E.E.J., Kengne-Ouafou A.J., Chounna P.W., Datchoua-Poutcheu F.R., Wanji S. Altitudinal variation in the parasitological and entomological indices of malaria around Mount Cameroon, South West Region of Cameroon. *Journal of Parasitology and Vector Biology* 2016;8:74–85. DOI: 10.5897/JPVB2016.0242.
- Kateera F., Ingabire C.M., Hakizimana E., Kalinda P., Mens P.F., Grobusch M.P. et al. Malaria, anaemia and under-nutrition: three frequently coexisting conditions among preschool children in rural Rwanda. *Malaria Journal*. 2015;14:440. DOI: 10.1186/s12936-015-0973-z.
- Kimbi H.K., Nkesa S.B., Ndamukong-Nyanga J.L., Sumbele IUN., Atashali J., Atanga M.B. Knowledge and perceptions towards malaria prevention among vulnerable groups in the Buea Health District, Cameroon. *BMC Public Health*. 2014;14:883. DOI: 10.1186/1471-2458-14-883.
- Martorell R., Rivera J., Kaplowitz H., Pollitt E. Long-term consequence of growth retardation during early

- childhood. In: Hernandez M., Argente J., editors. Human growth: basic and clinical aspects. Amsterdam: Elsevier Science Publ; 1992:143–9.
11. Nkuo-Akenji T.K., Sumbele I., Mankah E., Njunda A., Samje M., Kamga L. The burden of malaria and malnutrition among children less than 14 years of age in a rural village of Cameroon. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*. 2008;8:252–64. DOI: 10.4314/ajfand.v8i3.19110.
 12. Nyaaba D.A., Brown P.K., Agbenorhevi J.K. Assessing the association between nutritional status and asymptomatic malaria parasitaemia of children under five years in Ghana. *Pyrex J Nutrition Metabolism*. 2017;2:1–14. DOI: 10.1186/s12936-018-2492-1.
 13. Sumbele I.U., Ning T.R., Bopda O.S., Nkuo-Akenji T. Variation in malariometric and red cell indices in children in the Mount Cameroon area following enhanced malaria control measures: evidence from a repeated crosssectional study. *Malaria Journal*. 2014;13:334. DOI: 10.1186/1475-2875-13-334.
 14. Stevens G.A., Finucane M.M., De-Regil L.M., Paciorek C.J., Flaxman S.R., Branca F. et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*. 2013;1:e16–25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
 15. Sumbele IUN., Sama S.O., Kimbi H.K., Taiwe G.S. Malaria, moderate to severe anaemia, and malarial anaemia in children at presentation to hospital in the Mount Cameroon area: across-sectional study. *Anemia*. 2016;2016:5725634. DOI: 10.1155/2016/5725634.
 16. Sumbele IUN., Kimbi H.K., Ndamukong-Nyanga J.L., Nweboh M., Anchang-Kimbi J.K., Lum E. et al. Malarial anaemia and anaemia severity in apparently healthy primary school children in urban and rural settings in the Mount Cameroon area: cross sectional survey. *PLoS One*. 2015;10:e0123549. DOI: 10.1371/journal.pone.0123549.
 17. UNICEF. Annual Report 2015. New York: 2015. https://www.unicef.org/publications/index_92018.html. Accessed 27 Apr 2024. DOI: 10.1186/s12936-018-2492-1.
 18. Unicef. Improving child nutrition. The achievable imperative for global progress. 2013. New York: UNICEF; 2016. https://www.unicef.org/nutrition/index_68661.html. Accessed 27 Apr 2024.
 19. UNICEF. United Nations interagency group for child mortality estimation. Levels and trends in child mortality. In. New York: United Nations Children's Fund; 2014. http://www.childmortality.org/fles_v21/download/unicef-2013-child-mortality-report-LR_10_31_14_195. DOI: 20.500.12592/k9c67c.
 20. WHO. World malaria report 2015. Geneva: World Health Organization; 2016. http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria_report2016/report/en/. Accessed 27 Apr 2024. DOI: 10.1186/s12936-016-1548-3.
 21. Wanzira H., Katamba H., Okullo A.E., Agaba B., Kasule M., Rubahika D. Factors associated with malaria parasitaemia among children under 5 years in Uganda: a secondary data analysis of the 2014 Malaria Indicator Survey dataset. *Malaria Journal*. 2017;16:191. DOI: 10.1186/s12936-017-1847-3.
 22. WHO. World Malaria Report. Geneva: World Health Organization; 2014. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/. Accessed 27 Apr 2024. DOI: 10.1186/s12936-018-2492-1.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.37.97.006

УДК 612.82-085+616-08-039.74-001-06-036.887+340.624.24+616.831

РОЛЬ НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ

© Михаил Владиславович Никифоров¹, Сергей Сергеевич Алексанин¹,
Андрей Анатольевич Королев¹, Галина Анатольевна Суслова²

¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

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

Контактная информация: Михаил Владиславович Никифоров — врач-терапевт отделения клинической реабилитации отдела медицинской реабилитации. E-mail: m.v.nikiforov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-0755> SPIN: 1819-5122

Для цитирования: Никифоров М.В., Алексанин С.С., Королев А.А., Суслова Г.А. Роль нутритивно-метаболической терапии в медицинской реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 62–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.37.97.006>

Поступила: 19.04.2024

Одобрена: 16.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Повреждения головного мозга часто сопровождаются угнетением сознания до уровня комы, после которой могут развиваться хронические нарушения сознания (ХНС), характеризующиеся наличием бодрствования при полном или практически полном отсутствии признаков осознанного поведения. Несмотря на неопределенный прогноз и длительные сроки восстановления, пациенты с ХНС нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий, являясь одной из самых сложных категорий пациентов на стационарном этапе медицинской реабилитации (МР). В данной статье освещена роль нутритивно-метаболической терапии (НМТ) в МР пациентов с ХНС, представлен клинический случай оптимизации и успешного применения НМТ при проведении стационарного этапа МР пациента с ХНС травматического генеза. Своевременная диагностика нарушений нутритивного статуса и последующая адекватная реализация НМТ у пациентов с ХНС является важной и неотъемлемой частью восстановительного процесса и позволяет улучшить реабилитационный прогноз при проведении МР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивно-метаболическая терапия, энтеральное питание, хроническое нарушение сознания, медицинская реабилитация

THE ROLE OF NUTRITIONAL AND METABOLIC THERAPY IN MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

© Mikhail V. Nikiforov¹, Sergey S. Aleksanin¹, Andrey A. Korolev¹, Galina A. Suslova²

¹ Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia. 4/2 Akademian Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

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

Contact information: Mikhail V. Nikiforov — Doctor, Therapists, Department of Physical and Rehabilitation Medicine. E-mail: m.v.nikiforov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-0755> SPIN: 1819-5122

For citation: Nikiforov MV, Aleksanin SS, Korolev AA, Suslova GA. The role of nutritional and metabolic therapy in medical rehabilitation of patients with chronic disorders of consciousness. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):62–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.37.97.006>

Received: 19.04.2024

Revised: 16.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Brain damage is often accompanied by depression of consciousness to the level of coma, after which chronic disturbances of consciousness (CDC) may occur, characterized by the presence of wakefulness with complete or almost complete absence of signs of conscious behavior. Despite the uncertain prognosis and long recovery periods for patients with CDC, they are necessary to begin rehabilitation measures, which are one of the simplest categories of patients at the inpatient stage of medical rehabilitation (MR). The purpose of the study is to evaluate the role of nutritional and metabolic therapy (NMT) in MR patients with CDC and an attractive case of optimization and benefits from the use of NMT during the inpatient stages of a MR patient with CDC of traumatic origin. Timely diagnosis of the results of nutritional effects and subsequent adequate implementation of NMT in patients with CDC is an important and long-term part of the recovery process and can improve the rehabilitation prognosis during MR.

KEYWORDS: nutritional and metabolic therapy, enteral nutrition, chronic disturbances of consciousness, medical rehabilitation

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения головного мозга (сосудистые, травматические, гипоксические, дисметаболические) часто сопровождаются угнетением сознания до уровня комы, после которой могут в течение месяца развиваться хронические нарушения сознания (ХНС), характеризующиеся наличием бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности [1]. К ХНС относятся вегетативное состояние (ВС), состояние минимального сознания (СМС) и состояние, формирующееся по мере восстановления когнитивных функций (выход из СМС). ХНС ввиду тяжелого поражения центральной нервной системы сопровождаются грубой инвалидацией, требующей длительного лечения и реабилитации. Важной особенностью данной категории пациентов является наличие патологических состояний и побочных эффектов, связанных с длительной иммобилизацией и нахождением в отделениях интенсивной терапии. Прежде всего, это циклически протекающие инфекционно-воспалительные, вегетативно-метаболические и нейромышечные осложнения, вследствие которых могут развиться хронические катаболические процессы, приводящие к нарушению нутритивного статуса [2].

Несмотря на неблагоприятный прогноз для восстановления у большей части пациентов с ХНС, доказано, что восстановление с достижением как минимум частичной функциональной независимости может происходить в течение длительного времени, а наличие даже небольшой перспективы восстановления не позволяет сомневаться в необходимости проведения медицинской реабилитации (МР) [1]. Клинические рекомендации по ХНС свидетельствуют в пользу эффективности раннего

начала МР преимущественно среди пациентов с ХНС травматического генеза. Среди популяции пациентов с ХНС вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ), которые получали минимум 90 мин пассивных физических упражнений в день, отмечалось улучшение уровня сознания и уменьшение выраженности осложнений (нарушений со стороны дыхательной системы, трофических изменений кожных покровов и повышения мышечного тонуса) [1]. Показано, что интенсивные реабилитационные программы являются эффективными как в плане исходов, так и с экономической точки зрения.

Учитывая высокие риски развития хронических катаболических процессов с нарушением трофологического статуса среди пациентов с ХНС и потребность в выполнении МР с введением различных режимов двигательной активности, важное значение в реабилитационном процессе имеет оценка нутритивного статуса и составление индивидуального плана нутритивной поддержки [5].

При анализе литературных данных обнаружено небольшое количество исследований, направленных на изучение особенностей метаболизма и у пациентов с ХНС в условиях реанимационных отделений. Отсутствуют клинические рекомендации по ведению подобных пациентов после их перевода в отделения медицинской реабилитации, где пассивная физическая нагрузка на организм, как правило, физическая нагрузка в течение дня на организм, как правило, увеличивается до 6 часов и более.

В проведенном исследовании И.Н. Лейдермана и соавт. было выявлено, что даже пассивная нагрузка в виде вертикализации и велокинеза являлась энергозатратной процедурой. Причем именно в группе пациентов

с выраженным нутритивным дефицитом прирост расхода кислорода и истинной энергопотребности существенно увеличивался (до 30% от базового уровня) и сохранялся высоким в течение 60 мин после нагрузки [3].

В исследовании G. Xiao и соавт. проводилось сравнение базальной скорости метаболизма (БСМ), измеренной с помощью непрямой калориметрии, со значениями БСМ, оцененными с помощью общих прогностических уравнений у пациентов с ВС и СМС). Авторами была продемонстрирована низкая эффективность используемых уравнений для оценки БСМ для пациентов с ВС и ХНС, при этом непрямая калориметрия оказалась предпочтительным способом для оценки значений БСМ [10].

Согласно опубликованным данным Van Zanten и соавт., у пациентов, пребывающих в отделениях интенсивной терапии, количество калорий и белков постепенно увеличивается до целевых значений (1,3 г/кг в день по белкам и калориям, 70% от расчетных целевых значений или 100% от целевых значений при измерении методом непрямой калориметрии) на четвертый день с шагом 25% ежедневного увеличения. Далее после перевода в профильное отделение калорийность увеличивают до 125% от расчетных уравнений или непрямой калориметрии, или до 30 ккал/кг в день, а для белков — 1,5–2,0 г/кг в день. После выписки из стационара и на этапе МР рекомендована более высокая калорийность (150% от прогностических уравнений или 35 ккал/кг в день) и более высокое потребление белка — 2,0–2,5 г/кг в день [11].

По мнению И.Н. Лейдермана и соавт., пациенты с острой церебральной недостаточностью (острое нарушение мозгового кровообращения и тяжелая черепно-мозговая травма) с признаками ХНС имеют особый метаболический статус, обусловленный снижением функциональной активности мозга [4]. У данной группы пациентов с выраженной белково-энергетической недостаточностью требуется персонализация реабилитационной программы, включающая пассивную вертикализацию и механотерапию, с учетом показателей энергетических затрат при физической нагрузке. По мнению авторов, для пациентов с длительными нарушениями сознания вследствие острой церебральной недостаточности процедура вертикализации практически не увеличивает расход энергии, а энергетическая цена вертикализации немногим превышает 1 ккал/кг.

В ходе исследования М.В. Петровой и соавт. было установлено, что у пациентов после выхода из комы в связи с выраженным процессом гиперкatabолизма преобладают потребности в белке, а не в энергии, что определяет программу нутритивной поддержки. Для определения катаболической фазы у пациентов после выхода из комы необходимо проводить определение суточной потери азота с мочой. Для расчета потребностей в пластических субстратах (белке) более достоверным является расчетный метод [8].

Специалисты из Coma Science Group предполагали, что пациенты с более низким уровнем сознания имеют худшее состояние питания по сравнению с пациентами СМС, при этом спастический мышечный тонус может влиять на состояние питания. В своей работе они оценили взаимосвязь между состоянием питания (индекс массы тела (ИМТ), ежедневное потребление калорий), уровнем сознания и спастическим тонусом мышц у пациентов с ХНС. В результате исследования различий в нутритивном статусе между ВС и СМС не обнаружено, пациенты с нормальным мышечным тонусом имели более высокий ИМТ по сравнению с пациентами с тяжелым спастическим гипертонусом, при этом наблюдалась отрицательная корреляция между спастичностью (в нижних конечностях) и ИМТ. При оценке потребления калорий по сравнению с рекомендуемыми суточными нормами пациенты с высоким ИМТ получали меньше калорий, а пациенты с низким ИМТ — больше калорий [9].

Проведенное М.В. Никифоровым и соавт. исследование среди пациентов с ХНС травматического генеза показало, что использование расчетной методики определения действительного расхода энергии с использованием рекомендованных расчетных уравнений в 1,4 раза превышает реальные показатели потребностей в энергетическом субстрате, что может приводить к гипералimentации, которая может усилить процессы гиперкatabолизма [7]. Авторы рекомендуют использование оценки истинной энергопотребности с применением метаболографа для оценки энергозатрат и разработки индивидуального плана проведения НМТ.

В подтверждение важности НМТ среди пациентов с длительными бессознательными состояниями, получающих курс реабилитационных мероприятий, приводим клинический случай пациента с ХНС травматического генеза, находившегося на II этапе МР в услови-

ях отдела медицинской реабилитации ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (далее ВЦЭРМ).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 46 лет, в июне 2020 г. в результате полученной тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) был экстренно госпитализирован в городской стационар, где проходил этапное лечение с диагнозом «Открытая ЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени с формированием контузионно-геморрагических очагов правой гемисфера головного мозга и левой лобной доли, острой плащевидной субдуральной гематомы правой лобно-теменно-височной области, по межполушарной щели и над наметом мозжечка. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), кровоизлияние в желудочковую систему. Гемосинус. Многооскольчатый вдавленный перелом лобной кости с переходом на переднюю и заднюю стенки лобной пазухи. Перелом медиальной стенки левой гайморовой пазухи. Ушибленная рана лобной области. Оперативное лечение: декомпрессионная трепанация черепа (ДТЧ), хирургическая обработка вдавленного перелома лобной кости, санация контузионно-геморрагических очагов правой лобной доли. Трахеостомия. Флегмона левого бедра. Оперативное лечение: дренирование гематомы левого бедра. Пролежни крестцовой, обеих вертельных и пятиточных областей IV степени».

На фоне проводимой терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии состояние пациента стабилизировалось, отмечались попытки продуктивного контакта. Однако через 3 месяца в связи с диагностированной новой коронавирусной инфекцией пациент был переведен для лечения в инфекционный стационар, где получал симптоматическое лечение в течение 20 дней без осуществления реабилитационных мероприятий и профилактики осложнений, связанных с ограниченной мобильностью.

Через 3,5 месяца от полученной тяжелой ЧМТ для продолжения этапного лечения пациент поступил в отдел медицинской реабилитации ВЦЭРМ. Неврологический дефицит был представлен посттравматической энцефалопатией с развитием грубой очаговой неврологической симптоматики в виде спастического тетрапареза до плегии, с формированием смешанных контрактур коленных,

тазобедренных, локтевых суставов, дисфагией тяжелой степени, нарушением функций высшей нервной деятельности с развитием ХНС (СМС), психоорганического синдрома.

Оценка нутритивного статуса проводилась на основании ранее разработанного алгоритма для пациентов с ХНС травматического генеза [6]. При объективном осмотре пациента определялась выраженная гипотрофия (впалый живот, выступающие кости скелета, снижение тургора кожи, отсутствие достаточной подкожно-жировой клетчатки, саркопения), потеря массы тела за 3 месяца составляла 33 кг (96→63 кг). Отмечались выраженные трофические изменения кожных покровов в виде пролежней IV степени: в области крестца язва размерами 15×15×3 см, без некрозов, покрытая ослизняющими крупнозернистыми грануляциями с признаками краевой эпителизации по периферии; в области большого вертела справа язва 6×8 см с небольшим количеством влажных некрозов; в области большого вертела левой бедренной кости язва 8×8 см, с ростом грануляций и наличием карманов глубиной до 5 см в направлении ягодичной области и задней поверхности левого бедра без некрозов; на пятках гранулирующие язвы 5×4 см с остаточными некрозами после выполненной некрэктомии, очищающиеся со скучным отделяемым.

Выполнена оценка нутритивного статуса с использованием соматометрических и лабораторных критериев, на основании которых была диагностирована белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести по типу маразматического квашиоркора (табл. 1).

Наличие трахеостомической трубки, мочевого катетера, а также трофических изменений кожных покровов увеличивало риски инфекционных осложнений, что подтверждалось лабораторным повышением воспалительных маркеров и ростом флоры при бактериологических исследованиях (рис. 1).

Согласно предоставленной медицинской документации из предыдущих стационаров, а также со слов родственников питание осуществлялось с использованием смесей для энтерального питания через назогастральный зонд (НГЗ) (объем вводимого питания соответствовал 60% от расчетных потребностей). С учетом наличия исходных признаков недостаточности питания при поступлении, наличия дисфагии, нарушений нутритивного статуса, инфекционно-воспалительных осложнений, рисков развития прогрессирующей потери массы тела пациенту было показано проведение НМТ.

Таблица 1

Показатели нутритивного статуса пациента при поступлении

Table 1

Indicators of the patient's nutritional status upon admission

Показатели / Indicators	Стандарты / Standards	При поступлении / On admission
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	19–25	18,2
Окружность плеча, см / Shoulder circumference, cm	26–29	24,5
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм / Skin-fat fold above the triceps, mm	9,5–10,5	8
Окружность мышц плеча, см / Shoulder muscle circumference, cm	23–25,7	21,5
Общий белок сыворотки крови, г/л / Total serum protein, g/l	>65	40
Альбумин сыворотки крови, г/л / Serum albumin, g/l	>35	14,9
Лимфоциты, тыс. / Lymphocytes, thousand	>1,8	1,4
Отклонение фактической массы тела от рекомендованной массы тела, % / Deviation of actual body weight from recommended body weight, %	90–100	65
Сумма баллов / Sum of points	24	10

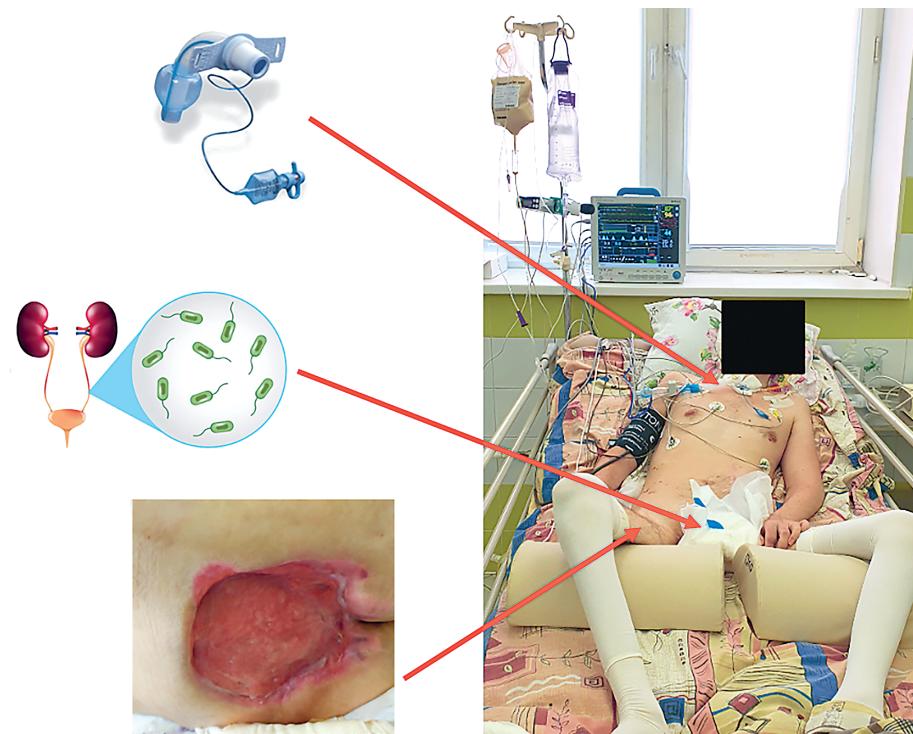


Рис. 1. Пациент В. (с указанием основных локусов инфекционных осложнений)

Fig. 1. Patient V. (indicating the main loci of infectious complications)

Методом введения энтерального питания (ЭП) являлся зондовый — через НГЗ, однако учитывая длительность установки НГЗ (более 1 месяца) и потребность в продолжении алиментации зондовым методом было запланировано наложение чреспокожной эндоваскулярно-ассистированной гастростомии. С целью определения потребностей в энергетическом

субстрате проведена оценка уровня энергобмена расчетным методом, а также выполнена оценка суточных потерь азота с мочой за сутки для уточнения степени катаболизма и определения потребности в белке (табл. 2).

Из представленной таблицы 2 видно, что уровень энергопотребности пациента в покое соответствовал 24 ккал/кг в сутки, а с исполь-

Таблица 2

Потребность в энергии (расчетный метод) и белке у пациента В. при поступлении

Table 2

Energy (calculation method) and protein requirements of patient V. upon admission

Показатель / Indicators	Результаты / Results
Основной энергообмен, ккал/сут / Basic energy exchange, kcal/day	1540
Действительный расход энергии, ккал/сут / Actual energy consumption, kcal/day	2540
Суточные потери азота с мочой, г/сут / Daily loss of nitrogen in urine, g/day	14,4



В покое лежа

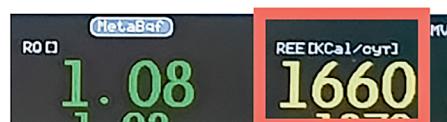
Вертикализация в пределах кровати
на высоком изголовье (до 80°)

Рис. 2. Непрямая калориметрия пациента В. (лежа и при подъеме изголовья кровати)

Fig. 2. Indirect calorimetry of patient V. (lying down and raising the head of the bed)

зованием коэффициентов метаболической поправки — 40 ккал/кг в сутки, что выше границы, рекомендуемой Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN). Уровень потерь азота с мочой за сутки свидетельствовал о тяжелой степени катаболизма, требовавшей введения с питанием не менее 1,4 г/кг в сутки белка (90 г/сут).

Для определения истинной энергопотребности проводилась непрямая калориметрия с использованием метаболографа, показате-

ли которого имели в дальнейшем значение при проведении МР для корректировки НМТ (рис. 2). Из рисунка 2 видно, что уровень потребности в энергии методом непрямой калориметрии не превышал уровень основного обмена расчетным методом.

Таким образом, на момент поступления объем алиментации при формировании плана нутритивной поддержки соответствовал потребностям в энергии 1540 ккал/сут, в белке — 1,5 г/кг в сутки (95 г/сут). Предпочтение отдавалось полимерным гиперкалорическим питательным смесям для энтерального питания

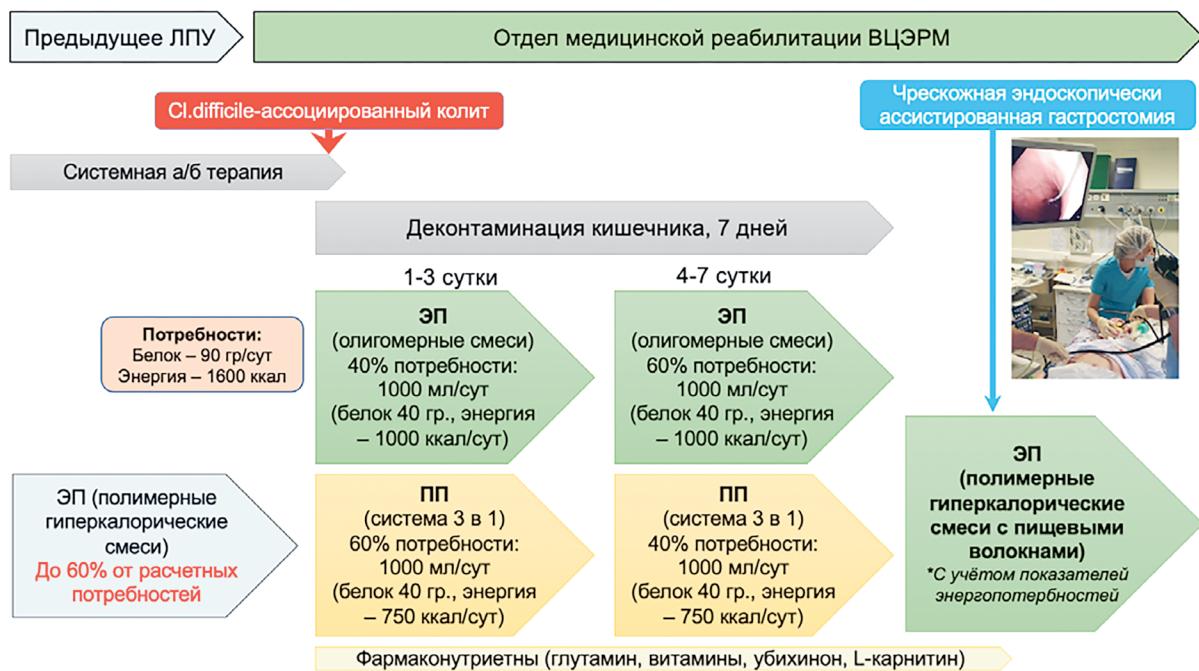


Рис. 3. План проведения нутритивно-метаболической терапии у пациента В.

Fig. 3. Plan for nutritional and metabolic therapy in patient V.

(ЭП). Однако в связи с наличием признаков энтеропатии (жидкий, неоформленный стул до 5 раз в день с примесью слизи), обусловленной длительной антибактериальной терапией на предыдущих этапах лечения и положительным результатом качественного иммунохроматографического экспресс-теста определения токсина А *Clostridium difficile* в кале, в качестве нутритивной поддержки выбран смешанный тип питания — ЭП и парентеральное питание (ПП) (рис. 3).

В течение первых 3 дней нутритивной поддержки соотношение ЭП/ПП соответственно 40/60%, при этом с учетом *Clostridium difficile*-ассоциированного колита в качестве ЭП на начальном этапе выбраны олигомерные (гидролизованные) смеси, а ПП было представлено системами «3 в 1». С 4-го дня до полного разрешения колита соотношение ЭП/ПП соответствовало 60/40%. В течение 7 суток проводилась активная деконтаминация кишечника (ванкомицин 1000 мг/сут, адсорбенты, ферментные препараты, метабиотики) с клиническо-лабораторным улучшением в динамике. В дальнейшем пациент был переведен на исходно запланированное ЭП гиперкалорическими питательными смесями в соответствии с рассчитанными потребностями, которые корректировались с учетом вводимой физической нагрузки при проведении занятий лечебной физкультурой. Учитывая длитель-

ную потребность в проведении нутритивной поддержки, пациенту выполнено наложение чрескожной эндоскопически-ассистированной гастростомии.

В дополнение к нутритивной поддержке применялись фармаконутриенты — глутамин, витаминные препараты, убихинон, L-карнитин. Использование нутритивной поддержки, фармаконутриентов, фармакологических средств у пациента В. являлось основой нутритивно-метаболической терапии, эффективность которой оценивалась на протяжении всего этапа стационарной МР (табл. 3).

За время нахождения на лечении в отделе медицинской реабилитации ВЦЭРМ и проведения курса МР отмечалась положительная динамика в виде нормализации нутритивного статуса, купирования инфекционно-воспалительных осложнений с разрешением трофических изменений кожных покровов (рис. 4).

На фоне проводимых занятий с логопедом удалось уменьшить проявления дисфагии, выполнить деканюляцию трахеостомической трубки и постепенно адаптировать пациента к пероральному кормлению. В качестве нутритивной поддержки в период перорального кормления дополнительно к общей диете использовались питательные смеси (по типу сипинга). Совокупность комплексного фармакологического лечения, НМТ и реабилитаци-

Таблица 3

Динамика нутритивного статуса, степени катаболизма и уровня сознания пациента В.

Table 3

Dynamics of nutritional status, level of catabolism and consciousness of patient V.

Показатели / Indicators	1-й день / 1 day	10-й день / 10 day	28-е сутки / 28 day	2 месяца / 2 months	3 месяца / 3 months	4 месяца / 4 months
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	18,2	18,8	19,4	20,1	20,8	22,3
Окружность плеча, см / Shoulder circumference, cm	24,5	24	25,5	26	28	27
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм / Skin-fat fold above the triceps, mm	8	8	6	8	10	10
Окружность мышц плеча, см / Shoulder muscle circumference, cm	21,5	21,5	23,6	23,4	24,8	23,8
Общий белок сыворотки крови, г/л / Total serum protein, g/l	40	63	62	59	63	67
Альбумин сыворотки крови, г/л / Serum albumin, g/l	14,9	25,3	27,8	29,1	31,1	34,2
Лимфоциты, тыс. / Lymphocytes, thousand	1,4	1,6	1,8	2,2	2,1	1,9
Азот суточной мочи, г/сут / Daily urine nitrogen, g/day	14,4	13	10,2	11,3	9,7	8,6
Оценка уровня сознания / Assessing the level of consciousness	CMC / MCS	CMC / MCS	Выход из CMC / Emergence from CMC	Выход из MCS / Emergence from MCS	Ясное сознание / Clear consciousness	Ясное сознание / Clear consciousness

Область верхней трети левого бедра



Крестцовая область



Предыдущее ЛПУ

Период нахождения в отделе медицинской реабилитации ВЦЭРМ (4 мес.)

Рис. 4. Динамика заживления пролежней у пациента В.

Fig. 4. Dynamics of healing of bedsore in patient V.

онных мероприятий повлияла на улучшение неврологического статуса и восстановление сознания до уровня ясного. Это позволило расширить двигательный режим и адаптировать пациента к ходьбе с использованием технических средств реабилитации (рис. 5).

После завершения стационарного этапа МР пациенту была выполнена краинопластика в условиях специализированного нейрохирургического отделения. Реабилитационные мероприятия продолжались на амбулаторном этапе, трофические изменения кожных покровов



Рис. 5. Динамика изменения неврологического статуса

Fig. 5. Dynamics of changes in neurological status

зажили без хирургической коррекции. Через год от момента ЧМТ пациент вернулся к труду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные об особенностях метаболизма у пациентов с ХНС на стационарном этапе МР позволяют сделать выводы о необходимости своевременной оценки нутритивного статуса с коррекцией метаболических потребностей с учетом дополнительно вводимой физической активности на основании показателей непрямой калориметрии, что позволит сформировать индивидуальный план проведения НМТ при проведении реабилитационных мероприятий. Адекватная, комплексная НМТ является важным компонентом стационарного этапа МР, позволяющим улучшить реабилитационный прогноз у пациентов с ХНС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования — Никифоров М.В., Алексанин С.С., Королев А.А., Суслова Г.А.; сбор и обработка данных — Никифоров М.В.; написание текста — Никифоров М.В., Алексанин С.С., Королев А.А., Суслова Г.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных кон-

фликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The concept and design of the study — Nikiforov M.V., Aleksanin S.S., Korolev A.A., Suslova G.A.; collection and statistical processing of data — Nikiforov M.V.; writing the text — Nikiforov M.V., Aleksanin S.S., Korolev A.A., Suslova G.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all authors.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Белкин А.А., Александрова Е.В., Ахутина Т.В. и др. Хронические нарушения сознания. Клинические рекомендации Общероссийской обществен-

- ной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:7–42. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-7-42.
- Белкин А.А., Алашев А.М., Белкин В.А. и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;2:7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.
 - Лейдерман И.Н., Белкин А.А., Рахимов Р.Т. и др. Метаболический контроль и нутритивная поддержка в реабилитации больных с ПИТ-синдромом. Consilium Medicum. 2016;18(2-1):48–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190415.
 - Лейдерман И.Н., Белкин А.А., Рахимов Р.Т. и др. Влияние вертикализации на динамику показателя энергопотребности покоя у пациентов с синдромом безответного бодрствования. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020;9(3):356–362. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-356-362.
 - Никифоров М.В., Королев А.А. Особенности трофологического статуса у пострадавших в чрезвычайных ситуациях с длительными нарушениями сознания вследствие черепно-мозговой травмы. Медицина катастроф. 2021;2:50–54. DOI: 0.33266/2070-1004-2021-2.
 - Никифоров М.В., Королев А.А. Оценка эффективности и технологии нутриционной поддержки у пострадавших в чрезвычайных ситуациях с длительными нарушениями сознания вследствие черепно-мозговой травмы. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021;4:28–39. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-4-28-39.
 - Никифоров М.В., Королев А.А., Лейдерман И.Н. Метаболический мониторинг у пострадавших в чрезвычайных ситуациях с длительными нарушениями сознания. Медицина катастроф. 2023;1:36–41. DOI: 10.33266/2070-1004-2023-1.
 - Петрова М.В., Шестопалов А.Е., Яковлева А.В. и др. Нутритивная реабилитация пациентов после выхода из комы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(1):28–37. DOI: 10.36425/rehab21185.
 - Ippoliti C., Fadeur M., Malherbe C. et al. What is the nutritional status of patients with prolonged disorders of consciousness? A retrospective cross-sectional study. Brain Inj. 2023;37(1):54–62. DOI: 10.1080/02699052.2022.2145361.
 - Xiao G., Xie Q., He Y. et al. Comparing the measured basal metabolic rates in patients with chronic disorders of consciousness to the estimated basal metabolic rate calculated from common predictive equations. Clin Nutr. 2017;36(5):1397–1402. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.011.
 - Van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: Practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. Crit Care. 2019;23(1):368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5.

REFERENCES

- Belkin A.A., Aleksandrova E.V., Akhutina T.V. i dr. Hronicheskie narushenija soznaniija. Klinicheskie rekomendacii Obshherossijskoj obshhestvennoj organizacii "Federacija anesteziologov i reanimatologov". [Chronic Disorders of Consciousness: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists"]. Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova. 2023;3:7–42. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-7-42. (in Russian).
- Belkin A.A., Alasheev A.M., Belkin V.A. i dr. Reabilitacija v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii (ReabIT). Metodicheskie rekomendacii Sojuza reabilitologov Rossii i Federacii anesteziologov i reanimatologov. [Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Clinical practice recommendations of the national Union of Physical and Rehabilitation Medicine Specialists of Russia and of the national Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines]. Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova. 2022;2:7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40. (in Russian).
- Leiderman I.N., Belkin A.A., Rakhimov R.T. i dr. Metabolicheskij kontrol' i nutritivnaja podderzhka v reabilitacii bol'nyh s PIT-sindromom. [Metabolic control and nutritional support in the rehabilitation of patients with ITP syndrome]. Consilium Medicum. 2016;18(2-1):48–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190415. (in Russian).
- Leiderman I.N., Belkin A.A., Rakhimov R.T. i dr. Vlijanie vertikalizacii na dinamiku pokazatelja jenergopotrebnosti pokoja u pacientov s sindromom bezotvetnogo bodrstvovanija. [The Influence of Verticalization on the Dynamics of the Energy Demand at Rest in Patients With Unresponsive Wakefulness Syndrome]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'». 2020;9(3):356–362. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-356-362. (in Russian).
- Nikiforov M.V., Korolev A.A. Osobennosti trofologicheskogo statusa u postradavshih v chrezvychajnyh situacijah s dlitel'nymi narushenijami soznaniija vsledstvie cherepno-mozgovoj travmy. [Peculiarities of Trophological Status in Victims of Emergencies with Long Consciousness Impairment Due to Craniocerebral Injury]. Meditsina Katastrof. 2021;2:50–54. DOI: 10.33266/2070-1004-2021-2-50-54. (in Russian).

6. Nikiforov M.V., Korolev A.A. Otsenka effektivnosti i tekhnologii nutritsionnoi podderzhki postradavshikh v chrezvychainykh situatsiyakh s dlitel'nymi naru-sheniyami soznaniya vsledstvie cherepno-mozgovoi travmy. [Evaluation of the effectiveness and technology of nutritional support of victims in emergency situations with a long-term impairment of consciousness due to traumatic brain injury]. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2021;4:28–39. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-4-28-39. (in Russian).
7. Nikiforov M.V., Korolev A.A., Leyderman I.N. Metabolicheskij monitoring u postradavshih v chrezvychajnyh situacijah s dlitel'nymi narushenijami soznaniya. [Metabolic Monitoring in Victims in Emergency Situations with Prolonged Impairment of Consciousness]. Meditsina Katastrof. 2023;1:36–41. DOI: 10.33266/2070-1004-2023-1-36-41. (in Russian).
8. Petrova M.V., Shestopalov A.E., Yakovleva A.V. i dr. Nutritivnaja reabilitacija pacientov posle vyhoda iz komy. [Nutritive rehabilitation of the patients after recovering from coma]. Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina, medicinskaja reabilitacija. 2020;2(1):28–37. DOI: 10.36425/rehab21185. (in Russian).
9. Ippoliti C., Fadeur M., Malherbe C. et al. What is the nutritional status of patients with prolonged disorders of consciousness? A retrospective cross-sectional study. Brain Inj. 2023;37(1):54–62. DOI: 10.1080/02699052.2022.2145361.
10. Xiao G., Xie Q., He Y. et al. Comparing the measured basal metabolic rates in patients with chronic disorders of consciousness to the estimated basal metabolic rate calculated from common predictive equations. Clin Nutr. 2017;36(5):1397–1402. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.011.
11. Van Zanten A.R.H., De Waele E., Wischmeyer P.E. Nutrition therapy and critical illness: Practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. Crit Care. 2019;23(1):368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

© Марина Юрьевна Перфильева, Яна Анатольевна Соцкая

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки. 291045, г. Луганск, Луганская Народная Республика, Квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

Контактная информация: Марина Юрьевна Перфильева — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии. E-mail: perfilevam76@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0531-0393> SPIN: 3710-1760

Для цитирования: Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Иммунологический статус пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 73–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.75.97.007>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 08.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. В регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами в современных условиях наблюдается распространение хронических диффузных заболеваний печени, для которых в качестве фоновой патологии характерен инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). **Цель** — изучить влияние лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицеризината на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились две группы больных с диагнозом «хронические диффузные заболевания печени на фоне ВЭБ-инфекции»: I группа (34 человека) и II группа (32 человека). Больные II группы получали общепринятое лечение, больные I группы дополнительно к общепринятым лечению получали лизат бактерий и фосфатидилхолина натрия глицеризинат. В обеих группах обследованных больных наряду с общепринятым лабораторным обследованием определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов. **Результаты.** В ходе проведенных исследований было установлено положительное влияние предложенной терапии на гуморальные показатели иммунитета, что проявлялось снижением концентрации циркулирующих иммунных комплексов за счет уменьшения содержания наиболее патогенных среднемолекулярных и мелкомолекулярных фракций. **Обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют, что включение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицеризината в курс лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ обусловливает ликвидацию вторичного иммунодефицитного состояния и нормализацию иммунологических показателей, способствует нормализации иммунологического гомеостаза, снижению развития осложнений и уменьшает частоту иммунодефицитных состояний в периоде реконвалесценции. **Выводы.** Применение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицеризината в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции способствует нормализации содержания и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов, особенно средне- и мелкомолекулярных фракций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические диффузные заболевания печени, циркулирующие иммунные комплексы, лизат бактерий, фосфатидилхолина натрия глицеризинат

IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES ON THE BACKGROUND OF EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION

© Marina Yu. Perfilieva, Yana A. Sotskaya

Saint Luka Lugansk State Medical University. 1 g Square of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk Lugansk People's Republic 291045 Russian Federation

Contact information: Marina Yu. Perfilieva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology. E-mail: perfillevam76@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0531-0393>
SPIN: 3710-1760

For citation: Perfilieva MYu, Sotskaya YaA. Immunological status in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of Epstein–Barr virus infection. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):73–79. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.75.97.007>

Received: 05.02.2024

Revised: 08.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** In regions with a high level of environmental pollution with xenobiotics or radionuclides, in modern conditions, there is a spread of chronic diffuse liver diseases, for which infectious mononucleosis, which causes the Epstein–Barr virus (EBV), is characteristic as a background pathology. **Aim.** To study the effect of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate on the level of circulating immune complexes in patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV infection. **Materials and methods.** Two groups of patients diagnosed with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV infection were under observation — the group I (34 people) and the group II (32 people). Patients of the I-group received conventional treatment, patients of the I-group received bacterial lysate and sodium phosphatidylcholine glycyrrhizinate in addition to conventional treatment. In both groups of the examined patients, along with the generally accepted laboratory examination, the level of circulating immune complexes was determined. **Results.** As a result of the conducted studies, the positive effect of the proposed therapy on the humoral parameters of immunity was established, which was manifested by a decrease in the concentration of circulating immune complexes was determined, due to a decrease in the content of the most pathogenic medium-molecular and small-molecular fractions. **Discussion.** The data obtained indicate that the inclusion of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate in the course of treatment of patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV causes the elimination of secondary immunodeficiency and normalization of immunological parameters, contributes to the normalization of immunological homeostasis, reduces the development of complications and reduces the frequency of immunodeficiency states in the period of convalescence. **Conclusions.** The use of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV infection contributes to the normalization of the content and fractional composition of circulating immune complexes (CIC), especially medium and small molecular fractions.

KEYWORDS: chronic diffuse liver diseases, circulating immune complexes, bacterial lysate, phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate

ВВЕДЕНИЕ

В регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами, в том числе в Донбассе, в современных условиях наблюдается распространение хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [2, 11]. В качестве фоновой патологии у больных ХДЗП чаще всего встречается инфекционный мононуклеоз, который вызывает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [4, 5]. В патогенетическом плане развитие ХДЗП связано в значительной степени с формированием у больных вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с негативным

влиянием химически вредных веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, на состояние иммунной системы, особенно при их длительном проживании в условиях экологически неблагоприятных регионов [1]. Одним из лабораторных критериев наличия вторичных иммунодефицитных состояний является повышение содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [7].

Следовательно, разработка патогенетически обоснованных способов лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции весьма востребована в клинической практике [12, 14].

Наше внимание привлекла возможность применения для лечения больных ХДЗП на

фоне ВЭБ-инфекции лизата бактерий (ЛБ) [10, 13], состоящего из лактобактерий, относящихся к группе самоэлиминирующихся антагонистов с противовирусной, противомикробной и иммуномодулирующей активностью, и комбинированного гепатопротектора фосфатидилхолина натрия глицирризината (ФХНГ) [3, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния ЛБ и ФХНГ на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось две группы больных с диагнозом ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции: I группа (34 человека) и II группа (32 человека). Обе группы обследованных были рандомизированы по возрасту, полу, длительности ХДЗП, частоте обострений ВЭБ-инфекции. Пациенты обеих групп проходили лечение под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г. Луганска. Критерием включения пациентов в исследование было наличие заболеваний печени неинфекционного генеза и наличие ВЭБ-инфекции. Исключались из исследования лица с алкогольной зависимостью и гепатитами вирусной этиологии. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО им. Свт. Луки Минздрава России (протокол № 1 от 04.09.2022 г.). Условия проведенных исследований соответствовали общепринятым нормам морали, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследования. Больные II группы получали общепринятое лечение, больные I группы дополнительно к общепринятым лечению (витамины, адаптогенные препараты растительного происхождения, интерфероногенные препараты) получали лизат бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризинат. Лизат бактерий назначали по 1 таблетке под язык, один раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 20 дней перерыв, так повторяли трижды. Фосфатидилхолин натрия глицирризинат назначали по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 2 недель, потом по 1 капсуле 3 раза в сутки до 30–40 дней.

Наряду с общепринятым лабораторным исследованием в обеих группах обследованных больных определяли молекулярный со-

став ЦИК методом преципитации [8] в 2,0, 3,5 и 6% растворах полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон [9] с выделением фракций различной седиментации — крупно-(>19S), средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S) комплексов.

Исследование выполнено в рамках межкафедральной научно-исследовательской работы «Изучение специфических звеньев иммунопатогенеза рецидивирующих вирусных инфекций на фоне иммунодефицитных состояний», шифр темы — 2309 к.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных исследований установлено, что у всех обследованных больных с ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции до начала лечения наблюдалась существенные нарушения со стороны гуморального звена иммунитета (табл. 1). Общий уровень ЦИК в сыворотке крови был существенно повышен у всех обследованных больных I и II групп в 1,63 и 1,57 раза соответственно относительно показателя нормы. У пациентов I и II групп рост уровня ЦИК происходил преимущественно за счет наиболее патогенных средне- (11S–19S) и мелкомолекулярных (<11S) фракций иммунных комплексов, и был повышен в 1,24 и 1,1 раза соответственно в I группе, в 1,22 и 1,1 раза соответственно во II группе относительно показателя нормы. Суммарно абсолютная концентрация суммы средне- и мелкомолекулярных комплексов была повышена в 3,81 раза относительно нормы в обеих группах. В то же время относительная часть крупномолекулярных иммунных комплексов (>19S) в структуре общего пула ЦИК имела тенденцию к снижению — в 1,32 раза в I группе и в 1,27 раза во II группе по сравнению с нормой, а абсолютное количество фракции (>19S) повышалось за время наблюдения в 1,2 раза в обеих группах.

В результате проведенных исследований было установлено положительное влияние предложенной терапии на гуморальные показатели иммунитета (табл. 2), что проявлялось снижением концентрации ЦИК за счет уменьшения содержания наиболее патогенных среднемолекулярных (11S–19S) и мелкомолекулярных фракций (<11S). В I группе концентрация средне- и мелкомолекулярных фракций ЦИК снизилась в 1,3 раза и в 1,04 раза соответственно

Таблица 1

Гуморальные показатели иммунитета у больных ХДЗП на фоне ВЭБ до лечения ($M\pm m$)

Table 1

Humoral immunity indicators in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV before treatment ($M\pm m$)

Показатели / Indicators	Норма / Norm	I группа / I group (n =34)	II группа / II group (n=32)	p1
ЦИК, г/л / CIC, g/l	1,88±0,03	3,08±0,12*	2,97±0,11*	>0,1
>19S, % / >19S, % г/л / % g/l	44,7±2,3 0,84±0,04	33,7±2,0* 1,04±0,06*	35,1±2,1* 1,04±0,06*	>0,1 >0,1
11S–19S, % / 11S–19S, % г/л / % g/l	30,3±1,1 0,57±0,04	37,6±2,5* 1,16±0,6*	37,0±2,3* 1,10±0,05*	>0,1 >0,1
<11S, % / <11S, % г/л / % g/l	25,0±1,6 0,47±0,03	28,7±1,1* 0,88±0,05*	27,79±1,8* 0,83±0,05*	>0,1 >0,1

Примечание: * показатель p — статистическая значимость разницы между группой обследуемых больных и рефрактерной нормой $p <0,05$; показатель $p1$ вычислен между I и II группами.

Note: * indicator p is the statistical significance of the difference between the group of examined patients and the refractory norm $p <0.05$; indicator $p1$ is calculated between I group and II group.

Таблица 2

Гуморальные показатели иммунитета у больных ХДЗП на фоне ВЭБ после лечения ($M\pm m$)

Table 2

Humoral immunity indicators in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV after treatment ($M\pm m$)

Показатели / Indicators	Норма / Norm	I группа / I group (n =34)	II группа / II group (n=32)	p1
ЦИК, г/л / CIC, g/l	1,88±0,03	1,91±0,15*	2,42±0,09*	<0,05
>19S, % / >19S, % г/л / % g/l	44,7±2,3 0,84±0,04	41,2±1,8* 0,78±0,04	38,0±1,6* 0,91±0,04 *	<0,05 <0,05
11S–19S, % / 11S–19S, % г/л / % g/l	30,3±2,0 0,57±0,04	31,1±1,8* 0,56±0,04*	35,5±1,6* 0,87±0,04*	<0,05 <0,05
<11S, % / <11S, % г/л / % g/l	25,0±1,2 0,47±0,02	27,7±1,3* 0,57±0,03*	26,5±1,4* 0,64±0,03*	<0,05 <0,05

Примечание: * показатель p — статистическая значимость разницы между группой обследуемых больных и рефрактерной нормой $p <0,05$; показатель $p1$ вычислен между I и II группами.

Note: * indicator p is the statistical significance of the difference between the group of examined patients and the refractory norm $p <0.05$; indicator $p1$ is calculated between I group and II group.

по сравнению с данными показателями до лечения, однако была в 1,02 раза выше показателя нормы. Во II группе концентрация средне- и мелкомолекулярных фракций снизилась в 1,25 раза, но данные показатели были в 1,2 и в 1,1 раза соответственно выше показателя нормы. Абсолютный показатель средне- и мелкомолекулярных фракций у пациентов I группы снизился в 2,1 и 1,5 раза соответственно в сравнении с показателями до лечения, но оставался выше показателей нормы в 1,3 раза для мелкомолекулярных фракций, тогда как уровень среднемолекулярных практически приближался к показателю нормы.

Абсолютный показатель средне- и мелкомолекулярных фракций у пациентов II группы снизился по сравнению с аналогичными показателями до лечения в 1,26 и 1,29 раза соответственно, но был выше показателей нормы в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

У больных II группы также сохранялись умеренно повышенные уровни ЦИК (в 1,28 раза выше нормы) и сдвиги их молекулярного состава, преимущественно за счет увеличения содержания мелко- и среднемолекулярных комплексов.

Относительная часть крупномолекулярных иммунных комплексов (>19S) в структуре общего пула ЦИК имела тенденцию к повы-

шению: в 1,22 раза в I группе и в 1,08 раза во II группе, а абсолютное количество фракции ($>19S$) снижалось в I группе в 1,3 раза по сравнению с показателем до лечения, а во II группе — в 1,22 раза, первые показатели нормы в 1,1 и 1,2 раза соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что включение ЛБ и ФХНГ в курс лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции обуславливает ликвидацию вторичного иммунодефицитного состояния и нормализацию иммунологических показателей. Диспансерное наблюдение показывает, что среди больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции, получавших ЛБ и ФХНГ, существенно уменьшается частота развития синдрома постинфекционной астении и улучшается иммунологическое состояние в период ранней реконвалесценции. Действительно, через 1 месяц после выписки из стационара явления постинфекционной астении имели место у 10 (37,0%) переболевших II группы и лишь у 3 (9,6%) реконвалесцентов из I группы, то есть в 3,9 раза меньше, чем во II.

Следовательно, полученные результаты позволяют считать перспективным и целесообразным использование ЛБ и ФХНГ в комплексе лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ, поскольку это способствует нормализации иммунологического гомеостаза, снижению развития осложнений и уменьшает частоту иммунодефицитных состояний в периоде реконвалесценции.

ВЫВОДЫ

У больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции наблюдается повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови за счет дисбаланса фракционного состава концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, в частности средне- и мелкомолекулярных фракций. Включение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризината в комплекс лечения больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции способствует нормализации содержания и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Сайдова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. Вестник экстренной медицины. 2020;13(6):95–102.
- Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(1):55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66.
- Гундерман К.-Дж., Дроздзик М., Цыркунов В.М. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. Гепатология и Гастроэнтерология. 2019;3(1):5–13. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13.
- Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции.

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1):37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44.
5. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018;11(3):59–65. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59-61.
 6. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов. Лечащий врач. 2020;8:38–43.
 7. Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием на фоне рецидивирующей герпетической инфекции. Вестник скорой помощи. 2023;1-2(7-8):15–8.
 8. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело. 1990;6:116–18.
 9. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. Лабораторное дело. 1986;3:159–61.
 10. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez Berrocal M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. Pathogens. 2020;9(2):102. DOI: 10.3390/pathogens9020102.
 11. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
 12. Cornberg M., Tacke F., Karlsen T.H. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver Advancing methodology but preserving practicability. J Hepatol. 2019;70(1):5–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.011.
 13. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. Otolaryngol Pol. 2018;72(5):1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216.
 14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
 2. [Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication]. Vestnik ekstrennoy meditsiny. 2020;13(6):95–102. (in Russian).
 3. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Bolezni organov pishchevareniya infektsionnoy i neinfektsionnoy prirody. [Diseases of the digestive system of infectious and non-infectious nature]. Epidemiologicheskaya vzaimosvyaz'. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2019;18(1):55–66. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66. (in Russian).
 4. Gunderman K.-Dzh., Drozdik M., Tsyrkunov V.M. Vliyanie essentsial'nykh fosfolipidov na techenie nealkogol'noy i alkogol'noy zhirovykh bolezney pecheni. [The effect of essential phospholipids on the course of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases]. Gepatologiya i Gastroenterologiya. 2019;3(1):5–13. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13. (in Russian).
 5. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Klinicheskie proyavleniya infektsionnogo mononukleoza pri pervichnoy ili reaktivirovannoy gerpesvirusnoy infektsii. [Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(1):37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44. (in Russian).
 6. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyy mononukleoz, obuslovlennyi virusom Epshteyna–Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury). [Infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review)]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2018;11(3):59–65. DOI: 10.20969/2018.11(3).59-61. (in Russian).
 7. Okovityy S.V. Kombinirovannoe primenie hepatoprotektorov. [Combined use of hepatoprotective agents]. Lechashchiy vrach. 2020;8:38–43. (in Russian).
 8. Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Uroven' tsirkuliruyushchikh immmunnykh kompleksov i ikh molekul'nyarnyy sostav u bol'nykh s vtorichnym immunodefitsitnym sostoyaniem na fone retsidiivirushchey gerpeticheskoy infektsii. [The level of circulating immune complexes and their molecular composition in patients with secondary immunodeficiency against the background of recurrent herpes infection]. Vestnik skoroy pomoshchi. 2023;1-2(7-8):15–8. (in Russian).
 9. Frolov V.M., Peresadin N.A., Boychenko P.K. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie tsirkuliruyushchikh immmunnykh kompleksov u bol'nykh. [Diagnostic and prognostic value of circulating immune complexes in patients]. Vrachebnoe delo. 1990;6:116–18. (in Russian).
 10. Frolov V.M., Rychnev V.E. Issledovanie tsirkuliruyushchikh immmunnykh kompleksov ikh diagnostiche-

REFERENCES

1. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Arikhodzhaeva G.Z., Saidova M.K. Toksicheskie porazheniya pecheni pri ostrykh otravleniyakh i endogennoy intoksikatsii.

- skoe i prognosticheskoe znachenie. [Investigation of circulating immune complexes and their diagnostic and prognostic significance]. Laboratornoe delo. 1986;3:159–61. (in Russian).
10. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez Berrocal M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens*. 2020;9(2):102. DOI: 10.3390/pathogens9020102.
11. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
12. Cornberg M., Tacke F., Karlsen T.H. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver Advancing methodology but preserving practicality. *J Hepatol*. 2019;70(1):5–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.011.
13. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216.
14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЛИПИДНЫМ СПЕКТРОМ И УРОВНЕМ МАГНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Оксана Эседуллаевна Султанова, Татьяна Вячеславовна Чивиргина,
 Елена Николаевна Чернышева, Богдан Юрьевич Кузьмичев, Ламаали Анас,
 Инна Мамуковна Сарчимелиа

Астраханский государственный медицинский университет. 414004, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121

Контактная информация: Оксана Эседуллаевна Султанова — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии
 факультета последипломного образования. E-mail: oksanka.sultanova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8717-9629> SPIN: 2962-2652

Для цитирования: Султанова О.Э., Чивиргина Т.В., Чернышева Е.Н., Кузьмичев Б.Ю., Анас Л., Сарчимелиа И.М. Взаимосвязь между липидным спектром и уровнем магния у пациентов с острым коронарным синдромом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 80–86. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.93.12.008>

Поступила: 06.05.2024

Одобрена: 20.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место среди причин, приводящих к гибели пациентов трудоспособного возраста во всем мире. В нашем исследовании особое внимание уделено оструму коронарному синдрому (ОКС), так как за последние 15 лет он стал встречаться у пациентов более молодого возраста, увеличивая темпы инвалидизации данных пациентов. **Цель исследования:** изучение связей между уровнем магния (Mg) и показателями липидного спектра у пациентов с ОКС на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ). **Материалы и методы.** Обследованы 156 пациентов с ОКС и СНДСТ, 102 пациента с ОКС без СНДСТ, группу контроля составили 50 соматически здоровых лиц. Диагностика СНДСТ проводилась с помощью определения уровня антител человека к коллагенам II и III типа методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 28 и StatTech v.3.1.8. **Результаты.** В группе пациентов с коморбидностью (на фоне СНДСТ) показатели уровней Mg, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с ОКС без СНДСТ, а уровни общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индекса атерогенности были статистически значимо выше. Было также выявлено наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнями Mg и уровнями ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности. **Выходы.** У пациентов с ОКС с СНДСТ уровни Mg и ЛПВП в крови ниже, а уровни ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности выше, чем у пациентов с ОКС без СНДСТ. У пациентов с ОКС уровни Mg прямо коррелируют с уровнями ЛПВП и обратно коррелируют с уровнями ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности, а наличие СНДСТ у пациентов с ОКС ассоциировано с увеличением силы корреляционных связей между указанными показателями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, липидный спектр, магний

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LIPID SPECTRUM AND MAGNESIUM LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Oksana E. Sultanova, Tatyana V. Chivirgina, Elena N. Chernysheva,
 Bogdan Yu. Kuzmichev, Lamaali Anas, Inna M. Sarchimelia

Astrakhan State Medical University. 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414004 Russian Federation

Contact information: Oksana E. Sultanova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Education. E-mail: oksanka.sultanova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8717-9629> SPIN: 2962-2652

For citation: Sultanova OE, Chivirgina TV, Chernysheva EN, Kuzmichev BYu, Anas L, Sarchimelia IM. The relationship between the lipid spectrum and magnesium levels in patients with acute coronary syndrome and undifferentiated connective tissue dysplasia. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):80–86. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.93.12.008>

Received: 06.05.2024

Revised: 20.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Introduction. Cardiovascular diseases take a leading place among the causes of death in patients of working age throughout the world. In our study, we paid special attention to acute coronary syndrome (ACS), since over the past 15 years it has begun to occur in younger patients, increasing the rate of disability in these patients. **The aim of the study:** to study the relationship between magnesium (Mg) levels and lipid spectrum indicators in patients with ACS against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome (UCTDS).

Materials and methods. 156 patients with ACS and UCTDS, 102 patients with ACS without SUDST were examined, the control group consisted of 50 somatically healthy individuals. Diagnosis of UCTDS was carried out by determining the level of human antibodies to type II and III collagens using ELISA. Statistical processing was carried out using the application package IBM SPSS Statistics 28 and StatTech v.3.1.8. **Results.** In the group of patients with comorbidity (against the background of UCTDS), the levels of Mg and HDL were statistically significantly lower compared to the group of patients with ACS without SUDST, and the levels of TC, LDL and atherogenic index were statistically significantly higher. It was also revealed that there were statistically significant correlations between Mg levels and the levels of total cholesterol, LDL, HDL and the atherogenic index. **Conclusions.** In patients with ACS with UCTDS, the levels of Mg and HDL in the blood are lower, and the levels of TC, LDL, and atherogenic index are higher than in patients with ACS without UCTDS. In patients with ACS, magnesium levels directly correlate with HDL levels and inversely correlate with the levels of TC, LDL, and atherogenic index; the presence of UCTDS in patients with ACS is associated with an increase in the strength of correlations between these indicators.

KEYWORDS: acute coronary syndrome, undifferentiated connective tissue dysplasia, lipid spectrum, magnesium

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место среди причин, приводящих к гибели пациентов трудоспособного возраста во всем мире. В Российской Федерации ежегодно регистрируют около 15 миллионов новых случаев сердечно-сосудистой патологии. Невзирая на то, что методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний постоянно совершенствуются, смертность от данной патологии не снижается и составляет 30% всех случаев летальных исходов в мире [2, 4, 11].

В нашем исследовании особое внимание уделено острому коронарному синдрому (ОКС), так как за последние 15 лет он стал встречаться в более молодом возрасте, увеличивая темпы инвалидизации данных пациентов [5, 6, 8]. По результатам ранее прове-

денных нами исследований оказалось, что в 40% случаев ОКС развивается на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) и протекает более тяжело при наличии синдрома СНДСТ, причем чем выше степень дисплазии соединительной ткани, тем чаще у пациентов с ишемической болезнью сердца встречается фибрилляция предсердий, желудочковаяExtrasistolija, пароксизмальная желудочковая тахикардия на фоне более выраженного ремоделирования миокарда [1, 3].

Хочется отметить тот факт, что основными аспектами, которые определяют направленность профилактических мероприятий в группе пациентов с СНДСТ, являются: улучшение качества жизни, снижение уровней заболеваемости и ранней инвалидизации, риска внезапной смерти в молодом трудоспособном возрасте, а также диагностика, лечение и профилактика

атеросклероза. Атеросклероз, как известно, способствует быстрому прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [7, 8, 12].

Немаловажную роль в ухудшении состояния пациентов с ОКС на фоне СНДСТ играет дефицит магния (Mg), при котором замедляется синтез всех структур соединительной ткани, усиливается деградация соединительной ткани. Это приводит к развитию систолической и диастолической дисфункций миокарда, повышению жесткости артерий, уменьшению антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, становится причиной ремоделирования сердца и развития его аневризм [13, 14].

При изучении отечественной и зарубежной литературы по данной тематике, мы не встретили публикаций по исследованиям, посвященным изучению связей между уровнем магния и показателями липидного профиля у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ. На основании этого была сформулирована цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связи между уровнем Mg и показателями липидного спектра у пациентов с ОКС на фоне СНДСТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе научно-исследовательской работы обследованы 156 пациентов с ОКС на фоне СНДСТ со средним возрастом 48,1 (46,1; 50,8) лет, 102 пациента с ОКС без СНДСТ со средним возрастом 54,0 (50,4; 58,2) года. Группу контроля составили 50 соматически здоровых лиц со средним возрастом 52,1 (46,1; 57,8) года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Клиническими базами для проведения исследования являлись ПСО городской клинической больницы № 3 имени С.М. Кирова и Региональный сосудистый центр Александро-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахань. Годы проведения исследования: 2021–2022 гг. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания добровольного информированного согласия об участии в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст менее 35 и более 65 лет; значимые пороки сердца (в том числе пролапс митрального клапана, сопровождающийся митральной регургитацией); некоронарогенные заболевания сердца; острые воспалительные и хронические забо-

левания в фазе обострения; злокачественные новообразования; болезни крови; неконтролируемая артериальная гипертензия; наличие сердечной недостаточности II Б — III стадии и III–IV функционального класса до развития инфаркта миокарда (ИМ); заболевания почек, печени, легких с тяжелым нарушением их функции.

Диагноз ИМ и нестабильной стенокардии (НС) выставлялся согласно национальным рекомендациям Российского кардиологического общества [9, 10]. Для определения уровня магния применялась стандартная методика, указанная в наборе для определения уровня магния «Симко», с проведением исследования на сертифицированном оборудовании с использованием сертифицированных тест-систем и расходных материалов. Подтверждение СНДСТ проводилось с помощью определения уровня антител человека к коллагенам II и III типа методом иммуноферментного анализа (ИФА). Забор крови проводился утром натощак из локтевой вены. Липидный спектр изучался с помощью экспресс-анализатора CardioChek PA (Соединенные Штаты Америки).

Для проведения статистической обработки полученных данных применялся пакет программ IBM SPSS Statistics 28 и StatTech v.3.1.8. При проведении межгрупповых сравнений в 3 группах и более применялся критерий Краскела–Уоллиса, при выполнении апостериорных сравнений в 2 группах — критерий Манна–Уитни. Для каждого показателя были определены: медиана (Me), 5-й и 95-й перцентили. Направления и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, представленным в таблице 1, уровни Mg и показателей липидного спектра крови у пациентов с ОКС без СНДСТ и с ОКС на фоне СНДСТ имели статистически значимые различия как между группами сравнения, так и по сравнению с группой контроля.

Было установлено, что уровень Mg у пациентов как с ОКС на фоне СНДСТ, так и с ОКС без СНДСТ был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), уровни ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности в группе пациентов как с ОКС без СНДСТ, так и с ОКС+СНДСТ были статистически

Таблица 1

Уровни изучаемых лабораторных показателей крови в группах исследования

Table 1

The levels of the studied blood laboratory parameters in the study groups

Показатель / Indicator	Группа контроля, n=50 / Control group, n=50	Группа ОКС без СНДСТ, n=102, p ₁ / ACS group without UCTD, n=102, p ₁	Группа ОКС+СНДСТ, n=156, p ₁ , p ₂ / Group with ACS+UCTDS, n=156, p ₁ , p ₂	Тест Краскела— Уоллиса, p / Kruskal-Wallis test, p
Mg, мкмоль/л / Mg, μmol/l	0,91 (0,75; 1,0)	0,82 (0,75; 0,89), p ₁ <0,001	0,63 (0,51; 0,77), p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	p <0,001
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,35 (3,5; 4,8)	6,8 (6,2; 7,80), p ₁ <0,001	9,7 (7; 10,8), p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	p <0,001
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l	2,25 (1,86; 2,48)	3,88 (2,53; 5,71), p ₁ <0,001	5,75 (4,21; 8,32), p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	p <0,001
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l	2,71 (2,61; 2,78)	1,47 (1,33; 1,68), p ₁ <0,001	1,35 (1,29; 1,61), p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	p <0,001
ИА / AI	2,45 (1,88; 2,78)	3,81 (2,25; 4,75), p ₁ <0,001	4,57 (2,85; 7,1), p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	p <0,001

Примечания: ИА — индекс атерогенности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОКС — острый коронарный синдром; ОХС — общий холестерин; СНДСТ — синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани; Mg — уровень магния; p — уровень статистической значимости, p₁ — уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля; p₂ — уровень статистической значимости в сравнении с группой пациентов с ОКС без СНДСТ.

Notes: AI — atherogenic index; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; ACS — acute coronary syndrome; TC — total cholesterol; UCTDS — undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, Mg — magnesium level. p — level of statistical significance; p₁ — level of statistical significance in comparison with the control group; p₂ — level of statistical significance in comparison with the group of patients with ACS without UCTD.

значимо выше (p <0,001) в сравнении с группой контроля, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже (p <0,001).

В группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ уровни ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше (p <0,001) по сравнению с группой пациентов с ОКС без СНДСТ, а уровни Mg и ЛПВП были статистически значимо ниже (p <0,001).

Таким образом, в обеих группах пациентов с ОКС были определены статистически значимые различия в уровнях Mg, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности в сравнении с группой контроля. При этом в группе пациентов с коморбидностью (на фоне СНДСТ) показатели уровней Mg, ЛПВП были статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с ОКС без СНДСТ, а уровень ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше.

В таблице 2 приведены результаты корреляционного анализа между уровнем Mg и показателями липидного спектра.

Как видно из таблицы 2, между уровнем Mg и показателями липидограммы были вы-

явлены статистически значимые корреляционные связи.

В группе пациентов с ОКС без СНДСТ между уровнем Mg и ОХС была выявлена отрицательная средней силы корреляционная связь, а в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ корреляционная связь была также отрицательная, но высокой силы.

Сравнивая корреляционные связи между уровнем Mg и ЛПНП как в группе пациентов с ОКС без СНДСТ, так и в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ была выявлена отрицательная корреляционная связь, однако у пациентов с ОКС без СНДСТ корреляционная связь была средней силы, а в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ связь была высокой.

При анализе корреляционных связей между уровнем Mg и ЛПВП были определены прямые корреляционные связи: в группе пациентов с ОКС без СНДСТ связь была средней силы, в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ связь была высокой.

Между уровнем Mg и индексом атерогенности была установлена отрицательная корреля-

Таблица 2

Корреляционные связи между уровнем Mg и показателями липидного спектра у пациентов в исследуемых группах

Table 2

Correlations between Mg levels and lipid spectrum parameters in patients in the study groups

Показатель / Indicator	Корреляции с Mg в группе ОКС без СНДСТ, n=102 / Correlations with Mg in the ACS group without UCTDS, n=102	Корреляции с Mg в группе с ОКС+СНДСТ, n=156 / Correlations with Mg in the group with ACS+UCTDS, n=156
ОХС / TC	$r=-0,68, p <0,001$	$r=-0,75, p <0,001$
ЛПНП / LDL	$r=-0,65, p <0,001$	$r=-0,81, p <0,001$
ЛПВП / HDL	$r=0,61, p <0,001$	$r=0,79, p <0,001$
ИА / AI	$r=-0,71, p <0,001$	$r=-0,86, p <0,001$

Примечания: ИА — индекс атерогенности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОКС — острый коронарный синдром; ОХС — общий холестерин; СНДСТ — синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани; Mg — уровень магния; p — уровень статистической значимости; r — коэффициент корреляции.

Notes: AI — atherogenic index; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; ACS — acute coronary syndrome; TC — total cholesterol; UCTDS — undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, Mg — magnesium level. p — level of statistical significance; r — correlation coefficient.

ционная связь, при этом в группе пациентов с ОКС без СНДСТ связь была высокой, а в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ связь была также высокой, однако более сильной.

Таким образом, было выявлено наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнями Mg и уровнями ОХС, ЛПНП, ЛПВП и индекса атерогенности, что косвенно свидетельствует о том, что изменение уровня одного из них влияет на изменение уровня другого, или о наличии общей причины для снижения уровней Mg и ЛПВП и повышения уровня ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности как в группе пациентов с ОКС без СНДСТ, так и в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ. При этом в группе пациентов с ОКС на фоне СНДСТ сила корреляционных связей была наиболее сильной.

Выводы

По результатам нашего исследования были сделаны следующие выводы.

1. У пациентов с ОКС с СНДСТ уровни Mg в крови ниже, чем у пациентов с ОКС без СНДСТ.

2. У пациентов с ОКС с СНДСТ уровни ЛПВП ниже, а уровни ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности выше, чем у пациентов с ОКС без СНДСТ.

3. У пациентов с ОКС уровни Mg прямо коррелируют с уровнями ЛПВП и обратно коррелируют с уровнями ОХС, ЛПНП, индекса атерогенности, а наличие СНДСТ у пациентов с ОКС ассоциировано с увеличением

силы корреляционных связей между указанными показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе выявлено, что в группе пациентов с ОКС и СНДСТ уровни Mg, ОХС, ЛПНП и индекса атерогенности были статистически значимо выше ($p <0,001$) по сравнению с группой с ОКС без СНДСТ, а уровень ЛПВП был статистически значимо ниже ($p <0,001$). Это, вероятно, связано с тем, что Mg оказывает профилактическое действие на процессы атеросклероза в сосудах, в том числе и коронарных. Дефицит Mg сопровождается увеличением содержания ЛПНП, что позволяет рассматривать гиполипидемические возможности препаратов Mg при лечении больных с патологией сосудов сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашева Е.В. Особенности нарушений ритма сердца у молодых людей с малыми аномалиями его развития. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2007.
2. Абдуллаев А.А., Исламова У.А., Бабатова С.И. и др. Острый коронарный синдром: характеристика и лечение. Профилактическая медицина. 2011;4(2):3.
3. Аксенов С.И., Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Игнатьев Ю.Т. Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение). Лечебный врач. 2016;2:27–30.
4. Батыров З.С., Семёнова И.Л., Инаркова А.М., Имагожева М.Я. Клинические и эпидемиологические особенности пациентов с острым коронарным синдромом в Кабардино-Балкарской Республике. Инновации в современной медицине. Матер. Международной медицинской конференции. Стамбул; 2011.
5. Ганелина И.Е. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2012.
6. Друк И.В., Нечаева Г.И., Кузнецова В.В. Состояние коронарных артерий при дисплазиях соединительной ткани. Казанский медицинский журнал. 2007;88(5):30–32.
7. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. 2008;1:5–9.

8. Калинина И.Ю. Факторы риска и диагностика атеросклероза у пациентов с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани в возрасте 45–60 лет. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск; 2015.
9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST элек-трокардиограммы. Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020:12–25.
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST элек-трокардиограммы. Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020:18–22.
11. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156–166.
12. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
13. Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Сыроватская Н.П. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Инновация. Наука. Образование. 2020;22:690–696.
14. Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Кенжибаева Ж.Б. и др. Осложнения острого коронарного синдрома у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Научно-исследовательские решения современной России в условиях кризиса. 2020;2:51–55.

REFERENCES

1. Abasheva E.V. Osobennosti narushenij ritma serdca u molodyh lyudej s malymi anomaliyami ego razvitiya. [Features of heart rhythm disturbances in young people with minor anomalies of its development]. Avtoref. dis ... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod; 2007.
2. Abdullaev A.A., Islamova U.A., Babatova S.I. i dr. Ostryj koronarnyj sindrom: harakteristika i lechenie. [Acute coronary syndrome: characteristics and treatment. Preventive medicine]. Profilakticheskaya medicina. 2011;4(2):3.
3. Aksakov S.I., Lyalyukova E.A., Nechaeva G.I., Ignat'ev Yu.T. Strukturnye izmeneniya koronarnykh so-sudov u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani (kross-sekcionnoe nablyudenie). [Structural changes in coronary vessels in patients with connective tissue

- dysplasia (cross-sectional observation)]. Lechashchij vrach. 2016;2:27–30.
4. Batyrov Z.S., Semyonova I.L., Inarokova A.M., Imagozheva M.Ya. Klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti pacientov s ostrym koronarnym sindromom v Kabardino-Balkarskoj respublike. [Clinical and epidemiological features of patients with acute coronary syndrome in the Kabardino-Balkarian Republic]. Innovacii v sovremennoj medicine: mater. Mezhdunarodnoj medicinskoy konferencii. Stambul; 2011.
 5. Ganelina I.E. Ateroskleroz venechnyj arterij i ishemiceskaya bolez' serdea. [Atherosclerosis of the coronary arteries and coronary heart disease]. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I. I. Mechnikova Publ.; 2012.
 6. Druk I.V., Nechaeva G.I., Kuznecova V.V. Sostoyanie koronarnyj arterij pri displaziyah soedinitel'noj tkani. [Condition of the coronary arteries in connective tissue dysplasia]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2007;88(5):30–32.
 7. Zemcovskij E.V. Nedifferencirovannaya displaziya soedinitel'noj tkani: sostoyanie i perspektivy razvitiya predstavlenij o nasledstvennyh rasstrojstvah soedinitel'noj tkani. [Undifferentiated connective tissue dysplasia: state and prospects for the development of ideas about hereditary connective tissue disorders]. Displaziya soedinitel'noj tkani. 2008; 1:5–9.
 8. Kalinina I.Yu. Faktory riska i diagnostika ateroskleroza u pacientov s nedifferencirovannoj formoj displazii soedinitel'noj tkani v vozraste 45–60 let. [Risk factors and diagnosis of atherosclerosis in patients with an undifferentiated form of connective tissue dysplasia aged 45–60 years]. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Omsk; 2015.
 9. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravо-ohraneniya Rossijskoj Federacii. Ostryj koronarnyj sindrom bez pod"yoma segmenta ST elektrokardiogrammy. [Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram]. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo pri uchastii associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii. 2020;12–25.
 10. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravо-ohraneniya Rossijskoj Federacii. Ostryj koronarnyj sindrom s pod"yomom segmenta ST elektrokardiogrammy. [Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment of the electrocardiogram]. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo pri uchastii associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii. 2020;18–22.
 11. Koncevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Yu.A. i dr. Ekonomicheskij ushcherb serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii v 2016 godu. [Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018;14(2):156–166.
 12. Rozanov V.B. Prognosticheskoe znachenie faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij, svyazannyh s aterosklerozom, u detej i podrostkov i otdalennyye rezul'taty profilakticheskogo vmeshatel'stva. [Prognostic significance of risk factors for cardiovascular diseases associated with atherosclerosis in children and adolescents and long-term results of preventive intervention]. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Sci. Moscow; 2007.
 13. Sultanova O.E., Chernysheva E.N., Syrovatskaya N.P. Klinicheskie osobennosti techeniya ostrogo koronarnogo sindroma na fone sindroma nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani. [Clinical features of the course of acute coronary syndrome against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome]. Innovaciya. Nauka. Obrazovanie. 2020;22:690–696.
 14. Sultanova O.E., Chernysheva E.N., Kenzhibaeva Zh.B. i dr. Oslozhneniya ostrogo koronarnogo sindroma u pacientov s nedifferencirovannoj displazij soedinitel'noj tkani. [Complications of acute coronary syndrome in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia]. Nauchno-issledovatel'skie resheniya sovremennoj Rossii v usloviyah krizisa. 2020;2:51–55.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.74.009
УДК 616.12-008.331.1+616-056.527-008.6+001.891

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Кымаля Низамитдиновна Наджафова²,
Ангелина Александровна Писаренко², Сергей Витальевич Иванов^{1, 2},
Виталий Антонович Добренко¹, Наида Адалат кызы Иманвердиева³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

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

³ Астраханский государственный медицинский университет. 414004, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121

Контактная информация: Кымаля Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Писаренко А.А., Иванов С.В., Добренко В.А., Иманвердиева Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением: патогенетические особенности и подходы к коррекции // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 87–96. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.74.009>

Поступила: 24.03.2024

Одобрена: 19.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Взаимосвязь между ожирением и уровнями артериального давления (АД) подтверждена целым рядом эпидемиологических исследований. Целью исследования было изучение особенностей течения и терапии артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентов. **Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели в поперечное исследование было включено 53 пациента, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении Мариинской больницы с диагнозом «Гипертоническая болезнь», не имеющих признаков вторичных артериальных гипертензий. **Результаты.** Пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы: без ожирения — с ИМТ <30 кг/м² (34 пациента) и с ожирением — ИМТ ≥ 30 кг/м² (19 пациентов). Разницы в таких показателях, как привычные и максимальные значения АД, возраст начала заболевания и его длительность, а также число перенесенных гипертонических кризов между группами не определялись. Не определялись разницы и при сравнении времени суток, в которое повышалось давление у пациентов. При оценке данных эхокардиографии в группах обследования статистически значимые различия выявлены по показателям толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Выраженность гипертрофии левого желудочка в группе с ожирением была статистически значимо выше. Группы не различались по распространенности применения методов немедикаментозной коррекции АГ и по приему групп антигипертензивных препаратов. Изучены также корреляционные связи между ИМТ и значениями АД, а также эхокардиографическими показателями выраженности гипертрофии левого желудочка. **Выводы.** Показатели ИМТ прямо коррелируют с уровнями систолического АД, толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Для лечения пациентов с ожирением должен применяться более персонализированный подход к коррекции АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, ожирение, рекомендации

ARTERIAL HYPERTENSION IN OBESE PATIENTS: PATHOGENETIC FEATURES AND METHODS OF CORRECTION

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Kyamalya N. Nadzhafova², Angelina A. Pisarenko²,
Sergey V. Ivanov^{1, 2}, Vitaly A. Dobrenko¹, Naida A. Imanverdieva³

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

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

³ Astrakhan State Medical University. 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414004 Russian Federation

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Candidate of Medical Sciences. Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

For citation: Fominykh YuA, Nadzhafova KN, Pisarenko AA, Ivanov SV, Dobrenko VA, Imanverdieva NA. Arterial hypertension in obese patients: pathogenetic features and methods of correction. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):87–96. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.74.009>

Received: 24.03.2024

Revised: 19.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Introduction. The relationship between obesity and blood pressure (BP) levels has been confirmed by a number of epidemiological studies. **The aim** of the study was to study the features of the course and therapy of hypertension depending on the body mass index (BMI) of patients. **Materials and methods.** To achieve this aim, 53 patients who were hospitalized in the therapeutic department of the Mariinsky Hospital with a diagnosis of hypertension and who did not have signs of secondary arterial hypertension were included in the cross-sectional study.

Results. The patients were divided into 2 representative groups: non-obese with a BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ (34 patients) and obese with a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (19 patients). Differences in such indicators as the usual and maximum blood pressure figures, the age of onset and duration of the disease, as well as the number of hypertensive crises suffered, were not determined between the groups. There was no difference when comparing the time of day at which the patients' blood pressure increased. When evaluating echocardiography data in the examination groups, statistically significant differences were revealed in terms of thickness of the posterior wall of the left ventricle and interventricular septum. The severity of left ventricular hypertrophy in the obese group was significantly higher. The groups did not differ in the prevalence of the use of methods of non-drug correction of hypertension and in taking groups of antihypertensive drugs. Correlations between BMI and blood pressure figures, as well as echocardiographic indicators of the severity of left ventricular hypertrophy, were also studied. **Conclusions.** BMI indicators are directly correlated with systolic blood pressure levels, the thickness of the posterior wall of the left ventricle and the interventricular septum. A more personalized approach to non-drug and drug correction of hypertension should be applied to obese patients.

KEYWORDS: arterial hypertension, obesity, recommendations

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день сохраняет лидирующие позиции в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Несмотря на достигнутые успехи в коррекции отдельных факторов риска, прогнозируемое к 2025 году количество лиц с АГ достигнет 1,5 миллиарда человек [5, 9].

Результаты целого ряда эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением и уровнями артериального давления (АД), а также прогностическую роль индекса массы тела (ИМТ) в отношении развития АГ [1, 3, 14]. При этом ассоциация ожирения и АГ характеризуется отсутствием значимых половых различий показателя относительного риска (2,71 для мужчин и 2,52 для женщин) [2]. По данным менделев-

ских исследований показано, что генетически обусловленное увеличение ИМТ на 1–2 единицы сопровождается ростом уровней систолического и диастолического АД на 0,7–0,9 и 0,5 мм рт.ст. соответственно [12, 13]. В целом у 65–78% лиц с АГ регистрируется ИМТ, характерный для избыточной массы тела или ожирения [21].

Известно, что у пациентов с АГ и ожирением регистрируются более высокие уровни кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, а также резистентной к лечению гипертензии, что позволило отнести ожирение к факторам, определяющим сердечно-сосудистый риск при АГ [1, 8, 23]. В современных условиях новая коронавирусная инфекция также резонирует с факторами сердечно-сосудистого риска, накладываясь на спектр метаболических расстройств и вызывая более высокие риски осложнений и летальности.

Несмотря на то что роль ожирения в возникновении АГ является общепризнанной, физиологические и молекулярные механизмы, которые формируют высокое АД у людей с избыточным весом, только начинают проясняться. В последние несколько лет были выявлены следующие механизмы развития ассоциированной с ожирением АГ: эндотелиальная дисфункция, прогрессирующее сужение периферических сосудов и увеличение почечной канальцевой реабсорбции натрия, сдавление почки избыточной околопочечной жировой тканью, чрезмерное выделение периваскулярной жировой тканью адипокинов, повышение активности симпатической нервной системы, избыточная активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, инсулинерезистентность [4, 6, 15]. Абдоминальный жир по сути является инфернальным органом, который служит источником хронического низкоинтенсивного воспаления. Адипоциты продуцируют широкий спектр гормонов и цитокинов, участвующих в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и др.) и липидов, процессах воспаления (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и коагуляции (ингибитор активатора плазминогена-1), регуляции давления крови (ангиотензиноген, ангиотензин II) и пищевого поведения (лептин), а также влияющих на функциональную активность различных органов и тканей [1, 7].

Кроме того, в понимании механизмов, регулирующих аппетит и метаболизм при ожирении, стало важным открытие системы эндоканнабиноида [11]. Эта система активируется у лиц, страдающих ожирением, и, возможно, опосредует влияние ожирения на развитие метаболических и сосудистых изменений при АГ. Среди людей, страдающих избыточным весом, выделяется группа потребителей рафинированных углеводов, у которых недостаток дофаминовых рецепторов встречается также часто, как и у алкоголиков, наркоманов и курильщиков, что позволяет сделать вывод о воздействии еды на некоторых индивидов как наркотика.

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Общей целью диетических рекомендаций при ожирении у пациентов с АГ помимо снижения АД является поддержание состояния дефицита калорий и постепенное снижение массы тела. Существует ряд диет, которые

дают хороший эффект у таких пациентов. К примеру, диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, Диетические подходы к остановке гипертонии) и средиземноморская диета показали эффективность не только в снижении уровней систолического и диастолического АД, но и в уменьшении выраженности воспалительных процессов в организме и в профилактике осложнений [10, 20]. DASH-диета подразумевает ежедневное потребление овощей и фруктов, нежирных молочных и мясных продуктов, при этом нужно воздержаться от потребления жирных, сладких, соленых, копченых продуктов, а также от консервов промышленного изготовления. Средиземноморская диета, пожалуй, наиболее привлекательна для пациентов. Она включает овощи и фрукты, морепродукты, оливковое масло, цельнозерновые продукты, при этом минимизируется потребление красного мяса, простых углеводов, обработанных и рафинированных продуктов. Установлено, что зеленая средиземноморская диета — разновидность средиземноморской, обогащенная зелеными растительными белками и полифенолами, такими как зеленый чай и грецкие орехи, и ограничивающая потребление красного и обработанного мяса, особенно эффективна для снижения содержания внутривечничного жира [17].

Безусловно, диетические рекомендации лучше действуют при соблюдении достаточного питьевого режима (1,5–2 литра, если нет задержки жидкости) и поддержании постоянной физической активности. Рекомендуется выполнение аэробных нагрузок ежедневно или в большинство дней в неделю, минимум 30–60 минут в день. Это могут быть пешие прогулки, легкий бег либо другие физические упражнения, которые больше подходят пациенту. Увеличение физической активности является важным дополнением к правильному питанию в процессе достижения целевой массы тела и нормализации АД, улучшает настроение пациентов и укрепляет их приверженность диетическому режиму [19]. Более того, доказано, что даже при отсутствии снижения веса регулярные тренировки значительно уменьшают количество висцерального жира, жира в брюшной полости и во всем теле [22].

При неэффективности немедикаментозных мероприятий у пациентов с ожирением решение вопроса о назначении препаратов, снижающих вес, как правило, принимается совместно с эндокринологом. Что касается

назначения антигипертензивных средств, пациентам с АГ с избыточным весом предпочтительно назначать препараты следующих групп лекарственных средств: блокаторы кальциевых каналов длительного действия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов [16]. Данные препараты метаболически нейтральны, более того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (сардиналы) в экспериментальной модели показали возможность противодействовать негативным эффектам ожирения, поскольку жировая ткань участвует в синтезе ангиотензина [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей течения и терапии АГ в зависимости от ИМТ пациентов, пребывающих в стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели в поперечное исследование было включено 53 пациента, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении Мариинской больницы с диагнозом «Гипертоническая болезнь», не имеющих признаков вторичных АГ. Из них нормальную массу тела ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25$) имели 12 больных, избыточную ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$) — 22 пациента, а ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$) было выявлено у 19 больных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительная частота (в процентах). При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и точный критерий Фишера в соответствии с условиями их применения. Показатели в исследуемых группах сравнивались с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кривая распределения пациентов по возрасту представлена на рисунке 1. На рисунке 2 показан возраст пациентов в зависимости от индекса массы тела. Максимальные значения

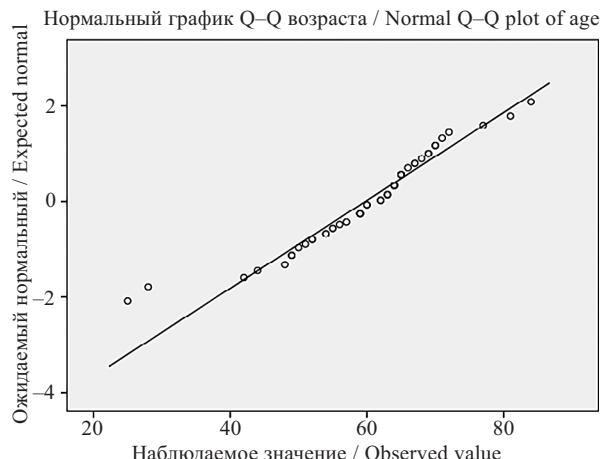


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 1. Ranking of patients by age

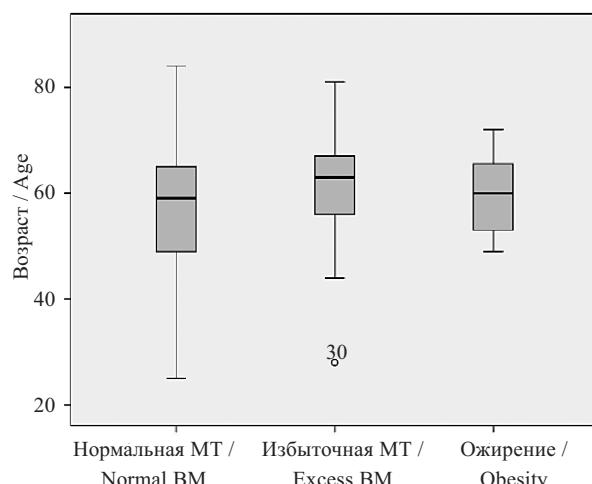


Рис. 2. Возраст у пациентов с разным типом индекса массы тела (МТ)

Fig. 2. Age in patients with different types of body mass (BM) index

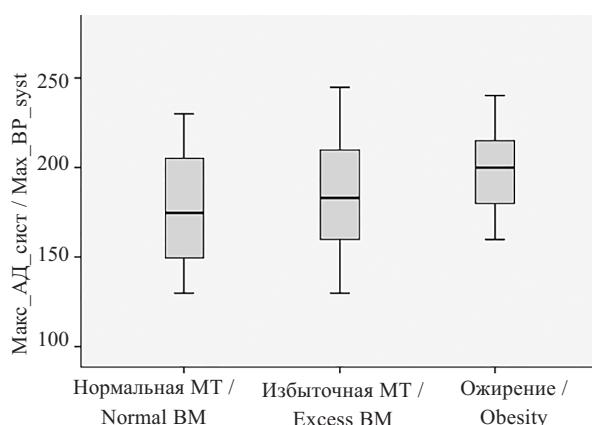


Рис. 3. Максимальные значения систолического АД у обследованных

Fig. 3. The maximum values of systolic blood pressure in the examined patients

систолического АД пациентов представлены на рисунке 3.

С целью оптимизации дальнейшего статистического анализа пациенты были разделены на две репрезентативные группы: без ожирения — с ИМТ <30 кг/м² (34 пациента) и с ожирением — ИМТ ≥ 30 кг/м² (19 пациентов). Сформированные группы были однородны по возрасту и полу (табл. 1). Группы статистически значимо различались по массе тела и ее индексу ($p < 0,0001$), окружности живота ($p=0,003$) и бедер ($p=0,012$), в группе с ожирением данные показатели были выше. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов в зависимости от стадии гипертонической болезни, распространенности сопутствующей патологии не было. При оценке анамнестических данных группы не различались по частоте курения, его длительности и числу выкурируемых в день сигарет. Уровень физической активности предсказуемо выше был среди пациентов без ожирения ($p=0,032$), протективная роль

физических нагрузок в профилактике формирования лишнего веса неоспорима.

Анализ полученных данных выявил, что разницы в таких показателях, как привычные и максимальные показатели АД, возраст начала заболевания и его длительность, а также число перенесенных гипертонических кризов, между группами не определялось (табл. 1). Не обнаружено разницы и при сравнении времени суток, в которое повышалось давление у пациентов.

При оценке данных эхокардиографии в группах обследования статистически значимые различия выявлены по показателям толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Выраженность гипертрофии левого желудочка в группе с ожирением была статистически значимо выше (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа данных всей выборки выявлены прямые корреляционные связи между показателем ИМТ и уровнями максимального систолического АД,

Показатели в группах обследования

Таблица 1

Table 1

Indicators in the survey groups

Показатели / Indicators	Группа / Group		p
	ИМТ <30 , N=34 / BMI <30 , N=34	ИМТ ≥ 30 , N=19 / BMI ≥ 30 , N=19	
	Me (Q ₁ :Q ₃)		
Возраст, лет / Age, years	62,0 (55,0; 65,0)	60,0 (53,0; 66,5)	0,947
Масса тела, кг / Body weight, kg	76,0 (72,5; 88,7)	110,0 (90,5; 120,5)	<0,0001*
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,3 (23,5; 27,9)	35,5 (34,0; 42,3)	<0,0001*
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст. / Maximum systolic blood pressure, mmHg	180 (152; 209)	200 (180; 220)	0,087
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст. / Maximum diastolic blood pressure, mmHg	100 (90; 110)	100 (100; 120)	0,144
Привычное систолическое АД, мм рт.ст. / The usual systolic blood pressure, mmHg	135 (120; 148)	140 (125; 140)	0,778
Привычное диастолическое АД, мм рт.ст. / The usual diastolic blood pressure, mmHg	90 (80; 90)	90 (80; 90)	0,192
Возраст начала повышения АД, лет / Age of start of blood pressure increase, years	46 (35; 51)	45 (32; 50)	0,662
Длительность заболевания, лет / Duration of the disease, years	14 (6–19)	19 (7; 26)	0,246
Число перенесенных гипертонических кризов / The number of hypertensive crises suffered	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 4,2)	0,072

* Статистически значимо / Statistically significant.

Таблица 2

Показатели толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки по данным эхокардиографии в группах обследования

Table 2

Indicators of the thickness of the posterior wall of the left ventricle and interventricular septum according to echocardiography in the examination groups

Показатели / Indicators	Группа / Group		p
	ИМТ <30, N=34/ BMI <30, N=34	ИМТ ≥30, N=19 BMI ≥30, N=19	
Ме (Q ₁ :Q ₃)			
Толщина задней стенки левого желудочка, мм / Thickness of the posterior wall of the left ventricle, mm	12 (11; 13)	13 (12; 15)	0,019*
Толщина межжелудочковой перегородки, мм / Thickness of the interventricular septum, mm	11,0 (10,5; 12,5)	14,0 (13,0; 15,0)	0,001*

* Статистически значимо / Statistically significant.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей у обследованных, N=53

Table 3

The results of the correlation analysis of the studied indicators in the surveyed, N=53

Показатель / Indicator	Максимальное систолическое АД / Maximum systolic blood pressure	Толщина задней стенки левого желудочка / Thickness of the posterior wall of the left ventricle	Толщина межжелудочковой перегородки / Thickness of the interventricular septum
Индекс массы тела / Body mass index	ρ=0,283 p=0,040*	ρ=0,396 p=0,012*	ρ=0,572 p <0,0001*

* Статистически значимо / Statistically significant.

Таблица 4

Применяемые пациентами средства по снижению артериального давления, N=53

Table 4

Drugs used by patients for lowering blood pressure, N=53

Средства коррекции / Correction tools	Частота, N (%) / Frequency, N (%)
Снижение массы тела / Weight loss	7 (13,2%)
Отказ от алкоголя / Abstaining from alcohol	6 (11,3%)
Бессолевая диета / Salt-free diet	5 (9,4%)
Прием лекарственных средств / Taking medicines	45 (84,9%)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Angiotensin converting enzyme inhibitors	20 (37,7%)
Бета-блокаторы / Beta blockers	21 (39,6%)
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers	3 (5,7%)
Диуретики / Diuretics	12 (24,5%)

толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (табл. 3).

Сформированные группы не различались по распространенности применения методов не-медикаментозной коррекции АГ и по приему

групп антигипертензивных препаратов. В таблице 4 приведены соблюдаемые пациентами меры по модификации образа жизни и применяемые группы медикаментозных средств для снижения АД, показатели приведены для всей

выборки в целом, поскольку между группами статистически значимых различий не выявлено.

Безусловно, пациентам с ожирением следует активнее придерживаться рекомендаций по снижению массы тела, чего фактически не наблюдается. Более детальное информирование пациентов о влиянии ожирения на здоровье человека может способствовать повышению комплаенса. Кроме того, пациентам с ожирением патогенетически обосновано назначение препаратов определенных групп. К таким препаратам можно отнести ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов. У обследованных нами пациентов наиболее часто для постоянной терапии использовались бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, в то же время среди опрошенных не было пациентов, принимающих сартаны, а блокаторы кальциевых каналов принимали только трое больных (5,7%).

ВЫВОДЫ

Показатели ИМТ прямо коррелируют с уровнями максимального систолического АД и выраженностью гипертрофии левого желудочка. В реальной клинической практике на сегодняшний день недостаточно персонализирован подход к коррекции АГ у пациентов с ожирением. Рекомендации для таких пациентов должны формироваться с учетом сопутствующего ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с АГ, страдающие ожирением, встречаются в популяции все чаще. Ведение таких больных имеет свои особенности. Пациенты должны быть предупреждены обо всех рисках, которые формирует ожирение. Осознанный подход к питанию и ежедневные физические нагрузки являются неотъемлемой частью немедикаментозной коррекции в рамках общепринятых рекомендаций по снижению АД. С целью повышения приверженности больных к терапии следует предлагать подходящий рацион питания в качестве приемлемой альтернативы запрещенным к употреблению продуктам. Предлагаемые аэробные физические нагрузки должны быть из категории наиболее привычных и выполнимых. Пациент должен понять и принять тот факт, что без изменения образа жизни медикаментозные препараты не будут иметь должного эффекта, и проблемы со здоровьем будут со

временем усугубляться. Что касается медикаментозной терапии АГ, у таких пациентов предпочтение следует отдавать наиболее патогенетически обоснованным препаратам, которые будут метаболически нейтральны и потенциально полезны при ожирении. К таким препаратам можно отнести ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и кальциевых каналов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. и др. Ред. Шабров А.В. Метаболический синдром. Монография. СПб.; 2020.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имасева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др.

- Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
3. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александревич Ю.С., Резник В.А., Филимонов А.Е. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019;10(4):67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
 4. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2020;5(3):59–62.
 5. Глушенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV.
 6. Успенский Ю., Булавко Я., Галагудза М., Фоминых Ю., Гнотов А. Дифференциально-диагностические особенности артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и гипертонической болезни. Врач. 2019;30(4):3–9. DOI: 10.29296/25877305-2019-04-01.
 7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи. University Therapeutic Journal. 2022;4(2):4–13.
 8. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. Университетский терапевтический вестник. 2019;1(1):84–101.
 9. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–268. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268.
 10. Ahluwalia N., Andreeva V.A., Kesse-Guyot E., Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2013;39:99–110.
 11. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G., Rovella V., Noce A., De Lorenzo A., Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *International Journal of Endocrinology.* 2013;865–965.
 12. Fall T., Hagg S., Magi R., Ploner A., Fischer K., Horikoshi M. et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med.* 2013;10(6):e1001474. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001474.
 13. Hall J., do Carmo J., da Silva A., Wang Z., Hall M. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
 14. Holmes M., Lange L., Palmer T., Lanktree M., North K., Almoguera B. et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet.* 2014;94(2):198–208. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.12.014.
 15. Jonk A.M., Houben A.J., de Jongh R.T., Serne E.H., Schaper N.C., Stehouwer C.D. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology.* 2007;22:252–260.
 16. Kotsis V., Jordan J., Micic D., Finer N., Leitner D.R., Toplak H. et al. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J. Hypertens.* 2018;36:1427–1440. DOI: 10.1097/JHH.00000000000001730.
 17. Meir A.Y., Rinott E., Tsaban G., Zelicha H., Kaplan A., Rosen P. et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: The DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70:2085–2095. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323106.
 18. Naguib Y.M., Samaka R.M., Rizk M.S., Ameen O., Motawea S.M. Countering adipose tissue dysfunction could underlie the superiority of telmisartan in the treatment of obesity-related hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:70. DOI: 10.1186/s12933-021-01259-w.
 19. Natsis M., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S., Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr. Hypertens. Rev.* 2020;16:30–36. DOI: 10.2174/15734021566190415154603.
 20. Rodriguez-Lopez C.P., Gonzalez-Torres M.C., Aguilera-Salinas C.A., Najera-Medina O. DASH Diet as a Proposal for Improvement in Cellular Immunity and Its Association with Metabolic Parameters in Persons with Overweight and Obesity. *Nutrients.* 2021;13:35–40.
 21. Shariq O., McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80–93. DOI: 10.21037/gs.2019.12.03.
 22. Toplak H., Woodward E., Yumuk V., Oppert J.-M., Halford J.C.G., Fruhbeck G. Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes. Facts.* 2015;8:166–174.
 23. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

REFERENCES

1. Babenko A.Ju., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. i dr. Red. Shabrov A.V. Metabolicheskij sindrom. [Metabolic syndrome]. Monografija. Sankt-Peterburg; 2020. (in Russian).
2. Balanova Ju.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Imaeva A.Je., Koncevaja A.V., Muromceva G.A. i dr. Ozhirenje v rossijskoj populjacii — rasprostranennost' i associacii s faktorami riska hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij. [Obesity in the Russian population is the prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;23(6):123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. (in Russian).
3. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S., Reznik V.A., Filimonov A.E. Formirovanie metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskie i prikladnye klinicheskie aspekty. [Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. Pediatr. 2019;10(4):67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78. (in Russian).
4. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Patogenez arterial'noj gipertenzii (Lekciya). [Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture)]. Russian Biomedical Research (Rossijskie biomedicinskie issledovaniya). 2020;5(3):59–62. (in Russian).
5. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zbolevaemost' — odna iz vazhnejshih problem zdravoohraneniya. [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV. (in Russian).
6. Uspenskiy Yu., Bulavko Ya., Galagudza M., Fominyh Yu., Gnutov A. Differencial'no-diagnosticheskie osobennosti arterial'noj gipertenzii pri metabolicheskem sindrome i gipertoniceskoy bolezni. [Differential diagnostic features of arterial hypertension in metabolic syndrome and hypertension]. Vrach. 2019;30(4):3–9. DOI: 10.29296/25877305-2019-04-01. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloto: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. University Therapeutic Journal. 2022;4(2):4–13. (in Russian).
8. Fominyh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Komorbidnost' pri metabolicheskem sindrome: reshennye i nereshennye voprosy. [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. Universitetskij terapeuticheskij vestnik. 2019;1(1):84–101. (in Russian).
9. Chumakova G.A., Kuznecova T.Ju., Druzhilov M.A., Veselovskaja N.G. Inducirovannaja ozhirenem ar-
- terial'naja gipertenzija. Osnovnye patofiziologicheskie mehanizmy razvitiya. [Obesity-induced arterial hypertension. The main pathophysiological mechanisms of development]. Arterial'naja gipertenzija. 2021;27(3):260–268. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268. (in Russian).
10. Ahluwalia N., Andreeva V.A., Kesse-Guyot E., Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2013;39:99–110.
11. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G., Rovella V., Noce A., De Lorenzo A., Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. International Journal of Endocrinology. 2013:865–965.
12. Fall T., Hagg S., Magi R., Ploner A., Fischer K., Horikoshi M. et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. PLoS Med. 2013;10(6):e1001474. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001474.
13. Hall J., do Carmo J., da Silva A., Wang Z., Hall M. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
14. Holmes M., Lange L., Palmer T., Lanktree M., North K., Almoguera B. et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. Am J Hum Genet. 2014;94(2):198–208. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.12.014.
15. Jonk A.M., Houben A.J., de Jongh R.T., Serne E.H., Schaper N.C., Stehouwer C.D. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. Physiology. 2007;22:252–260.
16. Kotsis V., Jordan J., Micic D., Finer N., Leitner D.R., Toplak H. et al. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. J. Hypertens. 2018;36:1427–1440. DOI: 10.1097/JHH.0000000000001730.
17. Meir A.Y., Rinott E., Tsaban G., Zelicha H., Kaplan A., Rosen P. et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: The DIRECT PLUS randomised controlled trial. Gut. 2021;70:2085–2095. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323106.
18. Naguib Y.M., Samaka R.M., Rizk M.S., Ameen O., Motawea S.M. Countering adipose tissue dysfunction could underlie the superiority of telmisartan in the treatment of obesity-related hypertension. Cardiovasc. Diabetol. 2021;20:70. DOI: 10.1186/s12933-021-01259-w.
19. Natsis M., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S., Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. Curr.

- Hypertens. Rev. 2020;16:30–36. DOI: 10.2174/157340211566190415154603.
20. Rodriguez-Lopez C.P., Gonzalez-Torres M.C., Aguiar-Salinas C.A., Najera-Medina O. DASH Diet as a Proposal for Improvement in Cellular Immunity and Its Association with Metabolic Parameters in Persons with Overweight and Obesity. *Nutrients*. 2021;13:35–40.
21. Shariq O., McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020;9(1):80–93. DOI: 10.21037/gs.2019.12.03.
22. Toplak H., Woodward E., Yumuk V., Oppert J.-M., Halford J.C.G., Fruhbeck G. Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes. Facts*. 2015;8:166–174.
23. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

ЖИЗНЕСТОЙКОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНЫМ НАРУШЕНИЕМ ЗРЕНИЯ И САРКОПЕНИЧЕСКИМ ОЖИРЕНИЕМ

© Андрей Евгеньевич Копылов

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова». 392000, г. Тамбов, Рассказовское шоссе, 1

Контактная информация: Копылов Андрей Евгеньевич — к.м.н., заведующий отделением лазерного центра. E-mail: kopylovx@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645> SPIN: 3584-5021

Для цитирования: Копылов А.Е. Жизнестойкость пациентов с возрастным нарушением зрения и саркопеническим ожирением // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.80.010>

Поступила: 21.02.2024

Одобрена: 11.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. *Введение.* Катаракта в сочетании с саркопеническим ожирением, формирующими преимущественно на фоне гиподинамии из-за дефицита зрения, потенциально способствует снижению жизнестойкости, однако такая ассоциация была установлена в единичных исследованиях. *Цель.* Изучение жизнедеятельности пациентов с возрастас-соцированным нарушением зрения вследствие катаракты и саркопеническим ожирением. *Материалы и методы.* В клинических условиях на базе Тамбовского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» проведено обследование 127 пациентов 60–74 лет с катарактой и саркопеническим ожирением и 118 пациентов в возрасте 60–74 лет с катарактой без саркопенического ожирения. При диагностике старческой катаракты использовались соответствующие критерии, представленные в актуальных клинических рекомендациях по диагностике лечению данной патологии. Саркопения определялась по шкале European Working Group on Sarcopenia in older people (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей), дополненной кистевой динамометрией, а ожирение — по индексу массы тела. Жизнестойкость определялась по шкале Connor–Davidson Resilience Scale-25. Полученные по данной шкале ответы сформированы в пять поддоменов: индивидуальное упорство и компетентность, устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам, безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений, уровень контроля, духовная среда. *Результаты и обсуждение.* Раздельная оценка жизнестойкости пожилых пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением и катарактой без саркопенического ожирения, согласно интегральной величине шкалы Connor–Davidson Resilience Scale-25, свидетельствует о более существенном снижении уровня жизнестойкости среди пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением со статистически значимым различием между сопоставляемыми группами. При этом, несмотря на существенность различий между группами по большинству поддоменов, у пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением и катарактой без саркопенического ожирения наибольшее снижение жизнестойкости выявлено по субшкалам: безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений, устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам. *Выводы.* Катаракта и саркопеническое ожирение способствуют более существенному снижению жизнестойкости пожилых пациентов и преимущественно по подшкалам безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений, устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: катаракта, саркопеническое ожирение, жизнестойкость, пожилые, устойчивость

RESILIENCE OF PATIENTS WITH AGE-RELATED VISUAL IMPAIRMENT AND SARCOPENIC OBESITY

© Andrey E. Kopylov

S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK Eye Microsurgery”. 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000 Russian Federation

Contact information: Andrey E. Kopylov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of the Laser center. E-mail: kopylovx@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3536-1645> SPIN: 3584-5021

For citation: Kopylov AE. Resilience of patients with age-related visual impairment and sarcopenic obesity. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):97–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.80.010>

Received: 21.02.2024

Revised: 11.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** Cataracts in combination with sarcopenic obesity, which develops mainly against the background of physical inactivity due to visual impairment, potentially contribute to a decrease in resilience, however, such an association has been established in a few studies. **Aim.** Study of resilience of patients with age-associated visual impairment due to cataracts and sarcopenic obesity. **Materials and methods.** In a clinical setting on the basis of the Tambov branch of the Federal State Institution S.N. Fedorov National medical research center “MNTK Eye Microsurgery” examined 127 patients aged 60–74 years with cataracts and sarcopenic obesity and 118 patients aged 60–74 years with cataracts without sarcopenic obesity. When diagnosing senile cataracts, the appropriate criteria presented in clinical guidelines were used. Sarcopenia was determined using the European Working Group on Sarcopenia in older people scale, supplemented by hand dynamometry, and obesity was determined by body mass index. Resilience was determined using the Connor–Davidson Resilience Scale-25. The responses received from this scale are formed into five subdomains: individual perseverance and competence, resistance to adverse influences and trust in personal instincts, security in relationships and the positivity of accepted changes, level of control, spiritual environment. **Results and discussion.** A separate assessment of the resilience of elderly patients with cataracts and sarcopenic obesity and cataracts without sarcopenic obesity, according to the integral value of the Connor–Davidson Resilience Scale-25, indicates a more significant decrease in the level of resilience among patients with cataracts and sarcopenic obesity with a statistically significant difference between the compared groups. Moreover, despite the significant differences between the groups in most subdomains, in patients with cataracts and sarcopenic obesity and cataracts without sarcopenic obesity, the greatest decrease in resilience was revealed on the subscale of security in relationships and the positivity of accepted changes, resistance to adverse influences and trust in personal instincts. **Conclusions.** Cataracts and sarcopenic obesity contribute to a more significant decrease in the resilience of elderly patients and mainly in the subscales of security in relationships and positivity of accepted changes, resistance to adverse influences and trust in personal instincts.

KEYWORDS: cataract, sarcopenic obesity, resilience, the elderly, viability

ВВЕДЕНИЕ

Возрастассоциированные состояния — катаракта и саркопеническое ожирение — представляют наиболее часто встречающуюся патологию среди людей старшего возраста [10]. Глобальная распространенность саркопении среди пожилых людей, проживающих в домашних условиях, варьирует от 10 до 40% в зависимости от используемого определения [16]. Наиболее широко признанное определение саркопенического ожирения тре-

бует клинических данных о низкой мышечной массе, а также низкой мышечной силе и/или низкой физической работоспособности [1, 6]. Неблагоприятные последствия саркопении для человека включают физические недостатки, слабость, падения, когнитивные нарушения, депрессию, снижение качества жизни, госпитализацию в дом престарелых и даже смерть [1, 18].

Однако саркопеническое ожирение и возрастассоциированная катаракта исследователями одновременно не изучались, несмотря

на то что нарушение зрения способствует развитию саркопенического ожирения [10]. Во всем мире по меньшей мере 2,2 миллиарда человек имеют нарушения зрения, из которых 65,2 миллиона человек страдают умеренными или тяжелыми нарушениями зрения вдали или слепотой из-за катаракты. Риск развития катаракты увеличивается с возрастом [5]. В Китае с 1990 по 2015 год более пятой части (около 22%) людей в возрасте 45–89 лет страдали какой-либо катарактой. Около 71% из них были с возрастными подтипами катаракты. Ожидается, что к 2050 году число случаев заболевания катарактой у людей в возрасте 45–89 лет во всем мире превысит 240,83 миллиона, что составляет примерно треть распространенности [17].

Катаракта подвержена эпидемиологическому сдвигу в бремени болезней в сторону неинфекционных заболеваний и инвалидности со старением населения и сопряжена со значительными индивидуальными и социальными издержками [17]. Катаракта представляет собой огромное социальное и экономическое бремя во многих районах, лишенных ресурсов, особенно в отдаленных и бедных районах развивающихся стран [2]. У людей среднего и пожилого возраста ухудшение зрения из-за катаракты может способствовать социальной изоляции, затруднениям при ходьбе, более высокому риску падений и переломов и большей вероятности ранней госпитализации в больницы [11]. Это также может усугубить другие проблемы, такие как ограничение мобильности или снижение когнитивных способностей [8].

Саркопеническое ожирение и катаракта не только ухудшают гериатрический профиль пациентов, но и могут влиять на жизнеспособность (устойчивость) пациентов. Однако последняя среди пациентов с саркопеническим ожирением и возрастассоциированной катарактой не анализировалась.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение жизнеспособности пациентов с возрастассоциированным нарушением зрения вследствие катаракты и саркопеническим ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях на базе Тамбовского филиала ФГАУ «МИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федоро-

ва» проведено обследование 127 пациентов 60–74 лет с катарактой и саркопеническим ожирением и 118 пациентов в возрасте 60–74 лет с катарактой без саркопенического ожирения. Всем пациентам, участвовавшим в исследовании, выполнялось комплексное офтальмологическое обследование с использованием соответствующих инструментальных диагностических методов, включающее: статическую компьютерную периметрию, визиометрию, определение внутриглазного давления, кинетическую квантитативную периметрию, обратную офтальмоскопию, биомикроскопию, гониоскопию, тонографию. Статическая компьютерная периметрия выполнялась на автоанализаторе полей зрения Humphrey-620 (США), гониоскопия — посредством линзы Гольдмана, кинетическая квантитативная периметрия — посредством периметра Karl Zeiss Jena (Германия), тонография и тонометрия — посредством тонометров Маклакова.

При выявлении катаракты учитывались критерии, представленные в Клинических рекомендациях «Старческая катаракта» (2020) [3]. Ожирение оценивалось по величине индекса массы тела $\geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$, а саркопения — по шкале European Working Group on Sarcopenia in older people (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей) [20].

Изучение жизнестойкости пациентов в указанных группах проведено на основе валидированной в Российской Федерации шкалы Connor–Davidson Resilience Scale-25 [4]. Данная шкала на каждый вопрос предусматривает 4 варианта ответа, которые соответствуют баллам от 1 до 4, и поэтому максимальное количество баллов, набранных каждым пациентом с катарактой и саркопеническим ожирением, составляет 100 баллов. Полученные ответы сформированы в 5 поддоменов: индивидуальное упорство и компетентность, устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам, безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений, уровень контроля, духовная среда. Интерпретация вышеназванной шкалы Connor–Davidson Resilience Scale-25 осуществляется исходя из набранного числа баллов, и чем больше число баллов, тем выше жизнестойкость пациентов. Жизнестойкость характеризует способность пожилых пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением противостоять жизненным проблемам, обусловленным той или иной степенью нарушения зрительных функций, и способность

преодолевать преодолевать возникшие в связи с нарушением зрения проблемы, поскольку пациенты по-разному относятся к трудностям и по-разному их разрешают.

Исследование осуществлялось с соблюдением общепринятых норм и принципов и в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Good Clinical Practice.

Статистический анализ жизнестойкости включал расчет среднеарифметических величин и ошибок среднеарифметических величин раздельно для группы пожилых пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением и катарактой без саркопенического ожирения. Расчет проводился на персональном компьютере типа IBM после занесения полученных результатов в реляционные таблицы в программе Excel с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0. Различие принималось статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе составляющих жизнестойкости у пациентов 60–74 лет, имеющих катарак-

ту и саркопеническое ожирение и катаракту без саркопенического ожирения, установлены статистически значимые различия между офтальмологическими группами по большинству субшкал, или поддоменов, жизнестойкости (табл. 1).

Несмотря на существенность различий между группами по большинству поддоменов, у пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением и катарактой без саркопенического ожирения наибольшее снижение жизнестойкости выявлено по субшкалам: безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений, устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам. Однако влияние вышеназванных составляющих на жизнестойкость пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением статистически значимо существеннее, чем у пациентов с катарактой без саркопенического ожирения.

В сопоставляемых офтальмологических группах пожилого возраста в меньшей степени влияние другой компоненты жизнестойкости — индивидуальное упорство и компетентность — с доминирующим воздействием, как и в прежних случаях, при катаракте и

Таблица 1

Особенности составляющих жизнеспособности у пожилых пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением по шкале Connor–Davidson Resilience Scale-25 ($M \pm m$, баллы)

Table 1

Features of the components of resilience in elderly patients with cataract and sarcopenic obesity on the Connor–Davidson Resilience Scale-25 ($M \pm m$, points)

Составляющие жизнеспособности / Components of resilience	Пациенты 60–74 лет с катарактой без саркопенического ожирения / Patients aged 60–74 with cataract without sarcopenic obesity	Пациенты 60–74 лет с катарактой и саркопеническим ожирением / Patients aged 60–74 with cataracts and sarcopenic obesity	p
Индивидуальное упорство и компетентность / Individual perseverance and competence	$20,5 \pm 1,4$	$17,6 \pm 1,4$	$<0,05$
Устойчивость к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам / Resistance to adverse influences and trust in personal instincts	$19,4 \pm 1,5$	$11,4 \pm 1,1$	$<0,01$
Безопасность в отношениях и позитивность принятых изменений / Relationship security and the positivity of accepted changes	$18,3 \pm 1,4$	$11,8 \pm 0,7$	$<0,001$
Уровень контроля / The level of control	$8,1 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,4$	$<0,001$
Духовная сфера / The spiritual realm	$6,1 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,6$	$>0,05$



Рис. 1. Уровень жизнестойкости пациентов 60–74 лет с катарактой без саркопенического ожирения (А) и катарактой с саркопеническим ожирением (Б) ($M\pm m$, баллы)

Fig. 1. The level of resilience of patients aged 60–74 years with cataract without sarcopenic obesity (A) and cataract with sarcopenic obesity (B) ($M\pm m$, points)

с саркопеническим ожирением, чем при катаракте без саркопенического ожирения. Практически одинаковое воздействие по величине среднего балла в обеих группах на жизнестойкость пациентов 60–74 лет свойственно уровню контроля и духовной сфере, причем последняя не имеет статистически значимых различий.

Оценка жизнестойкости пожилых пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением и катарактой без саркопенического ожирения, согласно интегральной величине шкалы Connor-Davidson Resilience Scale-25, свидетельствует о более существенном снижении уровня жизнестойкости среди пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением со статистически значимым различием между сопоставляемыми группами (рис. 1).

Полученный результат позволяет сделать заключение о том, что катаракта при саркопеническом ожирении в большей степени вызывает снижение жизнестойкости в пожилом возрасте, чем катаракта без саркопенического ожирения в том же возрасте. Это, на наш взгляд, обусловлено тем, что пациенты с катарактой и саркопеническим ожирением существенное переживают по поводу вероятной утраты зрения и меньшей предсказуемости результатов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение жизнестойкости среди пациентов пожилого возраста с саркопеническим ожирением и катарактой, установленное в настоящем исследовании, свидетельствует о том, что ассоциация саркопенического ожирения с катарактой более негативно влияет на жизнестойкость обследованных, что подтверждается среднеарифметическими вели-

чинами параметров жизнестойкости сравниваемых групп. Связь между сенсорными нарушениями и саркопенией у пожилых людей может быть объяснена несколькими психосоциальными факторами [9]. Например, у лиц с двойными сенсорными нарушениями психосоциальные последствия, такие как депрессивные симптомы, низкая самоэффективность, социальная изоляция и одиночество, более выражены по сравнению с лицами без сенсорных нарушений. Страх падения также часто регистрируется у лиц с нарушением зрения и / или нарушением слуха [9]. Все эти психосоциальные факторы были связаны, прямо или косвенно, с повышенным риском развития саркопении у пожилых людей [14]. Таким образом, удивительно, что было обнаружено только два исследования, оценивающих взаимосвязь между нарушением зрения, слуха и саркопенией, но при этом не было исследований, оценивающих ассоциации между нарушением зрения и саркопенией или связанные с ними механизмы действия.

Известно о влиянии другой возрастассоциированной патологии зрения — первичной глаукомы — на жизнедеятельность пациентов [19] и о влиянии первичной глаукомы, осложненной катарактой, на жизнестойкость пациентов [12]. При использовании авторами [19] аналогичной шкалы — Connor-Davidson Resilience Scale-25, как и в нашем исследовании, показано, что первичная глаукома снижает жизнестойкость пациентов до $61,75\pm9,35$ баллов, что приблизительно аналогично нашим результатам, полученным для пациентов с возрастассоциированной катарактой и саркопеническим ожирением, но значительно ниже, чем для пациентов только с катарактой без саркопенического ожирения. Наши результаты, как и данные Peng Q. и соавт,

Wang Y. и соавт. [12, 19], показывают связь нарушения зрения с жизнестойкостью пациентов, которая в настоящее время определена как способность людей справляться с травмирующими событиями, а именно способность поддерживать относительно стабильные, здоровые уровни психологического и физического функционирования, а также способность к генеративному опыту и положительным эмоциям [15]. В то время как некоторые авторы утверждают, что жизнестойкость нельзя измерить напрямую, а только вывести на основе изучения как факторов риска, так и позитивной адаптации после неблагоприятного жизненного события, другие предложили количественную оценку жизнестойкости с использованием специальных шкал [15].

Жизнестойкость является ключевой переменной, вызывающей все больший интерес среди клиницистов [21], и состоит из процесса переговоров, адаптации или управления стрессорами, широкого спектра личных способностей, которые позволяют восстанавливаться, несмотря на невзгоды [21]. В настоящее время большая часть доступных данных о жизнестойкости зависит от конкретных заболеваний, таких как психические расстройства, ВИЧ, опухолевые заболевания и кишечные заболевания [7], в то время как мало что известно о жизнестойкости, ориентированной на пациента, особенно в условиях стационара. Учитывая ее природу, жизнестойкость является многофакторной, и было показано, что на нее влияют несколько аспектов, как связанных с пациентом, так и с окружающей средой [21]. Примечательно, что ее можно повысить с помощью специальных вмешательств, таких как когнитивно-поведенческая терапия, и было обнаружено, что повышенная жизнестойкость является предиктором выздоровления и качества жизни у людей, живущих с хроническими заболеваниями [13]. В связи с этим требуются новые исследования по изучению жизнестойкости пациентов с возрастассоциированной катарактой и саркопеническим ожирением для разработки мероприятий по психологической поддержке пациентов.

ВЫВОДЫ

Возрастная катаракта, как и саркопеническое ожирение, сочетанное с катарактой, приводят к снижению жизнедеятельности обследованных пожилых пациентов. Результаты свидетельствуют о более выраженном влия-

нии саркопенического ожирения и катаракты, чем отдельно катаракты, что подтверждено интегральными величинами жизнестойкости, имеющими статистически значимые различия между группами. Значимые различия выявлены и в структуре доменов жизнестойкости пациентов. У пациентов с изолированной катарактой в наибольшей степени снижен уровень контроля, а среди пациентов с катарактой и саркопеническим ожирением — домен устойчивости к неблагоприятным влияниям и доверие личным инстинктам. В этой связи важным следует признать проведение среди пациентов с саркопеническим ожирением и катарактой психологической поддержки, повышающей жизнестойкость пациентов к неблагоприятным или стрессорным событиям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. Author declare that they have no competing interests.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н.М., Титов А.А., Корнеева С.И. и др. Метаболический синдром как актуальная про-

- блема здравоохранения (аналитический обзор). Здравоохранение Российской Федерации. 2023;67(2):136–141. DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141.
- Агарков Н.М., Коняев Д.А., Попова Е.В. и др. Распространенность заболеваний глаза у пожилых — глобальная проблема современности. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(1):62–68. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68.
 - Амиров А.Н., Астахов С.Ю., Беликова Е.И. и др. Клинические рекомендации. Старческая катаракта. М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2020.
 - Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В. и др. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(4):451–460. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10.
 - Османов Р.Э., Аксёнов В.В. Распространённость клинических гериатрических синдромов среди пациентов с катарактой. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(2):268–277. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-2-9.
 - Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
 - Echezarraga A., Calvete E., Gonzalez-Pinto A.M. et al. Resilience dimensions and mental health outcomes in bipolar disorder in a follow-up study. Stress Health. 2018;34(1):115–126. DOI: 10.1002/smj.2767.
 - Guthrie D.M., Davidson J.G., Williams N. et al. Combined impairments in vision, hearing and cognition are associated with greater levels of functional and communication difficulties than cognitive impairment alone: Analysis of interRAI data for home care and long-term care recipients in Ontario. PLoS One. 2018;13(2):e0192971. DOI: 10.1371/journal.pone.0192971.
 - Hajek A., Konig H.H. Dual sensory impairment and psychosocial factors. Findings based on a nationally representative sample. Arch Gerontol Geriatr. 2020;91:104234. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104234.
 - Ho K.C., Gupta P., Fenwick E.K. et al. Association between age-related sensory impairment with sarcopenia and its related components in older adults: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):811–823. DOI: 10.1002/jcsm.12930.
 - Hong T., Mitchell P., Burlutsky G. et al. Visual impairment and the incidence of falls and fractures among older people: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(11):7589–7593. DOI: 10.1167/iovs.14-14262.
 - Peng Q., Qu B., Sznajder K.K. et al. Exploring the Association Between Resilience and Quality of Life Among Glaucoma Patients: Sleep Disturbance as a Mediating Factor. Front Med (Lausanne). 2022;9:842864. DOI: 10.3389/fmed.2022.842864.
 - Ratajova K., Blatny J., Solcova I.P. et al. Social support and resilience in persons with severe haemophilia: An interpretative phenomenological analysis. Haemophilia. 2020;26(3):e74–e80. DOI: 10.1111/hae.13999.
 - Robins L.M., Hill K.D., Finch C.F. et al. The association between physical activity and social isolation in community-dwelling older adults. Aging Ment Health. 2018;22(2):175–182. DOI: 10.1080/13607863.2016.1242116.
 - Scali J., Gandubert C., Ritchie K. et al. Measuring resilience in adult women using the 10-items Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). Role of trauma exposure and anxiety disorders. PLoS One. 2012;7(6):e39879. DOI: 10.1371/journal.pone.0039879.
 - Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord. 2017;16:21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.
 - Song P., Wang H., Theodoratou E. et al. The national and subnational prevalence of cataract and cataract blindness in China: a systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2018;8(1):010804. DOI: 10.7189/jogh.08.010804.
 - Waite S.J., Maitland S., Thomas A. et al. Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2021;92:104268. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104268.
 - Wang Y., Zhao Y., Xie S. et al. Resilience Mediates the Relationship Between Social Support and Quality of Life in Patients With Primary Glaucoma. Front Psychiatry. 2019;10:22. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00022.
 - Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y. et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;14:1185221. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185221.
 - Windle G. What is resilience? A review and concept analysis. Rev Clin Gerontol. 2011;21:152–169. DOI: 10.1017/S0959259810000420.

REFERENCES

- Agarkov N.M., Titov A.A., Korneeva S.I. i dr. Metabolicheskij sindrom kak aktual'naya problema zdravoohraneniya (analiticheskij obzor). [Metabolic syndrome as an urgent health problem (analytical review)]. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2023;67(2):136–141 DOI: 10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141. (in Russian).
- Agarkov N.M., Konyaev D.A., Popova E.V. i dr. Rasprostranyonnost' zabolovanij glaza u pozhilyh —

- global'naya problema sovremennosti. [The prevalence of eye diseases in the elderly is a global problem of our time]. *Zdravookhranenie Rossijskoj Federacii.* 2021;65(1):62–68 (in Russian). DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68.
3. Amirov A.N., Astakhov S.Yu., Belikova E.I. i dr. *Klinicheskie rekomendacii. Starcheskaya katarakta. [Senile cataract].* Moskva: Obshcherossijskaya obshchestvennaya organizaciya «Associaciya vrachej-oftal'mologov»; 2020. (in Russian).
 4. Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V. i dr. *Allostatischeskaya nagruzka kak sposob ob'ektivizacii vozrastnoj zhiznesposobnosti pacientov s oftal'mopatologij. [Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathology].* Nauchnye rezul'taty biomedicinskikh issledovanij. 2021;7(4):451–460 (in Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10.
 5. Osmanov R.E., Aksenov V.V. *Rasprostranennost' klinicheskikh geriatriceskikh sindromov sredi pacientov s kataraktoj. [The prevalence of clinical geriatric syndromes among patients with cataracts].* Nauchnye rezul'taty biomedicinskikh issledovanij. 2023;9(2):268–277. (in Russian). DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-2-2-9
 6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.* *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
 7. Echezarraga A., Calvete E., Gonzalez-Pinto A.M. et al. *Resilience dimensions and mental health outcomes in bipolar disorder in a follow-up study.* *Stress Health.* 2018;34(1):115–126. DOI: 10.1002/smi.2767.
 8. Guthrie D.M., Davidson J.G., Williams N. et al. *Combined impairments in vision, hearing and cognition are associated with greater levels of functional and communication difficulties than cognitive impairment alone: Analysis of interRAI data for home care and long-term care recipients in Ontario.* *PLoS One.* 2018;13(2):e0192971. DOI: 10.1371/journal.pone.0192971.
 9. Hajek A., Konig H.H. *Dual sensory impairment and psychosocial factors. Findings based on a nationally representative sample.* *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;91:104234. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104234.
 10. Ho K.C., Gupta P., Fenwick E.K. et al. *Association between age-related sensory impairment with sarcopenia and its related components in older adults: a systematic review.* *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):811–823. DOI: 10.1002/jcsm.12930.
 11. Hong T., Mitchell P., Burlutsky G. et al. *Visual impairment and the incidence of falls and fractures among older people: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study.* *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7589–7593. DOI: 10.1167/iovs.14-14262.
 12. Peng Q., Qu B., Sznajder K.K. et al. *Exploring the Association Between Resilience and Quality of Life Among Glaucoma Patients: Sleep Disturbance as a Mediating Factor.* *Front Med (Lausanne).* 2022;9:842864. DOI: 10.3389/fmed.2022.842864.
 13. Ratajova K., Blatny J., Solcova I.P. et al. *Social support and resilience in persons with severe haemophilia: An interpretative phenomenological analysis.* *Haemophilia.* 2020;26(3):e74–e80. DOI: 10.1111/hae.13999.
 14. Robins L.M., Hill K.D., Finch C.F. et al. *The association between physical activity and social isolation in community-dwelling older adults.* *Aging Ment Health.* 2018;22(2):175–182. DOI: 10.1080/13607863.2016.1242116.
 15. Scali J., Gandubert C., Ritchie K. et al. *Measuring resilience in adult women using the 10-items Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). Role of trauma exposure and anxiety disorders.* *PLoS One.* 2012;7(6):e39879. DOI: 10.1371/journal.pone.0039879.
 16. Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al. *Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies.* *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.
 17. Song P., Wang H., Theodoratou E. et al. *The national and subnational prevalence of cataract and cataract blindness in China: a systematic review and meta-analysis.* *J Glob Health.* 2018;8(1):010804. DOI: 10.7189/jogh.08.010804.
 18. Waite S.J., Maitland S., Thomas A. et al. *Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review.* *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;92:104268. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104268.
 19. Wang Y., Zhao Y., Xie S. et al. *Resilience Mediates the Relationship Between Social Support and Quality of Life in Patients With Primary Glaucoma.* *Front Psychiatry.* 2019;10:22. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00022.
 20. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y. et al. *Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;14:1185221. DOI: 10.3389/fendo.2023.1185221.
 21. Windle G. *What is resilience? A review and concept analysis.* *Rev Clin Gerontol.* 2011;21:152–169. DOI: 10.1017/S0959259810000420.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.12.51.011
УДК 613.2+616-053.8+303.447.3

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ БИОЭЛЕМЕНТАМИ ОРГАНИЗМА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Игорь Игнатьевич Шантырь¹, Мария Владимировна Яковлева¹,
Мария Александровна Власенко¹, Наталья Васильевна Макарова¹,
Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Кыамала Низамитдиновна Наджрафова³

¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. 197345, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

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

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

Контактная информация: Мария Владимировна Яковлева — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела биоиндикации. E-mail: iakorobok@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9709-8299>
SPIN: 3229-4912

Для цитирования: Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А., Макарова Н.В., Фоминых Ю.А., Наджрафова К.Н. Обеспеченность эссенциальными биоэлементами организма взрослого населения г. Санкт-Петербурга // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 105–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.12.51.011>

Поступила: 07.05.2024

Одобрена: 22.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Питание вносит наибольший вклад в обеспечение здоровья и работоспособности человека от суммы всех факторов, влияющих на образ жизни. **Цель исследования** — оценить обеспеченность эссенциальными химическими элементами организма взрослых жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста. **Материалы и методы.** Объектами исследования стали 5857 жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста, у которых в течение 10 лет на базе лаборатории элементного анализа отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России определяли в пробах волос концентрацию жизненно необходимых химических элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Для анализа выделены следующие возрастно-половые группы: мужчины и женщины 18–29 лет, 30–44 года, 45–64 года, 65 лет и старше. **Результаты и выводы.** Полученные данные свидетельствуют о выраженном дефиците эссенциальных биоэлементов в организме жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста. По таким элементам, как кобальт и йод, он выявлен у более 50% обследованных. Распространенность дефицита в мужской популяции всех элементов, за исключением селена, выше, чем у женщин. С увеличением возраста среди обследованных мужчин постепенно нарастает доля лиц с дефицитом эссенциальных элементов. У обследованных женщин такая закономерность наблюдается только в отношении селена и цинка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питание, распространенность дисэлементозов, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, элементный анализ

PROVISION OF ESSENTIAL ELEMENTS OF THE ADULT POPULATION OF RESIDENTS OF ST. PETERSBURG

© Igor I. Shantyr¹, Maria V. Yakovleva¹, Maria A. Vlasenko¹, Natalia V. Makarova¹,
Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Kyamalya N. Nadzhafova³

¹ Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov. 4/2 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 197345 Russian Federation

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

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

Contact information: Maria V. Yakovleva — Candidate of Biological Sciences, Researcher of scientific and research Department of Bioindications. E-mail: iakorobok@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9709-8299> SPIN: 3229-4912

For citation: Shantyr II, Yakovleva MV, Vlasenko MA, Makarova NV, Fominykh YuA, Nadzhafova KN. Provision of essential elements of the adult population of residents of St. Petersburg. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):105–115. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.12.51.011>

Received: 07.05.2024

Revised: 22.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** Nutrition makes the greatest contribution to ensuring human health and performance from the sum of all factors affecting lifestyle. **The aim of the study** is to assess the availability of essential chemical elements in the body of adult residents of St. Petersburg of different genders and ages. **Materials and methods.** The objects of the study were 5857 residents of St. Petersburg of different genders and ages, in whom, for 10 years, the concentration of vital chemical elements in hair samples was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) on the basis of the laboratory of elemental analysis of the research department of bioindications, of the Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of Russia. The following age and sex groups were identified for analysis: men and women 18–29 years old, 30–44 years old, 45–64 years old, 65 years and older. **Results and conclusions.** The data obtained indicate a pronounced deficiency of essential bioelements in the body of residents of St. Petersburg of different genders and ages. For elements such as cobalt and iodine, it was detected in 50% or more of the surveyed. The prevalence of deficiency in the male population of all elements, with the exception of selenium, is higher than in women. With increasing age, the proportion of men with a deficiency of essential elements is gradually increasing among the surveyed men. In the examined women, this pattern is observed only with respect to selenium and zinc.

KEYWORDS: nutrition, prevalence of dyselementosis, inductively coupled plasma mass spectrometry, elemental analysis

ВВЕДЕНИЕ

По результатам многолетнего опыта работы в области профилактической медицины можно с удовлетворением отметить, что за последние годы принципиально изменилось сознание многих людей в отношении ответственности за собственное здоровье. Многие поняли, что важнее своевременно предупредить заболевание, чем его лечить, и что без личного активного участия в поддержании и укреплении собственного здоровья эффекта ждать не приходится.

По мнению многих специалистов, состояние здоровья человека до 85% зависит от характера его питания. Среди пищевых факторов, имеющих особое значение для поддержания здоровья, качества и продолжительности жизни человека, важнейшая роль принадлежит микронутриентам [14, 18].

Обеспечение адекватного питания — достаточно сложная задача, если учесть, что дефицит эссенциальных микронутриентов,

относящихся к незаменимым факторам питания, согласно данным сотрудников Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Института питания РАМН, выявляется у всех категорий россиян [17, 21].

В последние годы важность исследования биоэлементного статуса человека существенно возрастает, что связано с рядом причин. Во-первых, все больше накапливается научных данных о заинтересованности биоэлементного обмена при различных соматических патологиях. Во-вторых, качество питания современного человека претерпевает существенные изменения не в лучшую сторону и далеко от нормального. В-третьих, появились современные методы аналитической химии (атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой), которые существенным образом расширили как спектр исследуемых элементов, так и точность их количественного определения.

Организм человека включает практически все химические элементы, содержание которых крайне мало, однако оказываемые ими биологические эффекты трудно переоценить. На фоне большого количества классификаций биоэлементов на практике наиболее часто используются две: количественная (макро-, микро- и ультрамикроэлементы) и в зависимости от биологической роли (эссенциальные и токсичные).

В организме химические элементы находятся преимущественно в виде координационных соединений, избыточное образование или недостаток которых может приводить к нарушению так называемого металло-лигандного гомеостаза с последующим проявлением в виде патологических изменений. Для обозначения всех патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов, введено понятие «микроэлементоз» [1]. Они довольно широко распространены во всем мире.

В целом изменение баланса биоэлементов приводит к нарушению системы гомеостаза и вызывает различные патологические процессы в организме как динамического, так и стойкого характера.

В монографиях подробно представлены данные о биологической роли отдельных биоэлементов [9, 13, 16]. В обобщенном виде можно констатировать, что биоэлементы непосредственно входят в состав или активизируют действие ферментов, гормонов, витаминов и, таким образом, участвуют во всех видах обмена веществ. Дефицит жизненно необходимых элементов способствует росту частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, костно-мышечной и других систем организма [5, 6, 8]. Из изложенного следует, что выявление и оценка отклонений в обмене макро- и микроэлементов, их последующая коррекция, позволяют активно проводить профилактические мероприятия по сохранению здоровья населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить обеспеченность жизненно необходимыми химическими элементами организма взрослых жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали 5857 (1960 мужчин и 3897 женщин) взрослых жителей

г. Санкт-Петербурга различного возраста, у которых на протяжении 10 лет на базе лаборатории элементного анализа отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России определяли в пробе волос концентрацию эссенциальных химических элементов.

Согласно рекомендациям [12], исходя из физиологических характеристик организма (изменения скорости роста, физической активности, состава тела, характера питания) были выделены следующие возрастно-половые группы: 18–29 лет (мужчин — 427, женщин — 808), 30–44 года (мужчин — 790, женщин — 1564), 45–64 года (мужчин — 586, женщин — 1265), 65–74 года (мужчин — 157, женщин — 260).

В качестве материала для исследования обеспеченности организма незаменимыми химическими элементами служили пробы волос, которые, согласно исследованиям авторов [10, 15], не реагируют на кратковременные изменения в питании и способны отражать картину обеспеченности химическими элементами организма на протяжении нескольких месяцев. В отличие от внутренних (жидких) биосред организма содержание элементов в волосах менее подвержено жесткому гомеостатическому контролю, что предопределяет преимущества использования элементного анализа волос в гигиенических исследованиях, в диагностике донозологических состояний и раннем выявлении патологических изменений в организме [15]. Образцы волос получали путем состригания с 3–5 участков затылочной части головы в количестве не менее 0,1 г. Для элементного анализа волос использовали проксимальные части прядей длиной до 3 см.

Все образцы волос подвергались пробоподготовке в соответствии с методическими указаниями, утвержденными главным государственным санитарным врачом Российской Федерации [11]. В частности, полученные образцы волос обрабатывали ацетоном для обезжикивания и удаления посторонних включений в течение 10–15 минут и трижды промывали дистиллированной водой. Затем образцы высушивали в сушильном шкафу при температуре 60 °С до воздушно-сухого состояния. На аналитических весах брали навеску высушенных и измельченных волос массой 0,1 г. Полученную навеску волос помещали в пластиковую градуированную пробирку и добавляли 1 мл азотной кислоты. Образец выдерживали в пробирке на водяной бане в

течение 1 часа. Затем пробирку охлаждали до комнатной температуры, и объем раствора доводили бидистиллированной водой до 10 мл.

Наиболее чувствительным методом, позволяющим определять содержание элементов в пробе в диапазоне концентраций 10^{-6} – 10^2 мг/л, является масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой [19].

Анализ образцов проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на приборе Agilent7900 ICP-MS (США), который позволял исследовать концентрацию следующих элементов: кальций (Ca), кобальт (Co), хром (Cr), медь (Cu), железо (Fe), йод (I), калий (K), магний (Mg), марганец (Mn), молибден (Mo), никель (Ni), фосфор (P), селен (Se), цинк (Zn), кремний (Si), германий (Ge).

В качестве критерииов оценки обеспеченности организма жизненно необходимыми химическими элементами использовали международные нормы и референтные интервалы для взрослого населения, полученные в научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ» и статистических программ Excel 2000 и STATISTICA 10.0. Дан-

ные в тексте и таблицах представлены в виде медианы (Me) [q25; q75]. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены результаты исследования концентрации эссенциальных химических элементов в пробах волос обследованного взрослого населения г. Санкт-Петербурга. В таблице приведены значения только тех биоэлементов, которых наиболее часто недостает в организме населения.

Из представленных обобщенных данных следует, что по ряду элементов выявлены статистически значимые гендерные различия. В частности, в пробах мужчин выше медианные значения концентрации калия и селена, а у женщин — железа, кальция, кобальта, магния и меди. Это без учета возраста обследованных.

Одновременно обращает на себя внимание тот факт, что медианные значения концентрации таких элементов, как йод и кобальт независимо от пола обследованных располагаются ниже референтного интервала, а концентрация селена — в районе нижнего предела.

Содержание эссенциальных химических элементов в пробе волос обследованных взрослых жителей различного пола г. Санкт-Петербурга, мкг/г

Таблица 1

The content of essential elements in the hair sample of the examined adult residents of different sexes of St. Petersburg, $\mu\text{g/g}$

Table 1

Элемент / Element	Референтный интервал / Reference interval	Mужчины / Men n=1960	Женщины / Women n=3897	p
		Me [q25; q75]	Me [q25; q75]	
Железо / Fe	10,0–50,0	27,6 [16,1; 42,2]	33,1 [20,0; 46,6]*	0,000
Йод / I	0,1–4,2	0,1 [0,05; 0,20]	0,1 [0,06; 0,24]	0,500
Калий / K	30,0–460,0	118,8 [61,0; 291,4]	81,8 [50,4; 166,2]*	0,020
Кальций / Ca	300,0–1700,0	416,4 [304,4; 649,1]	1194,9 [516,8; 2251,2]*	0,000
Кобальт / Co	0,05–0,50	0,022 [0,014; 0,050]	0,035 [0,020; 0,060]*	0,040
Магний / Mg	25,0–140,0	38,7 [25,3; 67,4]	120,9 [53,7; 220,6]*	0,000
Медь / Cu	5,7–15,0	9,5 [7,2; 12,8]	10,8 [7,9; 14,2]*	0,030
Селен / Se	0,5–2,2	0,54 [0,31; 0,76]	0,51 [0,26; 0,71]*	0,030
Хром / Cr	0,15–2,00	0,56 [0,30; 1,10]	0,53 [0,28; 1,10]	0,700
Цинк / Zn	75,0–230,0	97,8 [75,2; 146,6]	99,2 [75,7; 153,5]	0,600

* Здесь и далее $p < 0,05$.

* Here and further $p < 0,05$.

Таблица 2

Доля обследованных мужчин и женщин г. Санкт-Петербурга с дефицитом отдельных эссенциальных элементов в пробе волос, %

Table 2

Proportion of those examined men and women of St. Petersburg with deficiency of individual essential elements in the hair samples, %

Пол / Gender	Эссенциальные элементы / Essential elements									
	Fe	I	K	Ca	Co	Mg	Cu	Se	Cr	Zn
Мужчины / Men	2,9	49,2	5,1	21,7	70,3	20,8	7,6	38,7	2,7	23,5
Женщины / Women	1,7	46,6	4,9	6,2	53,6	5,5	3,8	46,4	2,1	22,1

Таблица 3

Концентрация эссенциальных химических элементов в пробе волос обследованных мужчин и женщин различного возраста г. Санкт-Петербурга, Me, мкг/г

Table 3

The content of essential elements in the hair sample in men and women of different ages in St. Petersburg, Me, µg/g

Элемент / Element	18–29 лет		30–44 года		45–64 года		65–74 года	
	Мужчины / Men, n=427	Женщины / Women, n=808	Мужчины / Men, n=790	Женщины / Women, n=1654	Мужчины / Men, n=586	Женщины / Women, n=1265	Мужчины / Men, n=157	Женщины / Women, n=260
Fe	28,1*	32,8	28,0*	33,7	26,9*	33,9	26,2	28,9
I	0,1	0,1	0,1	0,1	0,09	0,1	0,07*	0,1
K	97,2*	69,2	118,0*	75,3	136,5*	93,6	125,5*	111,9
Ca	442,6*	690,0	414,4*	1059	416,4*	1976,3	342,7*	808,9
Co	0,02	0,03	0,02 *	0,04	0,02*	0,05	0,02	0,03
Mg	38,4*	72,2	40,2*	114,4	38,6*	183,0	33,6*	95,1
Cu	9,3	10,5	10,0	10,9	9,5*	11,0	8,6*	10,6
Se	0,55	0,52	0,56	0,51	0,51	0,42	0,50	0,50
Cr	0,56	0,56	0,54	0,53	0,61	0,50	0,63*	0,50
Zn	111,9	103,7	106,7	103,4	87,9*	96,7	78,2*	94,0

* Здесь и далее p <0,05 между мужчинами и женщинами в данной возрастной группе.

* Here and further p <0.05 between men and women in this age group.

Анализ распространенности дефицита данных биоэлементов подтверждает выявленный факт (табл. 2).

Как следует из данных таблицы 2, наибольший дефицит кобальта выявлен у 70,3% обследованных мужчин и 53,6% женщин, менее выражен дефицит йода (49,2 и 46,6% соответственно) и селена (38,7 и 46,4%).

В результате анализа возрастных и половых особенностей в обеспечении эссенциальными биоэлементами выявлены существенные различия (табл. 3).

Выявлены значительные статистически значимые гендерные различия концентрации отдельных биоэлементов в каждой анализируемой возрастной группе. В частности:

- концентрация железа в пробах мужчин ниже, чем у женщин во всех возрастных группах, кроме группы 65–74 года;
- концентрация калия в пробах мужчин достоверно выше во всех возрастных группах;
- концентрация кальция и магния в пробах женщин существенно больше во всех анализируемых возрастных группах;
- концентрация меди и цинка в возрастных группах старше 45 лет в пробах мужчин статистически достоверно ниже по сравнению с пробами женщин.

Как следует из представленных данных таблицы 3, медианные значения концентрации большинства представленных элементов

не имеют выраженной возрастной динамики. Исключения составляют концентрация кальция и цинка у мужчин, показатели которых с возрастом неуклонно снижаются. У женщин менее выраженная возрастная отрицательная динамика медианных значений. Это касается, прежде всего, концентрации цинка, селена и хрома.

Описанные особенности гендерной и возрастной динамики медианных значений концентрации отдельных биоэлементов не могли не проявиться и в результатах анализа распространенности их дефицита в возрастном аспекте (рис. 1).

Среди обследованных мужчин с увеличением возраста нарастает частота выявления

дефицита микроэлементов с выраженным максимумом в возрастной группе 65–74 года.

У обследованных женщин такой выраженной возрастной динамики распространенности дефицита отдельных биоэлементов не наблюдается. Можно отметить постепенное повышение с возрастом доли лиц с дефицитом селена и цинка. Обратная тенденция выявлена относительно распространенности дефицита кобальта, кальция и магния, только в возрастной группе 65–74 года этот показатель максимальный (рис. 1).

Представленные результаты определения концентрации эссенциальных биоэлементов в пробах волос взрослого населения мегаполиса позволяют констатировать распростра-

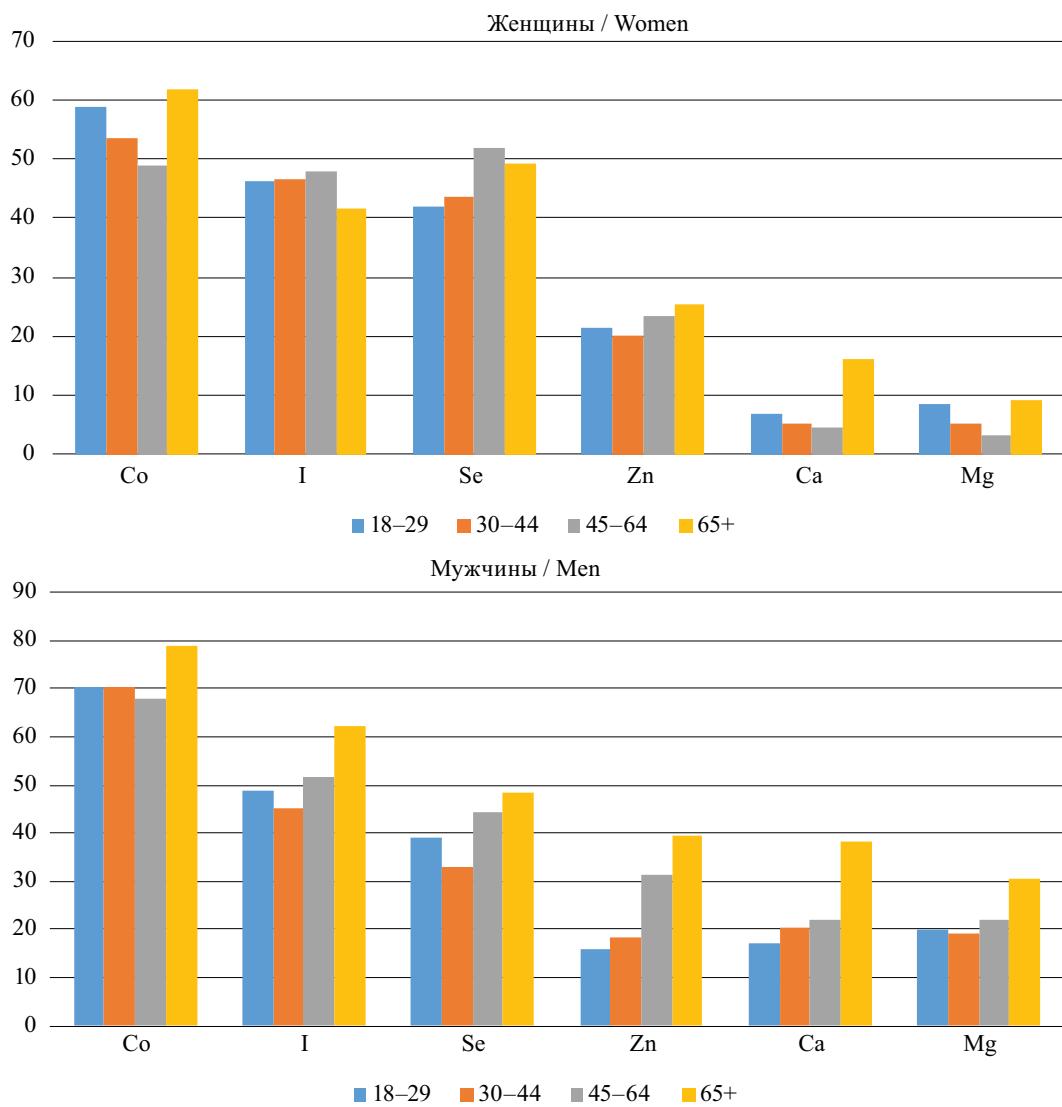


Рис. 1. Доля обследованных мужчин и женщин г. Санкт-Петербурга с дефицитом отдельных элементов в пробах волос в зависимости от возраста, %

Fig. 1. Proportion of those examined men and women of St. Petersburg with deficiency of individual essential elements in the hair sample depending on age, %

ненность гипоэлементозов, под которыми понимают состояния выраженного снижения содержания жизненно необходимых химических элементов в организме, вызывающего появление ряда неспецифических клинических симптомов. Разнообразие клинических проявлений дисэлементозов объясняется активным участием ионов данных металлов в образовании биолигандов в хелатной форме, которые являются основой широкого спектра метаболитов, обеспечивающих гомеостаз организма [4, 5, 20].

Многие исследователи детализируют биологические точки приложения отдельных металл-лигандов и клинические проявления дефицита отдельных биоэлементов, которые носят вероятностный характер и могут быть устранены путем включения в рацион питания продуктов с их большим содержанием [2, 7, 9, 13, 22, 23]. В обобщенном виде авторы перечисляют следующие свойства биоэлементов и, в случае их дефицита, возможные биологические проявления.

Кобальт, входящий в активный центр кобаламинов, главный из которых — витамин B_{12} , участвует в ферментативных процессах и образовании гормонов щитовидной железы, повышает усвоение железа и синтез гемоглобина, стимулирует эритропоэз, влияет на синтез белков, является составной частью молекулы витамина B_{12} . При его дефиците наблюдаются слабость, утомляемость, атрофия мышечных тканей, снижение памяти, вегетососудистая дистония, анемия, аритмии, медленное выздоровление, нарушение менструального цикла.

Йод концентрируется в щитовидной железе, где вступает в ковалентную связь аминокислотой тирозином и образует гормоны щитовидной железы, которые взаимодействуют с поверхностными рецепторами всех клеток организма человека. Отсюда такая широкая палитра влияния йода на обмен веществ: стимулирует тканевое дыхание и синтез белка, регулирует скорость биохимических реакций, обмена энергии, определяет температуру тела, участвует в регуляции белкового, жирового, водно-электролитного и витаминного обменов. При дефиците йода наблюдается увеличение выделения и выведения гормонов щитовидной железы, формирование зоба, гипотиреоз, сонливость, отеки лица и туловища, брадикардия, запоры.

Селен стимулирует обмен веществ, входит в состав основных антиоксидантных соединений, интенсивно защищает организм от вредных соединений, участвует в нормальном

иммунном ответе. При дефиците селена возможны дерматит, экзема, выпадение волос, дистрофия ногтей, снижение иммунитета, опухоли, миокардиодистрофия, нарушение функции печени, мужское бесплодие, катаракта, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие заболевания сердечно-сосудистой системы.

Цинк участвует в синтезе белка, дифференцировке клеток, формировании Т-клеточного иммунного ответа и определяет эффективность противоопухолевого ответа, способствует регенерации кожи, синтезу половых гормонов, всасыванию витамина Е, стабилизации клеточных мембран. При недостаточной концентрации цинка отмечаются слабость, утомляемость, раздражительность, депрессивные состояния, снижение зрения, диарея, снижение веса, расслоение ногтей, тусклые волосы и их выпадение, снижение инсулина, импотенция, частые простуды вследствие сниженного иммунитета, анемия, лимфоцитопения, ускоренное старение, ослабление функции предстательной и поджелудочной желез, снижение либидо.

Кальций участвует в регуляции внутриклеточных процессов, определяет проницаемость мембран, характер нервной проводимости и мышечных сокращений, вносит вклад в стабилизацию сердечной деятельности, играет важную роль в процессах свертывания крови. Основная роль кальция — организация целостной скелетной системы. При его дефиците организм эвакуирует его из костей, что постепенно будет приводить к снижению минеральной плотности костной ткани (остеопении) и повышению риска переломов. Кроме того, при дефиците кальция могут наблюдаться утомляемость, судороги в мышцах, мочекаменная болезнь, нарушения иммунитета, кровоточивость.

Магний — важнейший внутриклеточный элемент, который включен не менее чем в 300 ферментов и участвует в синтезе белка и нуклеиновых кислот, обмене белков, жиров и углеводов, утилизации энергии, уменьшает возбудимость нейронов и замедляет нейромышечную передачу. Для его дефицита характерны общая слабость, утомляемость, потеря аппетита, раздражительность, запоры, тошнота, стенокардия, гипертоническая болезнь, истощение надпочечников, судороги мышц, начальные стадии сахарного диабета, признаки мочекаменной и желчнокаменной болезни, нарушения сердечного ритма.

Медь входит в состав многих витаминов, гормонов, ферментов, участвует в обмене

веществ и тканевом дыхании, формировании костей, сухожилий, образовании коллагена, тормозит распад гликогена в печени, способствует усвоению железа. Она входит в состав активных центров множества ферментов — цитохромоксидазы, галактозидазы, супероксиддисмутазы, ксантинооксидазы и др. При дефиците меди можно наблюдать торможение всасывания железа, угнетение кроветворения и образования гемоглобина, гипохромную анемию, ишемическую болезнь сердца, остеопороз, нарушение пигментации волос, увеличение щитовидной железы, задержку полового развития, бесплодие, нарушение менструальной функции и липидного обмена, угнетение иммунитета, гиперхолестеринемию и кардиопатию.

Калий как основной внутриклеточный катион формирует трансмембранный потенциал и гомеостаз, участвует в передаче импульса нервной и мышечной ткани, регулирует деятельность сердца, выделительную функцию почек, обмен белков и углеводов. При его дефиците возможны утомляемость, депрессия, снижение адаптационных резервов, функциональные нарушения в миокарде, изменение ритма сердечных сокращений, сердечная недостаточность, отклонения артериального давления, сухость кожи, ломкость волос, атония кишечника, эрозивный гастрит, учащенное мочеиспускание, невынашивание беременности.

Железо играет очень важную роль в организме человека, так как от него зависит транспорт (гемоглобин), хранение (миоглобин), и использование (цитохромы, цитохромоксидаза, негемовые железосодержащие белки) кислорода для дыхания. Оно также является абсолютно необходимым компонентом активных центров многих ферментов (аконитаза, пролингидроксилаза), включая фермент антиоксидантной защиты — каталазу. Следовательно, данный элемент важен в процессах энергообеспечения, иммунитета, метаболизма холестерина. Основные проявления дефицита железа — слабость, утомляемость, железодефицитная анемия, снижение внимания и памяти, учащенное сердцебиение, растрескивание в уголках рта, ломкость и деформация ногтей, угнетение иммунитета, частые простудные заболевания. Дефицит железа может быть и без анемии.

Хром участвует в регуляции синтеза жиров и обмена углеводов, обеспечивает поддержание уровня глюкозы в крови, регулирует работу сердца и кровеносных сосудов. Возможные

проявления дефицита хрома — утомляемость, беспокойство, невралгии, головные боли, дрожь в конечностях, повышенный холестерин, изменение массы тела, снижение толерантности к глюкозе, риск развития сахарного диабета, нарушение репродуктивной функции у мужчин, снижение стрессоустойчивости.

Как следует из представленных данных, практически нет специфических проявлений дефицита отдельных химических элементов, что подтверждает их участие в разнообразных метаболических процессах. Кроме того, точная диагностика обеспеченности организма биоэлементами возможна только с помощью лабораторных исследований.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование концентрации эссенциальных химических элементов в пробах волос взрослых жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста позволило установить следующее.

1. Дефицит жизненно необходимых химических элементов широко распространен среди жителей нашего мегаполиса. По таким элементам, как кобальт и йод, он выявлен у более 50% обследованных.
2. Распространенность дефицита в мужской популяции всех элементов, за исключением селена, выше, чем у женщин.
3. Выявлена распространенность дефицита следующих биоэлементов у более чем 20% обследованных независимо от возраста:

- среди мужчин — кобальта (70,3%), йода (49,2%), селена (38,7%), цинка (23,5%), кальция (21,7%), магния (20,8%);
- среди женщин — кобальта (53,6%), йода (46,6%), селена (46,4%), цинка (22,2%).

4. С увеличением возраста среди обследованных мужчин постепенно нарастает доля лиц с дефицитом эссенциальных элементов. У обследованных женщин такая закономерность наблюдается только в отношении селена и цинка. В этой гендерной группе дефицит кобальта, кальция и магния с возрастом постепенно снижается, но резко возрастает и достигает максимума в возрастной группе 65 лет и старше, что можно, вероятно, объяснить физиологическими особенностями женского организма.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДИСЭЛЕМЕНТОЗОВ

Микроэлементная коррекция в современной практической медицине приобретает все большее сторонников, убежденных в жизнен-

ной необходимости восполнения дефицита эссенциальных микроэлементов для успешного излечения пациентов с различной патологией [3]. Для успешной коррекции таких состояний следует оптимизировать рацион питания, при необходимости добавлять к терапии препараты, содержащие недостающие организму элементы.

Для лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода, в настоящее время имеется большой арсенал средств, которые, наряду с гормонами щитовидной железы, назначаются только эндокринологами. Применение комплексных препаратов, в которые входят другие микроэлементы (селен, медь, кобальт), витамины, достаточное потребление полноценных белков повышают утилизацию йода щитовидной железой.

Магний содержится во многих доступных продуктах питания, которые рекомендуется употреблять для профилактики его дефицита. К ним относятся арбузы, абрикосы, ревень, бананы, сухофрукты, различные орехи, шоколад, листовая зелень, капуста брокколи, геркулес, гречка, пшено, перловая крупа, зерновой и отрубной хлеб, морская рыба, мясо, разнообразные растительные масла и др.

К продуктам так называемой калиевой диеты относятся картофель, гречка, сухофрукты, абрикосы, изюм, тыква, кабачки, арбуз, томаты, черника, вишня, слива, грибы, морковь, кукуруза, листовая зелень, топинамбур, хрень, чай, бурый рис, молоко и молочные продукты, зародыши злаков и др.

Медью богаты груша, земляника лесная, крыжовник, смородина, цитрусовые, яблоки, бобовые, грибы, капуста, морковь, перец болгарский, ревень, репа, свекла, молочные продукты, морепродукты (крылья, мидии, рыба, капуста), пивные дрожжи, мясо, различные орехи, семя тыквы, подсолнечника, крапива и др.

Достаточное количество цинка содержится в красном мясе, субпродуктах, морепродуктах, молоке, пивных дрожжах, твороге, сыре, сухих сливках, чернике, неочищенном или буром рисе, зерновом хлебе и др.

При кальцийдефицитных состояниях необходимо потребление свежего молока, кисломолочных продуктов, творога, сыра, бобовых (соя, фасоль и др.), сухофруктов, свежих фруктов, соков без консервантов и сахара, листовой зелени, отрубного хлеба, мяса, рыбы и др.

Что касается селена, он содержится в кокосе, фисташках, орехах кешью, белых грибах, в бобовых, мясе, говяжьем сердце, печени, пивных дрожжах, морепродуктах, оливках, маслинах, шоколаде.

Для восполнения дефицита кобальта рекомендуется черемуха, шиповник, говяжья печень, бобовые, речная рыба, «серые» каши (гречневая, овсяная, перловая, пшеничная), яйца, свекла, черная смородина, малина, болгарский перец и др.

Большое содержание магния в кокосах, крыжовнике, малине, чернике, ревене, пивных дрожжах, шоколаде, топинамбуре, различных орехах, семенах тыквы и подсолнечника, проросших пшеничных зернах.

Дефицит хрома можно корректировать введением в рацион питания печени, сыра, бобовых, пивных дрожжей, яиц, морепродуктов (рыба, креветки, крабы), зернового и отрубного хлеба, каш из цельного зерна, листовой зелени [3].

Разнообразие рациона во многом определяет обеспеченность организма биоэлементами, поэтому осознанный подход к питанию является важнейшим условием сохранения здоровья человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина; 1991.
2. Баранова А., Кардакова М. Что мы знаем (и не знаем) о еде. Научные факты, которые перевернули ваши представления о питании. М.: Манн, Иванов и Фербер; 2023.
3. Бахтина Г.Г., Ленько О.А., Суханова С.Е Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007;4:82–89.
4. Барашков Г.К. Теоретические и клинические аспекты дисбаланса микроэлементов. Биомедицинская химия. 2004;50(1):115–116.
5. Боев В.М. Микроэлементы и доказательная медицина. М.: Медицина; 2005.
6. Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Бульбан А.П. Основы биоэлементологии. Учебное пособие. Магадан: СВГУ; 2007.
7. Калетина Н.И., Калетин Г.И. Микроэлементы — биологические регуляторы. М.: Наука в России. изд. РАН. 2007;1:12–19.
8. Колесниченко Л.С. Микро- и ультрамикроэлементы: Mn, F, I, Se, Cr, Mo, Co (лекция 5). Сибирский мед. журнал. 2005;4:94–99.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
10. Лисицкая Л.Г. Методологические вопросы анализа микроэлементов в биосредах. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005;1:168–173.
11. Методические рекомендации. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. 2006.
12. Методические рекомендации «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». 2021.
13. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука; 2008.
14. Родионов Г.Г., Шантыры И.И., Светкина Е.В., Колобова Е.А., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами организма взрослого населения жителей г. Санкт-Петербурга. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(2):128–139. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.17.90.014>.
15. Скальная М.А. Гигиеническая оценка влияния минеральных компонентов рациона питания и среды обитания на здоровье населения мегаполиса. Автограф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2005.
16. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век-Мир; 2004.
17. Спиричев В.Б. Медико-биологические аспекты обогащения пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Федеральные и региональные аспекты политики здорового питания. Новосибирск; 2002.
18. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос; 2002.
19. Elliott S., Knowles M., Kalinitchenko I. A new direction in ICP-MS. J. Spectroscopy. 2004;19(1):30–38.
20. Beckett G., Arthur J. Selenium and endocrine system. J. Endocrinol. 2005;184(3):455–465.
21. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO; 2005.
22. Hasegawa S., Koshikawa M., Takahashi I. et al. Alterations in manganese, copper, and zinc contents, and intracellular status of the metal — containing superoxide dismutase in human mesothelioma cells. J. Trace Elem. Med. and Biol. 2008;22(3):248–255.
23. Moncayo R., Kroiss A., Oberwinkler M. et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. BMC Endocrine Disorders. 2008;8(2):1–12.

REFERENCES

1. Avsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochikova L.S. Mikroelementozы cheloveka: etiologiya, klassifikaciya, organopatologiya. [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow: Medicina; 1991. (in Russian).
2. Baranova A., Kardakova M. Chto my znaem (i ne znaem) o ede. Nauchnye fakty, kotorye perevernut vashi predstavleniya o pitanii. [What we know (and don't know) about food. Scientific facts that will turn your ideas about nutrition upside down]. Moscow: Mann, Ivanov i Ferber Publ.; 2023. (in Russian).
3. Bahtina G.G., Len'ko O.A., Suhanova S.E Mikroelementozы cheloveka i puti korrektsii ih deficit. [Human trace elements and ways to correct their deficiency]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. 2007;4:82–89. (in Russian).
4. Barashkov G.K. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty disbalansa mikroelementov. [Theoretical and clinical aspects of the imbalance of trace elements]. Biomedicinskaya himiya. 2004;50(1):115–116. (in Russian).

5. Boev V.M. Mikroelementy i dokazatel'naya medicina. [Microelements and evidence-based medicine]. Moscow: Medicina; 2005. (in Russian).
6. Gorbachev A.L., Lugovaya E.A., Bul'ban A.P. Osnovy bioelementologii. Uchebnoe posobie. [Microelements and evidence-based medicine]. Magadan: SVGU Publ.; 2007. (in Russian).
7. Kaletina N.I., Kaletin G.I. Mikroelementy — biologicheskie regulatory. [Microelements — biological regulators]. Moscow: Nauka v Rossii. izd. RAN. 2007;1:12–19. (in Russian).
8. Kolesnichenko L.S. Mikro- i ul'tramikroelementy: Mn, F, I, se, Cr, Mo, Co (lekcija 5). [Micro- and ultramicroelements: Mn, F, I, se, Cr, Mo, Co (lecture 5)]. Sibirskij med. zhurnal. 2005;4:94–99. (in Russian).
9. Kudrin A.V., Gromova O.A. Mikroelementy v immunologii i onkologii. [Trace elements in immunology and oncology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian).
10. Lisickaya L.G. Metodologicheskie voprosy analiza mikroelementov v biosredah. [Methodological issues of the analysis of trace elements in biological media]. Byulleten' VSNC SO RAMN. 2005;1:168–173. (in Russian).
11. Metodicheskie rekomendacii. Metodika opredeleniya mikroelementov v diagnostiruemyh biosubstratah metodom mass-spektrometrii s induktivno-svyazannoj plazmoj. [The method of determination of trace elements in the diagnosed biosubstrates by inductively coupled plasma mass spectrometry]. 2006. (in Russian).
12. Metodicheskie rekomendacii “Normy fiziologicheskikh potrebnostej v energii i pishchevyh veshchestvah dlya razlichnyh grupp naseleniya Rossiskoj Federacii”. [Methodological recommendations “Norms of physiological energy and nutritional requirements for various population groups of the Russian Federation”]. 2021. (in Russian).
13. Oberlis D., Harland B., Skal'nyj A. Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnyh. [The biological role of macro- and microelements in humans and animals]. Saint Petersburg: Nauka; 2008. (in Russian).
14. Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Svetkina E.V., Kolobova E.A., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Obezpechennost' zhivotnyh veshchestvami vitaminami organizma v zvroslogom naseleniya zhitelej g. Sankt-Peterburga. [Provision of fat-soluble vitamins in the body of the adult population of residents of St. Petersburg]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2024;6(2):128–139. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.17.90.014>. (in Russian).
15. Skal'naya M.A. Gigienicheskaya ocenka vliyaniya mineral'nyh komponentov raciona pitaniya i sredy obitaniya na zdrorov'e naseleniya megapolis. [Hygienic assessment of the influence of mineral components of the diet and habitat on the health of the population of a megalopolis]. Avtoref. dis. ... dokt. med. Nauk. Moscow; 2005. (in Russian).
16. Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v medicine. [Bioelements in medicine]. Moscow: Oniks 21 vek-Mir Publ.; 2004. (in Russian).
17. Spirichev V.B. Mediko-biologicheskie aspekty oboogashcheniya pishchevyh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami. Federal'nye i regional'nye aspekty politiki zdrorovogo pitaniya. [Medical and biological aspects of food fortification with vitamins and minerals. Federal and regional aspects of healthy nutrition policy]. Novosibirsk; 2002. (in Russian).
18. Tutel'yan V.A., Spirichev V.B., Suhanov B.P., Mikronutritiv v pitanii zdrorovogo i bol'nogo cheloveka. [Micronutrients in the diet of a healthy and sick person]. Moscow: Kolos; 2002. (in Russian).
19. Elliott S., Knowles M., Kalinitchenko I. A new direction in ICP-MS. J. Spectroscopy. 2004;19(1):30–38.
20. Beckett G., Arthur J. Selenium and endocrine system. J. Endocrinol. 2005;184(3):455–465.
21. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005. WHO; 2005.
22. Hasegawa S., Koshikawa M., Takahashi I. et al. Alterations in manganese, copper, and zinc contents, and intracellular status of the metal – containing superoxide dismutase in human mesothelioma cells. J. Trace Elem. Med. and Biol. 2008;22(3):248–255.
23. Moncayo R., Kroiss A., Oberwinkler M. et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. BMC Endocrine Disorders. 2008;8(2):1–12.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.62.99.012
 УДК 303.723+159.9.075.5+616.728.3-002.2-06-008.953-091-053.9

ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

© Людмила Валентиновна Васильева¹, Ольга Александровна Осипова^{2, 3},
 Елена Владимировна Гостева^{1, 2}, Екатерина Юрьевна Суслова¹,
 Руслан Николаевич Шепель³, Виктор Николаевич Федорец⁴,
 Галина Олеговна Савельева²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж,
 ул. Студенческая, д. 10б

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

³ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины.

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Елена Владимировна Гостева — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: yanavrn@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-2558> SPIN: 6512-3585

Для цитирования: Васильева Л.В., Осипова О.А., Гостева Е.В., Суслова Е.Ю., Шепель Р.Н., Федорец В.Н., Савельева Г.О. Оценка биомаркеров системного воспаления у женщин пожилого возраста с остеоартритом коленного сустава // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 116–124.
 DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.99.012>

Поступила: 25.03.2024

Одобрена: 20.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Остеоартрит (OA) — хроническое заболевание, ассоциированное с возрастом, полом, метаболическими нарушениями, генетическими и биохимическими факторами, характеризующееся разрушением суставов, гиперплазией костей и дегенерацией суставного хряща, обусловленное воспалительными патогенетическими механизмами. Гематологические индексы клеточной реактивности (соотношение количества лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов) значительно изменяются во время системного воспаления, что обосновывает интерес к их изучению при остеоартрите коленного сустава (OAKC). Однако эти индексы не изучены у женщин пожилого возраста при различной степени тяжести OAKC. **Цель исследования** — сравнение уровней маркеров системного воспаления в зависимости от степени тяжести OAKC (по Келлгрену и Лоуренсу) у женщин пожилого возраста. **Материалы и методы.** В исследование были включены 86 женщин с OAKC в возрасте 69 ± 3 года. **Результаты.** У пациентов с III степенью OAKC в крови выявлены более высокие уровни моноцитов (18,6%, $p < 0,01$), индексов NLR (соотношение количества нейтрофилов/лимфоцитов) (15,6%, $p < 0,05$), MLR (соотношение количества моноцитов/лимфоцитов) (29,6%, $p < 0,01$), PLR (соотношение количества тромбоцитов/лимфоцитов) (12,6%, $p < 0,05$), СОЭ (26,7%, $p < 0,01$), СРБ (С-реактивный белок) (24,5%, $p < 0,01$), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1) (20,2%, $p < 0,01$) и более низкие значения лимфоцитов (11,1%, $p < 0,05$), чем с I-II степенью тяжести. Корреляционный анализ показал наличие положительной связи СОЭ с уровнем NLR ($r=0,215$, $p=0,021$), MLR ($r=0,223$, $p=0,017$), PLR ($r=0,199$, $p=0,033$), СРБ с NLR ($r=0,223$, $p=0,017$), MLR ($r=0,328$, $p<0,001$), PLR ($r=0,190$, $p=0,042$), MCP-1 с MLR ($r=0,213$, $p=0,022$). **Выводы.** Высокая положительная корреляционная взаимосвязь между MLR, NLR, PLR, и СОЭ, СРБ, MCP-1 и отсутствие корреляции с возрастом указывает на то, что MLR и NLR в сочетании с СОЭ и СРБ, MCP-1 могут являться предикторами степени тяжести OAKC.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системное воспаление, пожилой возраст, остеоартрит коленного сустава

ASSESSMENT OF BIOMARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN ELDERLY WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

© Lyudmila V. Vasilyeva¹, Olga A. Osipova^{2, 3}, Elena V. Gosteva^{1, 2}, Ekaterina Yu. Suslova¹, Ruslan N. Shepel³, Viktor N. Fedorets⁴, Galina O. Savelyeva²

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 10b Studencheskaya str., Voronezh 394036 Russian Federation

² Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod 308015 Russian Federation

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. 10 building 3 Petroverigskiy per., Moscow 101990 Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Elena V. Gosteva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: yanavr@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-2558> SPIN: 6512-3585

For citation: Vasilyeva LV, Osipova OA, Gosteva EV, Suslova EYu, Shepel RN, Fedorets VN, Savelyeva GO. Assessment of biomarkers of systemic inflammation in elderly women with knee osteoarthritis. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):116–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.99.012>

Received: 25.03.2024

Revised: 20.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Osteoarthritis (OA) is a chronic disease associated with age, gender, metabolic disorders, genetic and biochemical factors, characterized by joint destruction, bone hyperplasia and degeneration of articular cartilage due to inflammatory pathogenetic mechanisms. Hematological indices of cellular reactivity (the ratio of the number of lymphocytes, neutrophils, monocytes and platelets) change significantly during systemic inflammation, which justifies the interest in their study in osteoarthritis of the knee joint (OAK). However, these indices have not been studied in elderly women with varying degrees of severity of OAK. **The aim of the study** was to compare the levels of markers of systemic inflammation depending on the severity of OAK (according to Kellgren and Lawrence) in elderly women. **Materials and methods.** The study included 86 women with OAK at the age of 69 ± 3 years. **Results.** Patients with grade III OAC have been identified higher levels of monocytes (18.6%, $p < 0.01$), NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) indices (15.6%, $p < 0.05$), MLR (monocyte/lymphocyte ratio) (29.6%, $p < 0.01$), PLR (platelet/lymphocyte ratio) (12.6%, $p < 0.05$), BSR (26.7%, $p < 0.01$), CRP (C-reactive protein) (24.5%, $p < 0.01$), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) (20.2%, $p < 0.01$) and lower lymphocyte values (11.1%, $p < 0.05$) than with I-II degrees of severity. Correlation analysis showed the presence of a positive association of BSR with the level of NLR ($r=0.215$, $p=0.021$), MLR ($r=0.223$, $p=0.017$), PLR ($r=0.1199$, $p=0.033$), CRP with NLR ($r=0.223$, $p=0.017$), MLR ($r=0.328$, $p < 0.001$), PLR ($r=0.190$, $p=0.042$), MCP-1 with MLR ($r=0.213$, $p=0.022$). **Conclusions.** The high positive correlation between MLR, NLR, PLR, and BSR, CRP, MCP-1 and the absence of correlation with age indicates that MLR and NLR in combination with BSR and CRP, MCP-1 may be predictors of the severity of OAK.

KEYWORDS: systemic inflammation, old age, osteoarthritis of the knee joint

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (OA) представляет собой хроническое заболевание, ассоциированное с возрастом, полом, метаболическими нарушениями, генетическими и биохимическими факторами, характеризующееся разрушением суставов, гиперплазией костей и дегенерацией суставного хряща [6].

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что наиболее распространенной формой OA является остеоартрит коленного сустава (OAKC), который выявля-

ется у 13% взрослого населения, при этом у лиц старше 75 лет частота встречаемости достигает 33% [3, 15, 18]. Прогнозируется рост числа больных с OA за счет увеличения количества пациентов старших возрастных групп, так как на сегодняшний день общепризнано, что старение является одним из наиболее важных факторов, способствующих развитию остеоартрита [5, 16]. Кроме возраста к факторам риска относят ожирение, женский пол, генетику и травмы суставов [18]. В проведенных ранее крупных эпидемиологических исследованиях [12, 22, 23, 17] продемонстри-

рована взаимосвязь между ожирением и наличием рентгенографических признаков ОА коленных суставов (ОАКС). По статистике среди женщин старше 65 лет ОАКС встречается в 35% случаев [9]. Известно, что ожирение повышает риск развития ОАКС у женщин в 4 раза [7]. В то же время для пациенток с ожирением характерно наличие не только симптоматического ОА, но и ОА с рентгенологическими изменениями без каких-либо клинических проявлений [4].

Патогенез ОАКС включает иммунологические, костные метаболические и биомеханические факторы, при этом важным связующим звеном между старением и ОА признается именно хроническое системное воспаление [8, 16]. В систематическом обзоре литературы, включавшем 37 исследований, освещавших взаимосвязи между маркерами воспаления с болевым синдромом у пациентов с ОАКС, показано, что сила корреляционных связей колеблется от слабой до умеренной, ввиду чего необходимы дальнейшие исследования, в том числе у женщин пожилого возраста [10].

Исследования последних лет показали, что гематологические индексы клеточной реактивности, расчет которых производится на основе стандартного общего анализа крови (количество лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и их соотношение), значительно изменяются во время системного воспаления, что обосновывает интерес к их изучению при ОАКС [11, 14], при этом особый интерес представляет собой их исследование у женщин пожилого возраста при различной степени тяжести ОАКС, так как подобные работы отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась оценка уровней маркеров системного воспаления (NLR (соотношение количества нейтрофилов/лимфоцитов), PLR (соотношение количества тромбоцитов/лимфоцитов), MLR (соотношение количества моноцитов/лимфоцитов), СРБ (С-реактивный белок), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1)) у женщин пожилого возраста в зависимости от степени тяжести ОА коленного сустава (по Келлгрену и Лоуренсу).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенное нами исследование были включены 86 пациенток с ОАКС в возрас-

те 69 ± 3 года, проходивших лечение в поликлинике № 18 г. Воронежа и Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа г. Белгорода с сентября 2020 по август 2023 гг. Диагноз ОА выставлен в соответствии с действующими рекомендациями [1]. Классификация по Келлгрену и Лоуренсу (1957) проводилась на основании обзорной рентгенографии обоих коленных суставов в двух проекциях (переднезадней и боковой) [19].

Критерии включения в исследование:

- 1) женский пол;
 - 2) пожилой возраст по критериям Всемирной организации здравоохранения (60–74 года);
 - 3) ОА коленного сустава I–III степени по Келлгрену и Лоуренсу;
 - 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Критерии исключения:*
- 1) пероральное применение системных глюкокортикоидов;
 - 2) острые воспалительные заболевания в течение 6 месяцев до включения в исследование;
 - 3) тяжелые заболевания печени, почек;
 - 4) заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы в стадии декомпенсации;
 - 5) онкозаболевания в анамнезе;
 - 6) ревматоидный артрит;
 - 7) отказ от участия в исследовании.

В качестве контрольной группы были обследованы 30 женщин, сопоставимых по возрасту, без патологии костно-мышечной системы и без патологического увеличения лабораторных показателей.

Всем пациентам проведено исследование общего анализа крови с определением количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы (количество моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов), СОЭ (скорость оседания эритроцитов) по стандартной методике. Используя эти данные, были рассчитаны индексы MLR, NLR и PLR. Иммунотурбидиметрическим методом проведено определение уровня СРБ в сыворотке крови, нормальным считали уровень <5 мг/л. Методом иммуноферментного анализа проведено определение в крови уровня MCP-1 с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Методы математической статистики, применяемые при анализе результатов исследования. Оценивали нормальность распределения непрерывных данных с использованием критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для их сравнения применяли независимый выборочный Т-критерий. Непрерывные переменные, рас-

пределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$). Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Взаимосвязь между показателями изучали с применением критерия Спирмена и одномерного расчета отношения шансов. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографические данные обследованных пациентов представлены в таблице 1.

При сравнительном анализе установлено, что по сравнению с контрольной группой пациенты пожилого возраста с ОАКС в общем анализе крови имели достоверно меньшее количество эритроцитов (на 10,2%, $p < 0,05$), лимфоцитов (на 27,3%, $p < 0,01$), больше нейтрофилов (на 34,0%, $p < 0,01$) и моноцитов (на 25,0%, $p < 0,01$). Кроме того, показано,

что изучаемые индексы соотношения форменных элементов крови в изучаемой группе выше, чем в контрольной, — NLR на 51,6% ($p < 0,001$), MLR на 44,0% ($p < 0,001$), PLR на 21,8% ($p < 0,01$), уровень СРБ на 57,3% ($p < 0,001$), MCP-1 на 35,0% ($p < 0,01$). На следующем этапе исследования была проведена оценка изучаемых показателей в зависимости от тяжести ОАКС (по Келлгрену и Лоуренсу). Пациенты разделены на 2 группы: группа 1 — ОАКС I–II степени (44 человека), группа 2 — ОАКС III степени (42 человека), результаты представлены в таблице 2.

У пациентов с III степенью ОАКС (по Келлгрену и Лоуренсу) в крови выявлены более высокие индексы воспаления — NLR (на 15,6%, $p < 0,05$), MLR (на 29,6%, $p < 0,01$), PLR (на 12,6%, $p < 0,05$), а также СОЭ (на 26,7%, $p < 0,01$), СРБ (на 24,5%, $p < 0,01$), MCP-1 (на 20,2%, $p < 0,01$), чем с легкой степенью тяжести (I–II степень по Келлгрену и Лоуренсу). У пациентов группы 2 наблюдался более высокий уровень моноцитов (на 18,6%, $p < 0,01$), а в группе 2 — лимфоцитов (на 11,1%, $p < 0,05$).

Таблица 1

Основные характеристики женщин пожилого возраста с ОА коленного сустава и контрольной группы (Me, $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$)

Table 1

Main characteristics of elderly women with OA of the knee joint and the control group (Me, $Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$)

Показатель, единицы измерения / Indicator, units of measurement	Контрольная группа / Control group (n=30)	Группа больных ОА коленного сустава / Group of patients with OA of the knee joint (n=86)
Возраст, лет / Age, years	67 (64; 69)	69 (65; 71)
Эритроциты, $10^9/\text{л}$ / Red blood cells, $10^9/\text{l}$	4,9 (4,5; 5,5)	4,4* (4,1; 4,6)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ / White blood cells, $10^9/\text{l}$	5,9 (4,9; 7,2)	7,1* (5,4; 8,4)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ / Lymphocytes, $10^9/\text{l}$	2,2 (1,8; 2,5)	1,6** (1,3; 2,1)
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$ / Neutrophils, $10^9/\text{l}$	3,3 (2,8; 4,1)	5,0** (3,7; 5,8)
Моноциты, $10^9/\text{л}$ / Monocytes, $10^9/\text{l}$	0,3 (0,2; 0,5)	0,48** (0,3; 0,5)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ / Platelets, $10^9/\text{l}$	245 (210; 304)	228 (190; 255)
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	139 (125; 146)	128* (116; 138)
MLR (ratio of monocytes to lymphocytes)	0,14 (0,08; 0,27)	0,25*** (0,14; 0,38)
NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes)	1,5 (1,1; 2,3)	3,1*** (1,8; 4,4)
PLR (ratio of platelets to lymphocytes)	111,4 (84,0; 168,9)	142,5** (90,5; 196,2)
СОЭ, мм/час / Blood sedimentation rate, mm/hour	7 (4; 12)	13*** (8; 22)
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/l	3,2 (0,5; 4,7)	7,5*** (2,1; 14,8)
MCP-1, пг/мл / Monocyte Chemoattractant Protein-1 pg/ml	44,9 (35,1; 53,7)	69,1** (43,2; 87,3)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — разница между группами.

Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — the difference between the groups.

Таблица 2

Основные изучаемые показатели у женщин пожилого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от тяжести заболевания (Me, Q_{25%}, Q_{75%})

Table 2

The main studied indicators in elderly women with knee joint OA, depending on the severity of the disease (Me, Q_{25%}, Q_{75%})

Показатель, единицы измерения / Indicator, units of measurement	Группа 1 OAKC I-II (n=44) / Group 1 OA knee joint I-II (n=44)	Группа 2 OAKC III (n=42) / Group 2 OA knee joint III (n=42)
Возраст, лет / Age, years	4,5 (4,2; 4,7)	4,2 (4,0; 4,5)
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	132 (120; 140)	124 (116; 134)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / White blood cells, 10 ⁹ /l	6,7 (5,4; 7,8)	7,0 (5,6; 8,4)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л / Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,8 (1,4; 2,2)	1,6* (1,3; 2,0)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л / Neutrophils, 10 ⁹ /l	4,5 (3,7; 5,5)	4,9 (4,0; 5,8)
Моноциты, 10 ⁹ /л / Monocytes, 10 ⁹ /l	0,35 (0,28; 0,47)	0,43** (0,32; 0,51)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л / Platelets, 10 ⁹ /l	228 (190; 247)	232 (210; 260)
MLR (ratio of monocytes to lymphocytes)	0,19 (0,13; 0,34)	0,27** (0,16; 0,39)
NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes)	2,5 (1,7; 3,9)	3,1* (2,0; 4,5)
PLR (ratio of platelets to lymphocytes)	126,7 (87,6; 176,4)	145,0* (108,3; 198,1)
СОЭ, мм/час / blood sedimentation rate, mm/hour	11 (8; 15)	15** (10; 22)
СРБ, мг/л, C-reactive protein, mg/l	7,1 (1,8; 9,8)	9,4** (5,2; 14,9)
MCP-1, пг/мл / Monocyte Chemoattractant Protein-1 pg/ml	60,9 (43,1; 71,7)	76,3** (62,7; 88,0)

Примечание: *p <0,05; **p <0,01 — разница между группами.

Note: *p <0,05, **p <0,01 is the difference between the groups.

Таблица 3

Маркеры системного воспаления, связанные с тяжестью ОА коленного сустава по данным однофакторного анализа (ОШ (95% ДИ))

Table 3

Markers of systemic inflammation associated with the severity of knee joint OA according to single-factor analysis (OR (95% CI))

Показатель / Indicator	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	p
MLR (ratio of monocytes to lymphocytes)	1,051 (1,009–1,095)	0,016
NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes)	1,073 (1,006–1,143)	0,032
PLR (ratio of platelets to lymphocytes)	1,206 (0,965–1,507)	0,099

Корреляционный анализ показал наличие положительной связи СОЭ с уровнем NLR ($r=0,215$, $p=0,021$), MLR ($r=0,223$, $p=0,017$), PLR ($r=0,199$, $p=0,033$), уровня СРБ с NLR ($r=0,223$, $p=0,017$), MLR ($r=0,328$, $p <0,001$), PLR ($r=0,190$, $p=0,042$), MCP-1 с MLR ($r=0,213$, $p=0,022$).

Проведен однофакторный анализ отношения шансов у пациентов в зависимости от тяжести ОАКС. Результаты представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное ранее исследование продемонстрировало, что при системном воспалении изменяется не только количество лейкоцитов и тромбоцитов, но и соотношения между ними, такие как соотношение моноцитов / лимфоцитов (MLR), нейтрофилов / лимфоцитов (NLR), тромбоцитов / лимфоцитов (PLR) [20]. Эти соотношения представляют собой недорогие легкодоступные параметры, для

определения которых требуется обычный анализ крови, в отличие от синовиальных маркеров. Мы выявили более высокое количество нейтрофилов и моноцитов у женщин с ОАКС по сравнению с контрольной группой, и сниженное количество лимфоцитов, что согласуется с предыдущими исследованиями у лиц с ОАКС [13]. Кроме того, установили, что женщины с ОАКС имели более высокие значения MLR, NLR и PLR, чем в контрольной группе. Лимфоциты и моноциты являются ключевыми клетками врожденного и приобретенного иммунитета, а индекс MLR представляет собой баланс развития иммунных реакций. Следовательно, наблюдаемое увеличение количества моноцитов может быть вызвано усилившимся иммунными реакциями. Моноциты могут активироваться воспалительными путями, а хроническая активация воспаления способствует прогрессированию ОА. Наблюдаемое снижение количества лимфоцитов может быть связано с их скоплением в месте воспаления. В исследовании O. Tasoglu и соавт. (2016) показана прогностическая ценность индекса NLR для тяжелого ОАКС, который составил $\geq 2,1$ [24]. В нашем исследовании доказано, что в группе женщин пожилого возраста с I-II стадией ОАКС количество лимфоцитов было достоверно выше, чем с более тяжелой степенью ОА. В то же время у пациентов с III стадией ОАКС установлено, что количество моноцитов, индексы MLR, NLR, PLR были достоверно выше, чем при более легком течении заболевания. При этом достоверной разницы по количеству эритроцитов, тромбоцитов, суммарному количеству лейкоцитов, достоверной разницы между группами в зависимости от тяжести ОАКС не выявлено.

В нашем исследовании у женщин пожилого возраста диагностическая способность MLR была выше, чем NLR, PLR. Метаанализ E. Festa и соавт. (2022) продемонстрировал совокупную чувствительность и специфичность, составившую соответственно 0,72 и 0,74 для NLR, 0,77 и 0,75 для PLR. Чувствительность MLR колебалась от 0,54 до 0,81, специфичность — от 0,78 до 0,81. При оценке площади под кривой (AUC), наилучшие диагностические показатели были достигнуты при MLR (AUC=0,77 (95% ДИ 0,76–0,79)), PLR (AUC=0,75 (95% ДИ 0,73–0,77)), NLR (AUC=0,73, (95% ДИ 0,71–0,75)), что свидетельствует о достаточной диагностической точности этих соотношений [13].

В отдельных работах было показано, что MCP-1 является одним из ранних маркеров

ОА, а также может рассматриваться как предиктор рентгенологического прогрессирования ОА [2]. В нашем исследовании женщины пожилого возраста с ОАКС имели более высокие значения MCP-1 по сравнению с контрольной группой.

СРБ широко используется в качестве маркера системного воспаления, в том числе и при ОА [21]. В исследовании C. Ruiz-Fernandez и соавт. (2021) показано, что СРБ индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов в хондроцитах, возможно, тем самым запуская механизм усиленного катаболизма хряща при ОА [22]. В проведенном исследовании уровень СРБ у женщин с ОАКС был достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом пациенты с III стадией ОАКС имели более высокие значения СРБ, чем при более легком течении заболевания. Индексы MLR, NLR, PLR имели высокую положительную корреляционную зависимость с известными показателями системного воспаления СРБ и MCP-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что у женщин пожилого возраста с ОАКС более высокие показатели уровней маркеров системного воспаления (NLR (соотношение количества нейтрофилов/лимфоцитов), PLR (соотношение количества тромбоцитов/лимфоцитов), MLR (соотношение количества моноцитов/лимфоцитов), СРБ (С-реактивный белок), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1) по сравнению с пациентками без ОАКС. При этом у пациентов с ОАКС показатели маркеров системного воспаления повышаются в зависимости от степени тяжести ОА коленного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.В. Васильева — концепция и дизайн исследования, редактирование; О.А. Осипова — концепция и дизайн исследования, редактирование; Р.Н. Шепель — концепция и дизайн исследования, редактирование; Е.В. Гостева — написание текста; В.Н. Федорец — сбор и обработка материала; Е.Ю. Суслова — статистическая обработка; Г.О. Савельева — сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. L.V. Vasilyeva — concept and design and research, editing; O.A. Osipova — concept and design of research, editing; R.N. Shepel — concept and design of research, editing; E.V. Gosteva — writing of the text; V.N. Fedorets — collection and processing of material; E.Yu. Suslova — statistical processing; G.O. Savylyeva — collection and processing of material. All authors read and approved the final version before publication.

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019;4:2–6.
2. Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. Современная ревматология. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145.
3. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–17.
4. Васильева Л.В., Гостева Е. В., Евстратова Е.Ф. и др. Опыт успешного применения комбинации метилсульфонилметана, витамина С и нативного коллагена-2 у пациентки с остеоартритом коленных суставов на фоне ожирения: клинический случай. Фарматека. 2023;30(1-2):188–191. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.188-191.
5. Ильницкий А.Н., Белоусов Н.И., Осипова О.А., Фесенко Э.В. Научные исследования в области гериатрии и гериатрии в десятилетие здорового старения (2021–2030). Врач. 2021;32(6):5–8. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-01.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита. 2022.
7. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н., и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. Профилактическая медицина. 2011;1:29–37.
8. Лила А.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Революция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116.
9. Arnadi A., Afriwardi A., Hirowati A., Roni S. The Association between Modifiable Risk Factor with Inflammatory Marker in Knee Osteoarthritis Women. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022;10:1319–1324. DOI: 10.3889/oamjms.2022.8985.
10. Dainese P., Wyngaert K.V., De Mits S. et al. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2022;30(4):516–534. DOI: 10.1016/j.joca.2021.12.003.
11. Edilova M.I., Akram A., Abdul-Sater A.A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. Biomedical journal. 2021;44(2):172–182. DOI: 10.1016/j.bj.2020.06.010.
12. Felson M.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1997;40:728–733.
13. Festa E., Ascione T., Bernasconi A. et al. Diagnostic Performance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Mean Platelet Volume Ratio in Periprosthetic Hip and Knee Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel). 2022;12(9):2033. DOI: 10.3390/diagnostics12092033.
14. Gao K., Zhu W., Liu W. et al. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. J Int Med Res. 2019;47(9):4413–4421. DOI: 10.1177/0300060519860686.
15. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020 <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed Nov 20, 2023).
16. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2015;23(11):1966–1971. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.008.
17. Hochberg M.C., Lethbridge-Cejku M., Scott W.W. Jr. et al. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Rheumatol. 1995;22:488–493.
18. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Re-

- view. JAMA. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
19. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502.
 20. Luo H., He L., Zhang G. et al. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab.* 2019;65(3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
 21. Mouliou D.S. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases* (Basel, Switzerland). 2023;11(4):132. DOI: 10.3390/diseases11040132.
 22. Ruiz-Fernandez C., Gonzalez-Rodríguez M., Francisco V. et al. Monomeric C reactive protein (mCRP) regulates inflammatory responses in human and mouse chondrocytes. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 2021;101(12):1550–1560. DOI: 10.1038/s41374-021-00584-8.
 23. Spector T.D., Hart D.J., Doyle D.V. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:565–568.
 24. Tasoglu O., Boluk H., Sahin Onat S. et al. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579–83. DOI: 10.1007/s10067-016-3170-8.

REFERENCES

1. Alekseeva L.I. Obnovlenie klinicheskikh rekommendatsij po lecheniyu bolnykh osteoartritom 2019 goda. [Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019]. *RMZh.* 2019;4:2–6. (in Russian).
2. Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Rannij osteoartrit: razrabotka kriteriev diagnostiki. [Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria] Sovremennaya revmatologiya. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145. (in Russian).
3. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Dinamika pyatiletnej zabolеваemosti boleznyami kostno-myshechnoj sistemy i ikh rasprostranennosti sredi vzroslogo naseleniya Rossii za 2013–2017gg. [Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia]. Sovremennaya revmatologiya. 2019;13(4):11–17. (in Russian).
4. Vasileva L.V., Gosteva E.V., Evstratova E.F. i dr. Opyt uspeshnogo primeneniya kombinatsii metilsulfonilmetana, vitamina S i nativnogo kollagena-2 u patsientov s osteoartritom kolenykh sostavov na fone ozhireniya: klinicheskij sluchaj. [Experience of successful use of a combination of methylsulfonylmethane, vitamin C and native collagen-2 in a patient with osteoarthritis of the knee joints on the background of obesity: a clinical case]. *Farmateka.* 2023;30(1-2):188–191. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.188-191. (in Russian).
5. Ilnitskij A.N., Belousov N.I., Osipova O.A., Fesenko E.V. Nauchnye issledovaniya v oblasti gerontologii i geriatrii v desyatiletie zdorovogo starenija (2021–2030). [Researches in gerontology and geriatrics in the Decade of Healthy Aging (2021–2030)]. *Vrach.* 2021;32(6):5–8. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-01. (in Russian).
6. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu pervichnogo osteoartrita. 2022. (in Russian).
7. Nasonova V.A., Mendel O.I., Denisov L.N. i dr. Osteoartroz i ozhirenie: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic associations]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2011;1:29–37. (in Russian).
8. Lila A.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. i dr. Rezolyutsiya konsensusa ekspertov Rossiijskoj Federatsii po diagnostike i lecheniyu osteoartrita 2022. [Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis 2022]. Sovremennaya Revmatologiya. 2022;16(6):106–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116. (in Russian).
9. Arnadi A., Afriwardi A., Hirowati A., Roni S. The Association between Modifiable Risk Factor with Inflammatory Marker in Knee Osteoarthritis Women. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2022;10:1319–1324. DOI: 10.3889/oamjms.2022.8985.
10. Dainese P., Wyngaert K.V., De Mits S. et al. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(4):516–534. DOI: 10.1016/j.joca.2021.12.003.
11. Edilova M.I., Akram A., Abdul-Sater A.A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomedical journal.* 2021;44(2):172–182. DOI: 10.1016/j.bj.2020.06.010.
12. Felson M.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1997;40:728–733.
13. Festa E., Ascione T., Bernasconi A. et al. Diagnostic Performance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Mean Platelet Volume Ratio in Periprosthetic Hip and Knee Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2033. DOI: 10.3390/diagnostics12092033.
14. Gao K., Zhu W., Liu W. et al. Diagnostic value of the blood monocyte-lymphocyte ratio in knee osteoar-

- thritis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4413–4421. DOI: 10.1177/0300060519860686.
15. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020 <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed Nov 20, 2023).
16. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2015;23(11):1966–1971. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.008.
17. Hochberg M.C., Lethbridge-Cejku M., Scott W.W. Jr. et al. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol.* 1995;22:488–493.
18. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
19. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502.
20. Luo H., He L., Zhang G., et al. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab.* 2019;65(3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
21. Mouliou D.S. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases (Basel, Switzerland).* 2023;11(4):132. DOI: 10.3390/diseases11040132.
22. Ruiz-Fernandez C., Gonzalez-Rodríguez M., Francisco V. et al. Monomeric C reactive protein (mCRP) regulates inflammatory responses in human and mouse chondrocytes. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 2021;101(12):1550–1560. DOI: 10.1038/s41374-021-00584-8.
23. Spector T.D., Hart D.J., Doyle D.V. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:565–568.
24. Tasoglu O., Boluk H., Sahin Onat S. et al. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579–83. DOI: 10.1007/s10067-016-3170-8.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.50.73.013
УДК 001.891.53+616.9+616.36-002.2+578.891+616.34-008.87-08

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

© Алина Валерьевна Хабарова, Яна Анатольевна Соцкая

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки. 291045, г. Луганск,
Луганская Народная Республика, Квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

Контактная информация: Алина Валерьевна Хабарова — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней
и эпидемиологии имени В.М. Фролова. E-mail: khabarova9191@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-3649>
SPIN: 1301-0896

Для цитирования: Хабарова А.В., Соцкая Я.А. Состояние микробиоты толстой кишки у больных хроническим
вирусным гепатитом В // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 125–132. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.73.013>

Поступила: 26.03.2024

Одобрена: 12.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Гепатобилиарная система неразрывно взаимодействует с микробиотическим биоценозом кишечника в процессах детоксикации, метаболизма, формирования и регуляции общего и местного иммунитета. **Цель исследования** — изучение микробиотического состава толстой кишки у больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника, в динамике в ходе лечения. **Материалы и методы.** Было обследовано 72 пациента с диагнозом «хронический вирусный гепатит В» (ХВГВ) с признаками нарушения популяционного содержания микробиоты толстой кишки, распределенных на две группы. Диагноз ХВГВ подтверждали посредством серологических маркеров вирусного гепатита В, обнаружения генетического материала (HBV-DNA). Состояние микрофлоры изучали микробиологическим методом с помощью засева десятикратных разведений стула на дифференциально-диагностические питательные среды. Обе группы больных получали этиотропную терапию ХВГВ (энтекавир), пациентам основной группы в дополнение назначали синбиотик. **Результаты и обсуждение.** Обострение ХВГВ у больных с дисбалансом микробиоценоза толстой кишки, как правило, характеризуется наличием астеновегетативного синдрома, синдрома «правого подреберья», внепеченочных проявлений, синдрома кишечной диспепсии. В биохимическом плане отмечается ухудшение «функциональных проб печени»: гипербилирубинемия и цитолитический синдром умеренной степени выраженности. При микробиологическом исследовании фекалий установлено уменьшение количества лакто- и бифидобактерий, увеличение количества *Escherichia coli* с низкой ферментативной активностью, а также рост условно-патогенных микроорганизмов. Включение препарата для нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта в терапию ХВГВ способствует более быстрому регрессу астеновегетативных проявлений, синдрома «правого подреберья» и кишечной диспепсии, нормализации пигментного обмена и уровня аминотрансфераз, а также восстановлению баланса облигатной и факультативной микрофлоры кишечника. **Заключение.** В результате исследования выяснилось, что использование средств общепринятой терапии у больных с ХВГВ с дисбиозом кишечника не обеспечивает восстановление популяционного содержания микробиоты, поэтому считаем целесообразным назначение пре- и пробиотических препаратов больным с данной сочетанной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический вирусный гепатит В, дисбиоз кишечника, лечение

THE STATE OF THE COLON MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

© Alina V. Habarova, Yana A. Sotskaya

Saint Luka Lugansk State Medical University. 1g Square of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk
Lugansk People's Republic 291045 Russian Federation

Contact information: Alina V. Habarova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology named after V.M. Frolov. E-mail: khabarova9191@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-3649> SPIN: 1301-0896

For citation: Habarova AV, Sotskaya YaA. The state of the colon microbiota in patients with chronic viral hepatitis B. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):125–132. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.73.013>

Received: 26.03.2024

Revised: 12.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** The hepatobiliary system inextricably interacts with the microbiotic biocenosis of the intestine in the processes of detoxification, metabolism, formation and regulation of general and local immunity. **The aim of the study** was to study the microbial composition of the colon in patients with chronic viral hepatitis B, combined with intestinal dysbiosis in dynamics during treatment. **Materials and methods.** We examined 72 patients diagnosed with chronic viral hepatitis B with signs of impaired population content of the colon microbiota, divided into two groups. The diagnosis of viral hepatitis B was confirmed by serological markers of viral hepatitis B, detection of genetic material (HBV-DNA). The state of the microflora was studied microbiologically by sowing tenfold dilutions of stool on differential diagnostic nutrient media. Both groups of patients received etiopathic therapy (entecavir), patients of the main group were additionally prescribed synbiotic. **Results and discussion.** Exacerbation of chronic viral hepatitis B in patients with imbalance of microbiocenosis of the colon, as a rule, is characterized by the presence of asthenovegetative syndrome, “right hypochondrium” syndrome, extrahepatic manifestations, intestinal dyspepsia syndrome. In biochemical terms, there is a deterioration in the “functional tests of the liver”: hyperbilirubinemia and cytolytic syndrome of moderate severity. Microbiological examination of feces revealed a decrease in the number of lacto- and bifidobacteria, an increase in *Escherichia coli* with low enzymatic activity, as well as the growth of conditionally pathogenic microorganisms. The inclusion of a drug to normalize the gastrointestinal microflora in the treatment of chronic viral hepatitis B contributes to a faster regression of asthenovegetative manifestations, right hypochondrium syndrome and intestinal dyspepsia, normalization of pigment metabolism and aminotransferase levels, as well as restoration of the balance of obligate and facultative intestinal microflora. **Conclusion.** As a result of the study, it turned out that using of conventional therapy in patients with chronic viral hepatitis B with intestinal dysbiosis does not ensure the restoration of the population content of the microbiota, therefore, we consider it advisable to prescribe pre- and probiotic drugs to patients with this combined pathology.

KEYWORDS: chronic viral hepatitis B, intestinal dysbiosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

За последние 25 лет в России эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В претерпела существенные изменения. Благодаря активной программе вакцинации в период с 2000 по 2012 гг. удалось снизить заболеваемость острым гепатитом В в десятки раз [4, 7]. В настоящее время зафиксирован рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В с активным вовлечением в эпидемический процесс лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста [3, 4]. Большое значение имеют неблагоприятные последствия, к которым может привести хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), — формирование стойкого фиброза, в том числе цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 3, 7, 8].

В организме человека существует два основных органа детоксикации: печень, посредством окислительных реакций, и микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — с помощью гидролитических восстановительных процессов [1, 6, 9]. Снижение детоксицирующей функции микрофлоры ЖКТ при дисбиозе увеличивает нагрузку на ферментные системы печени и углубляет метаболические и структурные изменения [5]. Кроме того, вирусные гепатиты зачастую сопровождаются дефицитом облигатных микроорганизмов и ростом контаминации толстого кишечника [10]. Именно поэтому для эффективного лечения ХВГВ необходимо не только достижение вирусологического и биохимического ответов, восстановление поврежденных клеток печени, но и коррекция микрофлоры кишечника.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучение микробного состава толстой кишки у больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника, в динамике в ходе лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением было 72 пациента в возрасте от 31 до 59 лет, среди них было 46 мужчин (63,9%) и 26 женщин (36,1%), распределенных на две группы: основную (35 человек) и группу сравнения (37 пациентов), и рандомизированных по возрасту, полу и выраженности патологического процесса в печени. Пациенты постоянно проживали в крупном промышленном регионе Донбасса с высоким уровнем экологических загрязнений биосферы, а также в неблагоприятной обстановке, детерминирующей состояние дезадаптации личности в экстремальных условиях военного времени, оказывающих влияние на развитие посттравматических стрессовых расстройств.

Верификацию диагноза ХВГВ осуществляли на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических данных, а также данных серологических маркеров вирусного гепатита В (HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), анти-HBcIgM (антитела класса IgM к ядерному core антигену вируса), анти-HBcIgG (антитела класса G к ядерному core антигену вируса), HBeAg (ядерный e-антиген вируса гепатита В), анти-HBe (антитела к ядерному e-антигену вируса гепатита В), исследование крови на дезоксирибонуклеиновую кислоту вируса гепатита В (HBV-DNA) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественно, количественно, по результатам инструментального исследования. Для оценки стадии фиброза печени использовали неинвазивные методы диагностики: тест ФиброМакс, эластометрию (аппарат FibroScan 502 F01499, датчик — 70922). Для проведения УЗИ (ультразвукового исследования) печени использовали цифровую диагностическую систему SonoScape SSI 8000 (датчики — C362 2–6 МГц; L743 5–15 МГц; 6V3 3–11 МГц; 2P1 1–4,4 МГц). Из исследования исключались больные с гепатитами невирусной этиологии (токсической, аутоиммунной и криптогенной). Микрофлору толстой кишки изучали микробиологическим методом с помощью засева десятикратных разведений

стула на дифференциально-диагностические питательные среды.

Все обследованные придерживались диетотерапии, а также получали аналог нуклеозида гуанозина в качестве противовирусной терапии (энтекавир 0,5 мг/сут). В случае выраженной гипербилирубинемии и трансфераzemии пациенты изначально получали препараты урсодезоксихолиевой кислоты и ингибиторов фибринолиза с целью стабилизации пигментного обмена и снижения ферментативной активности, после чего приступали к противовирусной терапии. Больные основной группы в дополнение получали лиофильно высушенные штаммы пробиотических бактерий (синбиотик Максилак по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 1 месяца). Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2010. Для сравнения групп по вариации качественных показателей использовались χ^2 Пирсона, точный критерии Фишера и Мак-Немара. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием критерия Стьюдента для сравнения независимых и зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятной причиной HBV-инфекции (вирус гепатита В) (при детальном сборе эпидемиологического анамнеза) считали гемотрансфузии — 15,3%, оперативные вмешательства — 38,9%, другие парентеральные инвазии: медикаментозные (стоматологические манипуляции) — 13,9%, немедикаментозные (пирсинг, татуировки) — 5,6%, половой путь — 9,7%, профессиональное заражение медицинских работников — 12,5%, употребление инъекционных наркотических средств — 4,1%. Для подтверждения ХВГВ определялись HBsAg а также HBV-DNA, которые были обнаружены в 100% случаев. Количественным методом минимальная вирусная нагрузка была установлена у 21 (29,2%) пациента, умеренная виреция — у 44 (61,1%), высокая вирусная нагрузка — у 7 (9,7%). В зависимости от репликативной активности выделяли HBeAg-негативных (65,3%) пациентов и HBeAg-позитивных (34,7%).

До начала лечения больные ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, обеих групп жаловались на общую слабость, недомогание, снижение аппетита и работоспособности,

повышенную утомляемость, боли в суставах, тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, неустойчивый характер стула (нередкое послабление, чередующееся с запорами), монотонные боли в животе тянувшего, распирающего характера вдоль толстой кишки, в нижнем отделе восходящей ободочной кишки или коликообразные, сопровождающиеся метеоризмом. Возникновение боли и выраженное урчание в разных участках живота больные не связывали с приемом пищи, но и указать причину не могли.

При объективном обследовании у всех больных отмечалось наличие субиктеричности или умеренной желтушности склер с ярко выраженным голубым оттенком (положительный симптом Висаковича), на кожных покровах определялись единичные телеангиоэктазии; печень выступала на 2–3 см из-под реберного края у 49 (68,1%) больных, на 4–5 см — у 13 (18,1%) (табл. 1).

Селезенка у 25 (34,7%) пациентов пальпировалась по реберному краю. Из других

симптомов довольно часто выявляли наличие «мраморности» ладоней и предплечий, интенсивного красного или смешанного дермографизма, что свидетельствовало о дисбалансе вегетативной регуляции. Отмечалась болезненность при пальпации живота: в окологрудничной области — у 31 (43,1%) пациента, по ходу толстого кишечника — у 29 (40,3%). Обращало внимание, что язык у значительного количества обследованных был густо обложен грязным белым, желтоватым или серым налетом. Большинство больных уже через 7–8 дней от начала назначения терапии отмечали существенное улучшение общего самочувствия, повышение эмоционального фона, улучшение аппетита. Через 10–14 дней лечения у большинства пациентов с ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, жалобы на состояние здоровья минимизировались, субиктеричность склер становилась менее яркой, отмечена тенденция к нормализации размеров печени и селезенки. В целом за 3 недели лечения у пациентов основной группы

Динамика клинических показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника (%)

Таблица 1

Table 1

Dynamics of clinical parameters in patients with chronic viral hepatitis B combined with intestinal dysbiosis (%)

Клинические показатели / Clinical indicators	Основная группа / The main group (n=35)	Группа сравнения / Comparison group (n=37)	p
Общая слабость, утомляемость / General weakness, fatigue	<u>100</u> 40	<u>100</u> 56,8	1,00 0,16
Снижение аппетита / Decreased appetite	<u>100</u> 25,7	<u>100</u> 43,2	1,00 0,19
Субиктеричность склер / Subictericity of the sclera	<u>100</u> 54,3	<u>100</u> 73,0	1,00 0,1
Тяжесть в правом подреберье / Heaviness in the right hypochondrium	<u>82,9</u> 31,4	<u>83,8</u> 59,5	0,83 0,02
Гепатомегалия / Hepatomegaly	<u>82,9</u> 28,6	<u>83,8</u> 56,8	0,83 0,02
Сplenомегалия / Splenomegaly	<u>34,3</u> 11,4	<u>35,1</u> 18,9	0,94 0,38
Боль в животе / Stomach pain	<u>82,9</u> 22,9	<u>83,8</u> 51,4	0,92 0,03
Метеоризм / Flatulence	<u>77,1</u> 20,0	<u>75,7</u> 48,6	0,89 0,02
Нарушения стула / Stool disorders	<u>82,9</u> 22,9	<u>81,1</u> 59,5	0,91 <0,01
Обложенность языка / Tongue coverage	<u>94,3</u> 37,1	<u>94,6</u> 64,9	0,86 0,02

Примечание: в числителе — показатели до лечения, в знаменателе — в конце 3-й недели от начала лечения.

Note: in the numerator — indicators before treatment, in the denominator — at the end of the 3rd week from the start of treatment.

проявления общей слабости уменьшились в 2,5 раза, тогда как в группе сравнения лишь в 1,8 раза, наблюдалось существенное улучшение работоспособности в основной группе в 2,9 раза, а в группе сравнения — в 1,7 раза, улучшение аппетита в основной группе больных наблюдали почти в 4 раза чаще, а в группе сравнения — лишь в 2,3 раза, отмечали уменьшение субъективности склер в 1,8 раза чаще в основной группе и в 1,4 раза в группе сравнения, гепатомегалии — в 2,9 раза в основной группе и в 1,5 раза в группе сравнения, спленомегалии — в 3 и 1,9 раза соответственно, болей в животе — в 3,6 раза и в 1,6 раза соответственно, метеоризма — в 3,9 раза в основной группе и в 1,6 раза в группе сравнения. Характер стула нормализовался в основной группе пациентов у большинства, тогда как в группе сравнения больные продолжали предъявлять жалобы на запоры, чередующиеся с послаблением стула. Итак, в клиническом плане комплексная терапия ХВГВ способствует ускорению ликвидации симптоматики, обусловленной наличием метаболической интоксикации и печеночного симптомокомплекса, который свидетельствует об обострении ХВГВ. У больных ликвидировались или значительно снизились вегетативные расстройства, повысился эмоциональный тонус. Однако сохранялась кишечная симптоматика,

которая имела большую степень выраженности у пациентов группы сравнения.

Из лабораторных данных оценивали показатели пигментного обмена и ферментативной активности (табл. 2).

Изменения характеризовались умеренной гипербилирубинемией с повышением концентрации прямого билирубина и гипертрансфераземией. К концу 3-й недели от начала лечения у пациентов основной группы была отмечена нормализация уровня билирубина и активности аминотрансфераз, тогда как в группе сравнения данные показатели уменьшились относительно исходного уровня, но все-таки оставались выше нормы. Так, концентрация общего билирубина у больных основной группы к концу 3-й недели лечения в среднем была в 2,5 раза ниже по сравнению с данными до лечения, при этом в группе сравнения — лишь в 1,7 раза. Активность АЛТ (аланинаминотрансферазы) в основной группе больных снизилась в 6,5 раза, в группе сравнения — в 2,5 раза, АСТ (аспартатаминотрансферазы) — в 6,1 раза в основной группе, а в группе сравнения — в 2,4 раза.

Как показал анализ данных изучения микробиоценоза химуса толстого кишечника, выявлено значительное снижение количества бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл в основной группе / группе сравнения

Динамика функциональных проб печени у больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника ($M \pm m$)

Dynamics of liver functional tests in patients with chronic viral hepatitis B combined with intestinal dysbiosis ($M \pm m$)

Биохимические показатели / Biochemical parameters	Норма / Norm	Группы больных / Groups of patients		p
		основная / the main group (n=35)	сравнения / comparison group (n=37)	
Билирубин (мкмоль/л) / Bilirubin (mmol/l): общий / common	15–21,5	<u>39,9±2,2</u> 16,0±1,2	<u>38,6±2,1</u> 23,3±1,6	0,67 <0,001
	2,1–3,5	<u>18,6±1,2</u> 2,2±0,2	<u>17,4±1,1</u> 9,6±0,3	0,46 <0,001
	12,6–18,0	<u>21,3±1,3</u> 13,8±0,9	<u>21,2±1,2</u> 13,7±0,8	0,96 0,93
АЛТ (ммоль/ч·л) / ALT (mmol/h·l)	0,3–0,68	<u>3,4±0,12</u> 0,52±0,03	<u>3,2±0,13</u> 1,28±0,04	0,26 <0,001
АСТ (ммоль/ч·л) / AST (mmol/h·l)	0,25–0,54	<u>2,8±0,09</u> 0,46±0,02	<u>2,65±0,1</u> 1,12±0,08	0,27 <0,001

Примечание: в числителе — данные до начала лечения, в знаменателе — через 3 недели с момента начала лечения. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note: in the numerator — the data before the start of treatment, in the denominator — 3 weeks after the start of treatment. ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

соответственно: в среднем в 1,4/1,4; 1,5/1,4; 1,4/1,3 раза. Вместе с тем установлено повышение общего количества *Escherichia coli* в среднем в 1,3/1,2 раза. Эти данные указывают на изменение метаболической активности и вирулентности бактерий *Escherichia coli* и приобретение ими условно-патогенных свойств. Среди неферментирующих микробов наблюдалось увеличение числа колоний стафилококков — в 2,6/2,4 раза; клостридий — в 2,3/2,1 раза и дрожжевых грибов — в 1,6/1,6 раза соответственно. Результаты изучения влияния комплексного лечения на видовой и популяционный уровень микрофлоры полости толстой кишки у больных ХВГВ приведены в таблице 3.

При повторном изучении состояния микрофлоры кишечника через 3 недели с момента начала проведения лечения было установлено, что положительные изменения за это время наблюдались в большей степени у пациентов основной группы, которые дополнительно получали синбиотик, а вот в группе сравнения изменения после лечения были несущественные. По этой причине у больных с хронической патологией печени вирусного генеза по-прежнему сохранялись такие кли-

нические проявления, как чувство дискомфорта в брюшной полости, в особенности по ходу кишечника, избыточное газообразование, вздутие, неустойчивость стула. Как видно из таблицы 3, у пациентов группы сравнения на фоне сохраняющегося дефицита бактерий родов *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. отмечалось снижение колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки, что способствовало стойкому заселению слизистой оболочки патогенной и условно-патогенной флорой. Как показала практика, применение только комплексной общепринятой терапии у больных с ХВГВ не обеспечивает восстановление микрофлоры кишечника. Именно поэтому в комплексном лечении больных хроническим гепатитом В необходимо предусмотреть использование синбиотиков/пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., для коррекции количественных изменений представителей микрофлоры полости толстой кишки.

ВЫВОДЫ

1. В период очередного эпизода обострения ХВГВ у больных с фоновым дисбалансом

Таблица 3

Состояние микрофлоры кишечника у больных хроническим вирусным гепатитом В, сочетанным с дисбиозом кишечника, в динамике лечения

Table 3

The state of the intestinal microflora in patients with chronic viral hepatitis B combined with intestinal dysbiosis in the dynamics of treatment

Представители флоры / Representatives of the flora	Референсные значения / Reference values	Группы больных / Groups of patients		p
		основная / the main group (n=35)	сравнения / comparison group (n=37)	
<i>Bifidobacteria</i>	9,73±0,65	<u>6,78±0,70</u> 8,21 ± 0,49	<u>6,84±0,63</u> 7,72±0,70	0,95 0,57
<i>Lactobacillus</i>	7,24±0,44	<u>5,32±1,29</u> 6,29±1,31	<u>5,43±1,29</u> 5,89±1,29	0,95 0,89
<i>Bacteroids</i>	9,45±0,82	<u>6,43±0,59</u> 8,31±0,61	<u>6,72±0,59</u> 7,41±0,59	0,73 0,29
<i>E. coli</i>	8,92±0,53	<u>11,35±0,86</u> 9,32±0,28	<u>10,83±0,28</u> 9,84±0,28	0,57 0,19
<i>Staphylococcus</i>	2,86±0,35	<u>7,42±0,02</u> 3,84±0,03	<u>6,92±0,02</u> 4,47±0,02	<0,001 <0,001
<i>Clostridia</i>	3,65±0,46	<u>8,36±0,78</u> 4,90±0,02	<u>7,81±0,02</u> 5,73±0,02	0,48 <0,001
<i>Candida</i>	2,74±0,32	<u>4,27±0,08</u> 2,89±0,04	<u>4,29±0,07</u> 3,43±0,04	0,85 <0,001

* Статистически значимые различия по сравнению с данными до лечения (p <0,05).

* Statistically significant differences compared to pre-treatment data (p <0.05).

микробиоценоза толстой кишки кроме субъективной симптоматики, связанной с наличием астеновегетативного синдрома (100%), синдрома правого подреберья (83,3%) и внепеченочных проявлений (боли в суставах (65,3%)), отмечается также синдром кишечной диспепсии (83,3%).

2. При проведении биохимического обследования было установлено, что для периода обострения ХВГВ, сочетанным с нарушением микробиоты кишечника, характерным является ухудшение функциональных проб печени: умеренной степени выраженности гипербилирубинемия (70,8%), цитолитический синдром (87,5%).

3. При микробиологическом исследовании фекалий обследованных больных с ХВГВ установлено уменьшение количества *Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp. у всех больных (100%), повышение удельного веса *Escherichia coli* с низкой ферментативной активностью, а также рост условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

4. После трех недель проведения общепринятого лечения у больных ХВГВ в сочетании с дисбиозом кишечника у части больных, получавших синбиотик, значительно реже присутствовали жалобы на общую слабость (40,0%), снижение аппетита (25,7%) и работоспособности (34,3%), тяжесть в правом подреберье (31,4%), боли в животе (22,9%), метеоризм (20,0%), чередование запоров и поносов (22,9%). У большей части больных группы сравнения сохранялись все перечисленные жалобы, в особенности со стороны ЖКТ.

5. Полученные данные клинического обследования подтверждаются также результатами повторного биохимического анализа и микробиологического исследования кала. У пациентов, получавших стандартную терапию, сохранялась незначительная гипербилирубинемия (51,4%) наряду с ферментативной активностью (62,2%), и в особенности дефицит облигатных микроорганизмов и заселение слизистой оболочки патогенной и условно-патогенной флорой (89,2%).

6. Исходя из того, что использование только средств общепринятой терапии у больных с ХВГВ с дисбиозом кишечника не обеспечивает восстановление популяционного содержания микробиоты, возникает необходимость назначения пре- и пробиотических препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции. Трудный пациент. 2017;15(6-7): 1–6.
- Зайцев И.А., Новак И.Н., Зайцева О.Е., Кириенко В.Т. Генотипы HBV и противовирусная терапия гепатита В. Актуальна інфектологія. 2019;7(4):189–199. DOI: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178879.
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Электронный ресурс. Доступен по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.htm.l> (дата обращения 25.10.2023).
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы. М.: Медпресс-информ; 2016.

5. Соловьева Н.В., Давидович Н.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М. Роль нарушения микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017;1:92–98.
6. Урсова Н.И. Синдром избыточного бактериального роста: от понимания проблемы к лечению. Медицинский совет. 2017;1:198–203. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-198-203.
7. Шапиева Н.Т., Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Омарова Х.Г. Современные аспекты хронического гепатита В. Лечебный врач. 2019;5:82–87.
8. Эсауленко Е.В., Захаров К.А., Аликан И.С. и др. Выбор тактики ведения больных хроническим гепатитом В после завершения долгосрочной противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2018;10(3):108–114. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-108-114.
9. Якимович С.Е., Соцкая Я.А. Микроциркуляции у больных хроническим вирусным гепатитом В в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом на территории Луганской Народной Республики. Медицина: теория и практика. 2019;3:122–123.
10. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метабиотики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке. Трудный пациент. 2018;16(4):16–22.
4. Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Zharkova M.S. i dr. Algoritmy diagnostiki i lecheniya v hepatologii. [Algorithms of diagnosis and treatment in hepatology]. Spravochnye materialy. Moskva: Medpress-inform Publ.; 2016. (in Russian).
5. Solov'eva N.V., Davidovich N.V., Bazhukova T.A., Agafonov V.M. Rol' narusheniya mikroflory tolstoj kishki v mekhanizmakh povrezhdeniya pecheni pri hronicheskikh hepatitakh B i C. [The role of disorders of the colon microflora in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2017;1:92–98. (in Russian).
6. Ursova N.I. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta: ot ponimaniya problemy k lecheniyu. [Bacterial overgrowth syndrome: from understanding the problem to treatment]. Medicinskij sovet. 2017;1:198–203. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-198-203. (in Russian).
7. Shapieva N.T., Ponezheva Zh.B., Makashova V.V., Omarova H.G. Sovremennye aspekty hronicheskogo hepatita B. [Modern aspects of chronic hepatitis B]. Lechashchij vrach. 2019;5:82–87. (in Russian).
8. Esaulenko E.V., Zaharov K.A., Alikyan I.S. i dr. Vybor taktilki vedeniya bol'nyh hronicheskim hepatitom V posle zaversheniya dolgosrochnoj protivovirusnoj terapii. [The choice of management tactics for patients with chronic hepatitis B after the completion of long-term antiviral therapy]. Zhurnal infektologii. 2018;10(3):108–114. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-108-114. (in Russian).
9. Yakimovich S.E. Sockaya Ya.A. Mikrocirkulyacii u bol'nyh hronicheskim virusnym hepatitom B v sochetanii s hronicheskim nekal'kuleznym holecystitom na territorii Luganskoj Narodnoj Respubliki. [Microcirculation in patients with chronic viral hepatitis B in combination with chronic non-calculus cholecystitis on the territory of the Luhansk People's Republic]. Medicina: teoriya i praktika. 2019;3:122–123. (in Russian).
10. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. i dr. Antibiotiki, prebiotiki, probiotiki, metabiotiki pri izbytochnom bakterial'nom roste v tonkoj kishke. [Antibiotics, probiotics, prebiotics, metabiotics for excessive bacterial growth in the small intestine]. Trudnyj pacient. 2018;16(4):16–22. (in Russian).

REFERENCES

1. Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arhipova E.V., Filimonova O.Yu. Metabiotiki kak estestvennoe razvitiye probioticeskoy koncepcii. [Metabiotics as a natural development of the probiotic concept]. Trudnyj pacient. 2017;15(6-7):1–6. (in Russian).
2. Zajcev I.A., Novak I.N., Zajceva O.E., Kirienko V.T. Genotypy HBV i protivovirusnaya terapiya hepatita V. [HBV genotypes and hepatitis B antiviral therapy]. Aktual'na infektologiya. 2019;7(4):189–199. DOI: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178879. (in Russian).
3. Ivashkin V.T. Gastroenterologiya. Nacional'noe russkovo vodstvo. [Gastroenterology. National Leadership Elektronnyj resurs]. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html>. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.41.67.014
УДК 616.12-008.331.1+612.143+616.8-009.836+159.963.27+612.821.7

НАРУШЕНИЯ СНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

© Анастасия Евгеньевна Рыбина¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Кямалия Низамитдиновна Наджафова¹, Наида Адалат кызы Иманвердиева³

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

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

³ Астраханский государственный медицинский университет. 414004, г. Астрахань, Бакинская ул., д. 121

Контактная информация: Кямалия Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>
SPIN: 4547-2436

Для цитирования: Рыбина А.Е., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Иманвердиева Н.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 133–140. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.41.67.014>

Поступила: 19.03.2024

Одобрена: 13.05.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушения сна связаны с повышенным риском смертности среди населения, это обусловлено развитием таких заболеваний, как сахарный диабет, тревожно-депрессивное расстройство, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), ожирение. **Цель работы** — изучение характеристик сна у пациентов с неконтролируемой АГ. **Материалы и методы.** В исследование были включены 54 больных с гипертонической болезнью, которым оказывалась неотложная помощь в связи с неосложненным гипертоническим кризом. Для оценки диссомнических проявлений использовался оригинальный опросник. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics 23.0. **Результаты.** В ходе проведенного анализа было выявлено, что 27,8% больных АГ удовлетворены качеством своего сна, однако больший процент обследованных (72,2%) отмечает неудовлетворенность сном разной степени выраженности. Затруднение в засыпании испытывали 37% пациентов — у данной группы больных процесс отхода ко сну длится от 3 до 5 часов; 29,6% обследованных беспокоят внезапные пробуждения в течение ночи — из них у 13% пробуждение происходит 2–3 раза, у 16,7% — более 5 раз. Обследуемые также оценивали свое состояние после пробуждения, и только 33,3% отмечали нормальное самочувствие, наиболее часто пациенты испытывали сонливость (53,7%), усталость (9,3%) и раздражительность (3,7%). **Выводы.** Меньшая удовлетворенность сном ассоциируется с более высокими показателями привычного артериального давления у пациентов с АГ. Большая физическая активность прямо коррелирует с более быстрым процессом засыпания, продолжительность часов сна обратно коррелирует с привычными для пациента показателями диастолического артериального давления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальное давление, нарушения сна, артериальная гипертензия

SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

© Anastasiya E. Rybina¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2},
Kyamalya N. Nadzhafova¹, Naida A. Imanverdieva³

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

² Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratev str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

³ Astrakhan State Medical University. 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414004 Russian Federation

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272> SPIN: 4547-2436

For citation: Rybina AE, Fominykh YuA, Nadzhafova KN, Imanverdieva NA. Sleep disorders in patients with arterial hypertension. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):133–140. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.41.67.014>

Received: 19.03.2024

Revised: 13.05.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. *Introduction.* Sleep disorders are associated with an increased risk of mortality among the general population, this is due to an increased risk of developing diseases such as diabetes mellitus, anxiety and depressive disorder, coronary heart disease, hypertension, obesity.

The aim is to study the characteristics of sleep in patients with arterial hypertension. **Materials and methods.** The study included 54 patients with hypertension who received emergency care in connection with an uncomplicated hypertensive crisis. An original questionnaire was used to assess dissomnic manifestations in patients. Statistical processing was carried out using SPSS Statistics 23.0 application software packages. **Results.** As a result of the analysis, it was revealed that 27.8% of patients with hypertension are satisfied with the quality of their sleep, however, a larger percentage of patients (72.2%) note dissatisfaction with sleep of varying degrees. Difficulty in falling asleep was experienced by 37% of patients — in this group of patients, the process of falling asleep lasts from 3 to 5 hours; 29.6% of patients are disturbed by sudden awakenings during the night — 13% of them wake up 2–3 times, 16.7% — more than 5 times. In addition, patients subjectively assessed their condition after waking up, and only 33.3% noted normal well-being, most often patients feel drowsiness (53.7%), fatigue (9.3%) and irritability (3.7%).

Conclusions. Lower satisfaction with sleep is associated with higher usual blood pressure values in hypertensive patients. Greater physical activity is directly correlated with a faster onset of sleep, while the duration of sleep hours is inversely correlated with the patient's usual diastolic blood pressure values.

KEYWORDS: arterial blood pressure, sleep disorders, arterial hypertension

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее актуальной проблемой кардиологии и клинической картины внутренних болезней в целом [3, 7]. Это связано с широким распространением АГ во всем мире, поражением органов-мишеней и последующей стойкой утратой работоспособности, приводящей к огромным социально-экономическим потерям за счет инвалидизации населения и высокой смертности. При этом, несмотря на простоту и доступность лечения АГ, эффективного контроля артериального давления (АД) достигают лишь 14,4% мужчин и 30,9% женщин. Одной из причин является то, что этиология и патогенетические механизмы эссенциальной АГ до сих пор остаются не до конца изученными. Мультифакторность заболевания обусловлена сложными механизмами взаимодействия факторов внешней среды и генотипа индивидуума, определяющего функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой, калликреин-кининовой и симпато-адреналовой систем, вазодилатирующую функцию эндотелия [1, 8].

В настоящее время достаточно широко распространены в популяции и нарушения сна. Наиболее предрасположены к ним люди старшего возраста, особенно женщины, а также коморбидные пациенты с соматическими и нервно-психическими заболеваниями, люди с суточной работой. Было подсчитано, что более 30% всех взрослых имеют текущие симптомы нарушения сна, а распространенность их среди лиц старше 65 лет достигает 50% [4].

В Международной классификации расстройств сна 2005 г. выделено 6 категорий нарушений сна: инсомния, расстройства дыхания во сне, гиперсомния, расстройства циркадианного ритма сна, парасомния и расстройства движений во сне. Наиболее распространенными в популяции и клинически значимыми из них являются инсомния и расстройства дыхания во сне. Согласно той же Международной классификации (2005), к инсомниям относят повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного

вида [4]. К ним относится спектр симптомов, таких как проблемы с вниманием, концентрацией или памятью, усталость, общее недомогание или снижение работоспособности.

Нарушения сна связаны с повышенным риском смертности среди населения, что обусловлено развитием таких заболеваний, как сахарный диабет, тревожно-депрессивное расстройство, ишемическая болезнь сердца, АГ, ожирение. Патогенетические механизмы развития этих заболеваний при расстройствах сна включают, прежде всего, дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и увеличение симпатической нервной активности.

В 2016 г. Американская кардиологическая ассоциация представила доказательства связи нарушений сна с сердечно-сосудистыми заболеваниями и опубликовала научное заявление, в котором просила организации здравоохранения разработать рекомендации при ряде нарушений сна, включая бессонницу [6]. Помимо продолжительности сна, также необходимо обращать внимание на качество сна, его взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

НЕКОТОРЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ СНА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Несмотря на то что патогенез расстройств при сочетании бессонницы и сердечно-сосудистых заболеваний до конца не изучен, существует множество механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, включая нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, повышенную активность симпатической нервной системы, усиление системного воспаления и атеросклеротического поражения сосудов, которое лежит в основе развития ишемической болезни сердца. При хронической бессоннице человек находится в состоянии условного перманентного гипервозбуждения. Это, прежде всего, объясняется увеличением активности симпатической нервной системы и влиянием таких гормонов, как адренокортикотропный и кортизол, секреция которых у таких людей повышенна на всем протяжении сна.

Бессонница сопровождается усилением метаболизма глюкозы в мозге в течение сна и бодрствования, а также неспособностью поддерживающих бодрствование зоны мозга деактивироваться при переходе ко сну. Области центральной нервной системы, регулирую-

щие цикл сон–бодрствование (ствол мозга, гипоталамус, основание мозга), аномально сверхактивны в течение сна. Центральная лимбическая система также гиперактивна у пациентов с бессонницей первичной и сопряженной с депрессией, и эта аномальная активность сохраняется на протяжении медленной фазы сна. В результате гиперметаболизма во время сна, в течение бодрствования в префронтальной коре наблюдается снижение активности, сопровождающееся приступами усталости [9]. Этот механизм лежит в основе ощущений сонливости и разбитости, которые испытывает пациент после некачественного сна.

Хроническая активация или нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси может привести не только к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, но также к резистентности к инсулину, сахарному диабету и расстройствам психического здоровья, таким как тревога и депрессия. А сахарный диабет является доказанным фактором, ухудшающим прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 5–7].

Помимо сахарного диабета недооцененной проблемой у пациентов с нарушением сна является ухудшение их психологического статуса. Последствием тревожности является неблагоприятный эмоциональный фон, в котором возбуждающие процессы преобладают над тормозными. Такие процессы сопровождаются повышением концентрации кортизола, который обладает вазоконстриктивным действием [12].

Таким образом, у пациентов с бессонницей развивается континuum патологических процессов, в центре которого находятся сдвиги гормонального статуса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение характеристик сна у пациентов с неконтролируемой АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 54 пациента с гипертонической болезнью, которым оказывалась неотложная помощь в связи с неосложненным гипертоническим кризом. Для оценки диссомнических проявлений у больных использовался оригинальный опросник. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 23.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывались абсолютное значение и относительная частота в процен-

так. В целях корреляционного анализа рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ), его положительные значения свидетельствовали о наличии между двумя переменными прямой, а отрицательные — обратной связи. Характеристика силы корреляций определялась по шкале Чеддока: $\rho=0,0-0,3$ расценивалось как отсутствие или показатель слабой тесноты связи; $\rho=0,4-0,7$ — как умеренная; $\rho > 0,70$ — как сильная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследуемых 40,7% пациентов составили женщины, 59,3% — мужчины, сред-

ний возраст обследованных составил 69,5 лет. При оценке анамнестических данных выявлено, что наиболее часто больные предъявляют жалобы на головную боль (51,9%), слабость (42,6%) и боль в груди (33,3%). Распределение жалоб представлено в таблице 1. Оцениваемые параметрические показатели пациентов представлены в таблице 2.

В результате проведенного анализа было выявлено, что только 27,8% больных АГ удовлетворены качеством своего сна, больший процент пациентов (72,2%) отмечает неудовлетворенность сном разной степени выраженности. Полученные данные подтверждают, что нарушения сна — не редкость для пациентов с АГ. Для практикующего врача эта информация значима с точки зрения сбора анамнеза.

Таблица 1
Основные жалобы пациентов (N=54)

Table 1

Main patient complaints (N=54)

Симптомы / Symptoms	N (%)
Головная боль / Headache	28 (51,9%)
Головокружение / Dizziness	4 (7,4%)
Слабость / Weakness	23 (42,6%)
Боль в груди / Chest pain	18 (33,3%)
Тремор / Tremor	7 (13,0%)
Мушки перед глазами / Floaters in front of the eyes	5 (9,3%)
Одышка / Shortness of breath	3 (5,6%)
Тошнота / Nausea	4 (7,4%)
Рвота / Vomiting	4 (7,4%)

По данным исследования, затруднение в засыпании испытывают 37% пациентов, у данной группы больных процесс засыпания длится от 3 до 5 часов. 29,6% обследованных беспокоят внезапные пробуждения в течение ночи, из них у 13% происходит пробуждение 2–3 раза, у 16,7% — более 5 раз за ночь. В норме процесс засыпания должен занимать у человека не более 30 минут, аочных пробуждений быть не должно.

Пациенты также оценивали свое состояние после пробуждения, и только 33,3% отмечали нормальное самочувствие. Наиболее часто больные испытывали сонливость (53,7%), усталость (9,3%) и раздражительность (3,7%). Как отмечалось ранее, такое состояние возникает из-за повышенного метаболизма во время сна и снижения активности в префронтальной коре после пробуждения.

Таблица 2
Количественные показатели у обследованных

Table 2
Quantitative indicators of the surveyed

Показатель / Indicator	Значение Ме (Q1:Q3)
Возраст, лет / Age, years	69,5 (60,0; 77,25)
Максимальное систолическое давление, мм рт.ст. / Max Systolic Blood Pressure, mm Hg	200 (190,0; 210,0)
Максимальное диастолическое давление, мм рт.ст. / Max Diastolic Blood Pressure, mm Hg	100 (90,0; 100,0)
Нормальное систолическое давление, мм рт.ст. / Normal Systolic Blood Pressure, mm Hg	140 (130,0; 140,0)
Нормальное диастолическое давление, мм рт.ст. / Normal Diastolic Blood Pressure, mm Hg	80 (80,0; 90,0)
Сон, часы / Sleep, hours	6 (5,0; 8,0)
Засыпание, часы / Falling Asleep, hours	3 (2,0; 5,25)
Пробуждение, часы / Waking Up, hours	8 (7,0; 9,0)

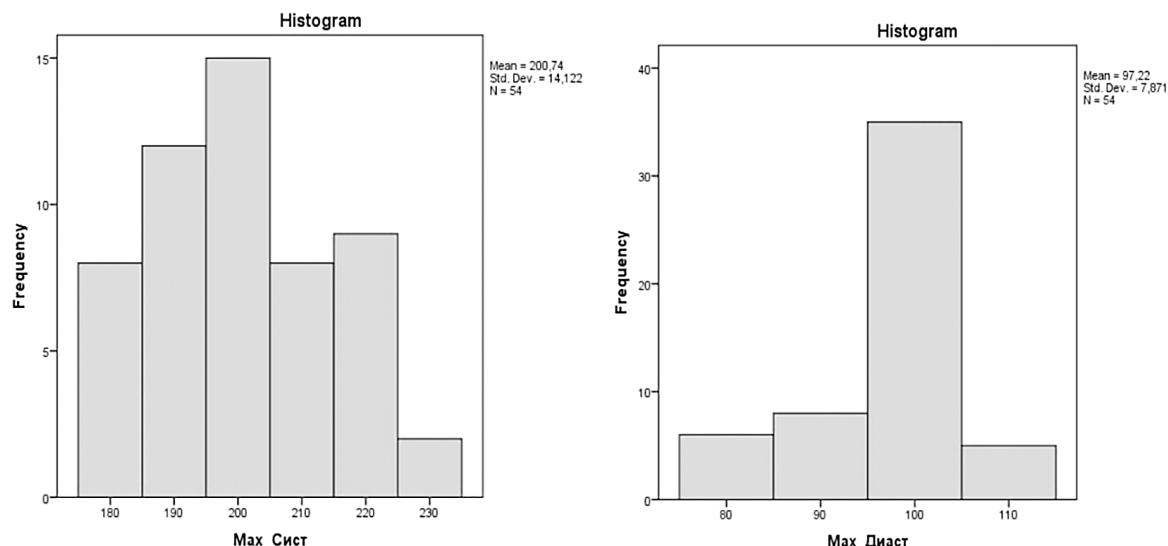


Рис. 1. Максимальные цифры систолического и диастолического артериального давления у пациентов

Fig. 1. Maximum values of systolic and diastolic pressure in patients

Таблица 3

Частота гипертонических кризов у пациентов

Table 3

The frequency of hypertensive crises in patients

Частота / Frequency	Реже раза в год / Less often than once a year — 9 (16,7%) Раз в год / Once a year — 19 (35,2%) Раз в полгода / Every six months — 14 (25,9%) Чаще, чем раз в полгода / More often than once every six months — 12 (22,2%)
Способ купирования повышенного АД / Ways to lower high blood pressure	Капотен самостоятельно / Captopril on your own — 8 (14,8%) Моксонидин самостоятельно / Moxonidine on your own — 9 (16,7%) Вызов скорой медицинской помощи / Emergency medical services call — 37 (68,5%)

Как видно из гистограммы (рис. 1), в структуре систолического АД наиболее преобладают значения 200 мм рт.ст., среди диастолического — 100 мм рт.ст.

На рисунке 2 представлена структура распределения продолжительности ночного сна среди опрошенных пациентов. Наиболее частый ответ — 5 и 8 часов. По современным данным норма сна должна составлять 7–8 часов. Однако несмотря на то, что достаточно большой процент пациентов спит по 8 часов, 72,2% опрошенных не удовлетворены качеством сна. Как видно, не всегда есть прямая связь между длительностью сна и удовлетворенностью его качеством.

В таблице 3 отражена информация о частоте гипертонических кризов у опрошенных. Значительная доля обследованных пациентов оказались подвержены регулярным проявлениям гипертонических кризов, 68,5% не могут справится с повышением АД в домашних условиях самостоятельно.

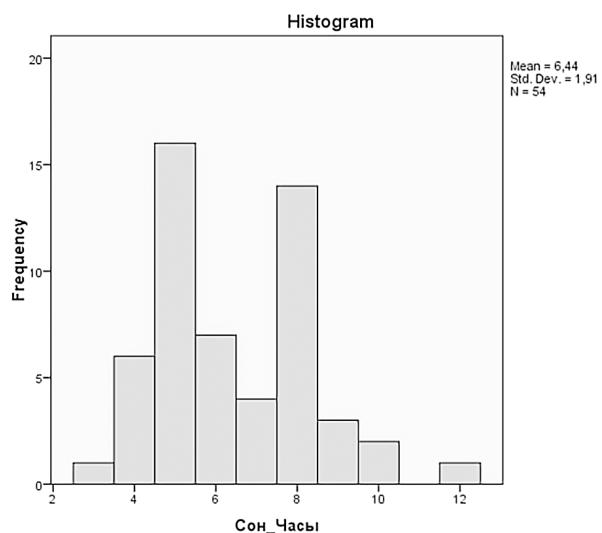


Рис. 2. Распределение продолжительности ночного сна среди опрошенных

Fig. 2. Distribution of night sleep hours among surveyed

Таблица 4

Выявленные корреляционные связи между изучаемыми показателями

Таблица 4

The revealed correlations between the studied indicators

Параметры оценки / Evaluation parameters	Привычное систолическое АД / Usual systolic blood pressure	Привычное диастолическое АД / Usual diastolic blood pressure	Затруднения в засыпании / Difficulties falling asleep
Субъективная оценка сна / Subjective sleep assessment	$\rho=-0,274$ $p=0,045$	—	—
Объем физической активности / Level of physical activity	—	—	$\rho=-0,288$ $p=0,035$
Сон, часы / Sleep in hours	—	$\rho=-0,389$ $p=0,004$	—
Внезапные пробуждения / Sudden awakenings	—	—	$\rho=-0,490$ $p < 0,001$

По данным корреляционного анализа выявлен ряд взаимосвязей (табл. 4).

Как видно из представленной таблицы, меньшая удовлетворенность сном ассоциировалась с более высокими уровнями привычного АД у пациентов. Выявлено также, что продолжительность сна обратно коррелирует с привычными для пациента показателями диастолического АД. В норме диастолическое АД должно находиться в диапазоне 70–90 мм рт.ст. Диастолическая АГ присутствует при избытке объема циркулирующей крови либо высокой жесткости сосудистой стенки. Исследование показало, что толщина внутренней и средней оболочек сонной артерии была больше у пожилых пациентов с общим временем сна ≤ 5 часов по сравнению с теми, у кого общее время сна ≥ 7 часов. Подразумевается, что короткая длительность сна связана с более высоким риском развития атеросклероза [11].

Задержка жидкости в организме может быть связана с патологией почек. В одном из недавних исследований авторы изучали связь между продолжительностью сна и альбумино-креатининовым соотношением в моче (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio — UACR), установив, что слишком короткая или длительная продолжительность сна были в значительной степени связаны с высокими уровнями UACR. Таким образом, метаболические эффекты нарушений сна могут приводить к высокому риску развития хронической болезни почек [10, 11].

Большая физическая активность ассоциировалась у пациентов с более быстрым процессом засыпания (табл. 4). Американская ас-

социация, занимающаяся изучением патологий сна, предлагает применение физических упражнений как метод нефармакологического лечения нарушений сна. Однако важное значение имеет время занятия спортом, интенсивность, длительность нагрузки и уровень индивидуальной физической готовности. Однократные тренировки имеют скоротечный эффект, снижая сонливость. Вместе с тем регулярная физическая нагрузка увеличивает общую продолжительность сна (особенно сильно дельта-сна, фаза 4), задерживает наступление эпизодов быстрого сна. Упражнения, выполненные утром, могут улучшать сон, тогда как вечерняя тренировка имеет противоположный эффект [9].

ВЫВОДЫ

У пациентов с неконтролируемой АГ:

- часто встречаются нарушения сна, а именно частые ночные пробуждения и затруднения засыпания;
- неудовлетворенность сном ассоциирована с более высокими значениями привычного систолического АД, меньшая продолжительность сна — с более высокими показателями привычного диастолического АД;
- повышение физической активности способствует улучшению процессов засыпания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с нарушениями сна встречаются в популяции все чаще. Весомый процент сре-

ди таких пациентов составляют пожилые коморбидные больные, в том числе с АГ. Ведение таких пациентов имеет свои особенности, и лечащему врачу необходимо использовать все возможности, чтобы ограничить влияние этого неблагоприятного фактора на организм пациента. Это может быть достигнуто путем проведения бесед о гигиене сна, увеличением адекватной физической нагрузки, направлением при необходимости на консультацию к неврологу и сомнологу для подбора необходимой терапии патологии сна.

Нормализация сна — важный фактор, способствующий поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы и организма в целом, и потому коррекции нарушений сна следует уделять большее внимание в клинической картине внутренних болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский А.В., Дробышева Е.С., Резова Н.В., Токмачев Р.Е. Влияние нарушения сна на течение артериальной гипертензии. Лечащий врач. 2019;7:28–30.
2. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). Russian Biomedical Research (Российские биомедицинские исследования). 2020;5(3):59–62.
3. Глушенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV.
4. Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Курякова Е.А. Нарушения сна в общесоматической практике. Вестник ВолГМУ. 2013;48(4):2–7.
5. Петров А.М., Гиннатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд. Учебное пособие. Казань: КГМУ; 2012.
6. Тайсон Кристал К., Нванкво Ч., Лин П.-Х., Светкий Л.П. Диетологический подход к лечению артериальной гипертонии. Особенности питания в специфических популяциях. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2013;1(1):63–73.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи. University Therapeutic Journal. 2022;4(2):4–13.
8. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. Университетский терапевтический вестник. 2019;1(1):84–101.
9. Huang S.T., Lin C.L., Yu T.M., Yang T.C., Kao C.H. Nonapnea sleep disorders and incident chronic kidney disease: a population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e429. DOI: 10.1097/MD.0000000000000429.
10. Javaheri S., Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. Chest. 2017;152(2):435–444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
11. Sofi F., Cesari F., Casini A., Macchi C., Abbate R., Gennini G.F. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(1):57–64. DOI: 10.1177/2047487312460020.
12. Taylor B.C., Wilt T.J., Welch H.G. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of “normal”. J Gen Intern Med. 2011;26(7):685–90. DOI: 10.1007/s11606-011-1660-6.

REFERENCES

1. Budnevskii A.V., Drobysheva E.S., Rezova N.V., Tokmachev R.E. Vliyanie narusheniya sna na techenie

- arterial'noi gipertenzii. [Influence of sleep disorders on the course of arterial hypertension.]. Lechashchij vrach. 2019;7:28–30. (in Russian).
2. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Patogenez arterial'noj gipertenzii (Lekciya). [Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture)]. Russian Biomedical Research (Rossijskie biomedicinskie issledovaniya). 2020;5(3):59–62. (in Russian).
 3. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zbolevaemost' – odna iz vazhnejshih problem zdorovoye zhizni. [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. Medicina i organizaciya zdorovoye zhizni. 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV. (in Russian).
 4. Kurushina O.V., Barulin A.E., Babushkin Ya.H., Kurakova E.A. Narusheniya sna v obshchesomaticeskoy praktike. [Sleep disorders in general somatic practice]. Vestnik VolGGMU. 2013;48(4):2–7. (in Russian).
 5. Petrov A.M., Giniatullin A.R. Neirobiologiya sna: sovremennyi vzglyad. [Neurobiology of sleep: a modern view]. Uchebnoe posobie. Kazan': KGMU Publ.; 2012. (in Russian).
 6. Tajson K.K., Nvankvo Ch., Lin P.-H., Svetkij L.P. Dietologicheskij podhod k lecheniyu arterial'noj gipertenzii. Osobennosti pitaniya v specificheskikh popul'iaciyah. [Dietetic approach to arterial hypertension treatment. Features of nutrition in specific popula- tions]. Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2013;1(1):63–73. (in Russian).
 7. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-pathogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. University Therapeutic Journal. 2022;4(2):4–13.
 8. Fominyh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Komorbidnost' pri metabolicheskem sindrome: reshennye i nereshennye voprosy. [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2019;1(1):84–101. (in Russian).
 9. Huang S.T., Lin C.L., Yu T.M., Yang T.C., Kao C.H. Nonapnea sleep disorders and incident chronic kidney disease: a population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e429. DOI: 10.1097/MD.0000000000000429.
 10. Javaheri S., Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. Chest. 2017;152(2):435–444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
 11. Sofi F., Cesari F., Casini A., Macchi C., Abbate R., Gennini G.F. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(1):57–64. DOI: 10.1177/2047487312460020.
 12. Taylor B.C., Wilt T.J., Welch H.G. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of «normal». J Gen Intern Med. 2011;26(7):685–90. DOI: 10.1007/s11606-011-1660-6.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.12.46.015
УДК 611.81+612.825.8+575.113.3+591.481+611.81-053.5-008-07

О ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В АНАЛИЗЕ ПРИЧИН ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Екатерина Владимировна Булычева

Оренбургский государственный медицинский университет. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

Контактная информация: Екатерина Владимировна Булычева — к.м.н., доцент кафедры сестринского дела.
E-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674> SPIN: 8985-3210

Для цитирования: Булычева Е.В. О перспективности использования методов персонифицированной медицины в анализе причин формирования функционального уровня центральной нервной системы детей и подростков школьного возраста // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 141–152. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.12.46.015>

Поступила: 29.02.2024

Одобрена: 30.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. *Введение.* Состояние здоровья детей и подростков школьного возраста приобретает особую значимость в условиях постоянного действия высокого уровня напряженности учебной деятельности. Необходимо дополнение данных о механизмах поддержания умственной работоспособности через понимание механизмов поддержания не только высокого функционального уровня центральной нервной системы, являющейся физиологической основой эффективного умственного труда школьника, но и генетических вариаций. *Материалы и методы.* У 198 школьников старшего школьного возраста оценен функциональный уровень центральной нервной системы и умственная работоспособность по методике вариационной хронорефлексометрии с последующим сравнением с учетом наличия патологических замен в генах на примере *COMT* (rs 4680), *MHRF* (rs C677T), *CPOX* (rs1131857). Умственная работоспособность подростков исследована по показателям вариационной хронорефлексометрии. *Результаты.* Большинство школьников имели гетерозиготный полиморфизм генов *COMT* (61,9%), *MHRF* (71,9%) и *CPOX* (73,5%). Доля школьников с нормальной умственной работоспособностью среди носителей патологического аллеля в гене *MHRF* (rs C677T) составило 38,6%; в гене *CPOX* (rs1131857) — 41,5%; в гене *COMT* (rs 4680) — 58,3%. Показатели функционального состояния центральной нервной системы, определяющие уровень умственной работоспособности, были практически одинаковыми у носителей патологического аллеля в генах *CPOX* (rs1131857) и *MHRF* (rs C677T). У носителей же патологического аллеля в гене *COMT* (rs 4680) по сравнению с двумя другими генами отмечено увеличение на 12,5–52,1%. *Ограничения исследования.* Ограничением исследования стало использование трех кандидатных генов по принципу «случай–контроль», тогда как на показатели умственной работоспособности могут влиять и другие гены, но для этого необходимо использовать метод анализа взаимосвязи геномных ассоциаций GWAS (Genome-wide association study). *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о перспективности развития персонифицированной гигиены детей и подростков в аспекте изучения генетической индивидуальной чувствительности к факторам учебного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиморфизм генов, умственная работоспособность

ABOUT THE PROSPECTS OF USING PERSONALIZED METHODS MEDICINE IN THE ANALYSIS OF THE CAUSES OF THE FORMATION OF THE FUNCTIONAL LEVEL THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF CHILDREN AND ADOLESCENTS OF SCHOOL AGE

© Ekaterina V. Bulycheva

Orenburg State Medical University. 6 Sovetskaya str., Orenburg 460000 Russian Federation

Contact information: Ekaterina V. Bulycheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nursing. E-mail: bulycheva_yekaterina@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674> SPIN: 8985-3210

For citation: Bulycheva EV. About the prospects of using personalized methods medicine in the analysis of the causes of the formation of the functional level the central nervous system of children and adolescents of school age. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):141–152. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.12.46.015>

Received: 29.02.2024

Revised: 30.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. **Introduction.** The state of health of children and adolescents of school age is of particular importance in conditions of constant action of a high level of intensity of educational activity. It is necessary to supplement data on the mechanisms of maintaining mental performance, through understanding the mechanisms of maintaining not only a high functional level of the central nervous system, which is the physiological basis for effective mental work of a student, but also genetic variations. **Materials and methods.** In 198 high school students, the functional level of the central nervous system and mental performance were assessed using the method of variational chronoreflexometry, followed by a comparison taking into account the presence of pathological substitutions in genes using the example of *COMT* (rs 4680), *MHFR* (rs C677T), *CPOX* (rs1131857). The mental performance of adolescents was studied according to the indicators of variational chronoreflexometry. **Results.** The majority of schoolchildren had heterozygous polymorphism of the *COMT* (61.9%), *MHFR* (71.9%) and *CPOX* (73.5%) genes. The number of schoolchildren with normal mental performance among carriers of the pathological allele in the *MHFR* gene (rs C677T) was 38.6%; in the *CPOX* gene (rs1131857) — 41.5%; in the *COMT* gene (rs 4680) — 58.3%. Indicators of the functional state of the central nervous system, determining the level of mental performance, were almost the same in carriers the pathological allele in the genes *CPOX* (rs1131857) and *MHFR* (rs C677T). Carriers of the same pathological allele in the *COMT* gene (rs 4680) showed an increase of 12.5–52.1% compared to the other two genes. **Limitations of the study.** The limitation of the study was the use of three candidate genes according to the “case-control” principle, whereas other genes can also affect mental performance, but for this it is necessary to use the method of analyzing the relationship of genomic associations (Genome-wide association study, GWAS). **Conclusion.** The data obtained indicate the prospects for the development of personalized hygiene of children and adolescents in the aspect of studying genetic individual sensitivity to factors of the educational process.

KEYWORDS: gene polymorphism, mental performance

ВВЕДЕНИЕ

Среди актуальных проблем современной образовательной среды специалисты отмечают умственные и эмоциональные перегрузки у школьников [15] за счет постоянного роста интенсивности обучения [2, 3, 13]. В связи с этим становится актуальным уточнение причин формирования различной степени выраженности диспропорций в возможностях учащихся и учебной нагрузки. В идентичных условиях одни учащиеся справляются с нагрузкой, другие — нет. С одной стороны, есть очевидные причины в данной ситуации, такие как сниженная резистентность организма [18], наличие функциональных отклонений и хронических заболеваний [8, 10]. С другой стороны, развитие персонализированной гигиены детей и подростков [12] позволяет исследовать этот вопрос и на генетическом уровне. Перспективным становится определение осо-

бенностей фенотипического проявления работы центральной нервной системы у школьников, которая определяет их работоспособность на учебных занятиях в целом. Нестабильность генома в онтогенезе может проявляться не только в половых клетках, но и в соматических [17]. В настоящее время приобретает особую актуальность новая концепция «динамического генома» нервной системы. С этой позиции становится очевидной необходимость исследования роли геномных вариаций на ход онтогенеза центральной нервной системы. Учитывая высокую динамичность и активность развития центральной нервной системы в подростковом возрасте, действием в этот период высоких интеллектуальных нагрузок, связанных с профильным обучением и подготовкой к Единому государственному экзамену (ЕГЭ), представляется научный интерес исследование ресурсности умственной работоспособности старшеклассников с учетом генетического полиморфизма.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности проявления показателей центральной нервной системы у школьников с учетом полиморфизма некоторых генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено среди подростков старшего школьного возраста, обучающихся в городских общеобразовательных организациях. Предварительно от родителей обучающихся было получено информированное согласие. При формировании выборки подростков для исследования были разработаны критерии включения и исключения. К критериям включения относилось отсутствие острых заболеваний в течение последних 2 недель; участие в соревнованиях, олимпиадах; обучение в общеобразовательной организации не менее 10 лет. К критериям исключения относилось отсутствие информированного согласия на момент обследования подростка или отказ подростка от участия в исследовании.

Согласно литературным источникам, на деятельность центральной нервной системы влияет большое разнообразие генетических полиморфизмов. В рамках настоящего исследования изучался полиморфизм трех генов: *COMT* (*rs 4680, Val158MET (C472A) COMT*), *MHRF* (*rs C677T*), *CPOX* (*rs1131857 (A>C)*), клеточные механизмы которых достаточно хорошо изучены и позволили бы на основании опубликованных данных объяснить результаты проведенных исследований. В качестве биологического материала для генетического исследования брался соскоб buccального эпителия с соблюдением всех требований по отбору образцов используемым методом. Непосредственно генетическое исследование взятых 230 образцов проводилось бюро судебно-медицинской экспертизы ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (лицензия ФС-56-01-000819 от 13.12.13 г.). Из 230 образцов результаты были получены по 198 образцам, которые и были включены в анализ настоящего исследования. С учетом результатов генетического полиморфизма по каждому гену подростки были поделены на две подгруппы: группа гомозигот с «нормальными» аллелями и группа носителей мутантного аллеля (гетерозиготы + гомозиготы с обоими патологическими аллелями).

На основании распределения подростков по подгруппам был проведен сравнительный анализ с использованием параметрического ста-

тистического метода (*t*-критерий Стьюдента) показателей умственной работоспособности старшеклассников. Умственная работоспособность старшеклассников оценивалась компьютерным методом вариационной хронорефлексометрии. Анализу подвергались статистические показатели простой зрительно-моторной реакции: среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*S*), медиана модального класса (*Mo*), максимальная вероятность частоты, соответствующая пределам модального класса (*Pmax*), диапазон времени реакции, соответствующий уровню вероятности от 0,5 *Pmax* (*dT*), время простой зрительно-моторной реакции (*T*). Автоматический пересчет указанных статистических показателей по формулам М.П. Мороз (2003) позволил получить данные функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС), определяющей качественные и количественные характеристики умственной работоспособности: функционального уровня нервной системы (ФУС), устойчивости нервной реакции (УР), уровня функциональных возможностей сформированной функциональной системы (УФВ) [14].

Статистические данные представлены в виде доли явления в общей совокупности изучаемых факторов (%), среднего значения (*M*), стандартного отклонения (*σ*) и средней ошибки (*m*). Количественные переменные анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали данные при *p* ≤ 0,05. Все полученные данные проанализированы с помощью прикладных программ STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство школьников имели гетерозиготный полиморфизм генов *COMT* (61,9%), *MHRF* (71,9%), *CPOX* (73,5%). Статистические показатели простой зрительно-моторной реакции у носителей патологического аллеля гена *COMT* не отличались от показателей носителей нормальных гомозигот (табл. 1).

В то же время конвертация статистических данных по формулам методики М.П. Мороз в ФУС, УР и УФВ выявила некоторые особенности (рис. 1). Так, отмечено достоверное увеличение у носителей патологического аллеля *COMT* (*val/met + met/met*) относительно данных подростков с нормальными гомозиготами ФУС на 17,4%; УФВ — на 35,7%. Уровень устойчивости нервной реакции был в сравниваемых подгруппах практически на

Таблица 1

Статистические показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *COMT* (стандартные единицы)

Table 1

Statistical indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele of gene *COMT* (standard unit)

Показатель / Indicator	Группы школьников / Groups of schoolchildren	
	1-я группа / 1 st group (val/val)	2-я группа / 2 nd group (val/met + met/met)
Среднее значение / Average value (M)	323,3±8,90	271,7±6,65
Стандартное отклонение / Standard deviation (S)	69,0±4,52	62,1±4,10
Медиана модального класса / Median of the modal class (Mo)	0,288±0,008	0,22±0,01
Максимальная вероятность частоты, соответствующая пределам модального класса / The maximum frequency probability corresponding to the limits of the modal class (Pmax)	0,29±0,030	0,21±0,02
Диапазон времени реакции, соответствующий уровню вероятности от 0,5 Pmax / The reaction time range corresponding to the probability level from 0.5 Pmax (dT)	0,06±0,013	0,07±0,019
Время простой зрительно-моторной реакции / The time of a simple visual-motor reaction (T)	0,32±0,006	0,31±0,005

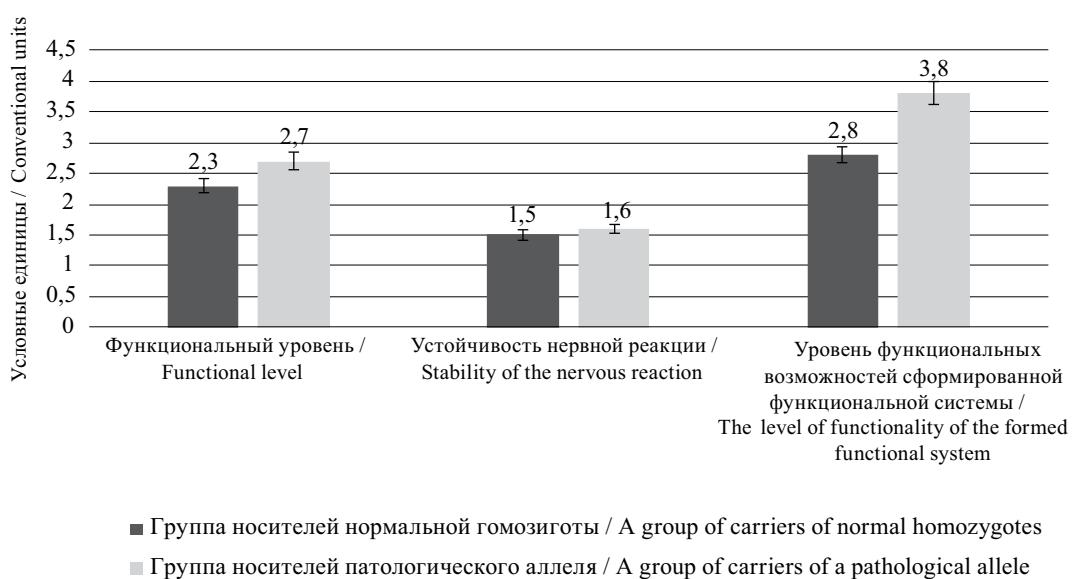


Рис. 1. Показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *COMT*. * $p \leq 0,05$ при сравнении данных подростков носителей нормальной гомозиготы гена *COMT* (val/val) с данными подростков — носителей патологического аллеля (val/met + met/met)

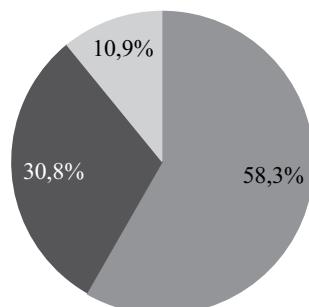
Fig. 1. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *COMT* gene. * $p \leq 0.05$ when comparing the data of adolescents carriers of the normal homozygote of the *COMT* gene (val/val) with the data of adolescents carriers of the pathological allele (val/met + met/met)

одном уровне: $1,5 \pm 0,31$ и $1,6 \pm 0,27$ усл. ед. Выявлен интересный факт, что нормальный уровень умственной работоспособности в 1,4 раза чаще встречался у носителей патологического аллеля в гене *COMT*, и в этой же группе подростков в 1,7 раза реже встре-

чались подростки с существенно сниженной работоспособностью (рис. 2).

Наличие патологического аллеля в гене *MTHFR* определяло достоверное увеличение двух статистических показателей функционального состояния ЦНС, таких как М — на 6,6%

Группа носителей нормальной гомозиготы /
A group of carriers of normal homozygotes



Группа носителей патологического аллеля /
A group of carriers of a pathological allele

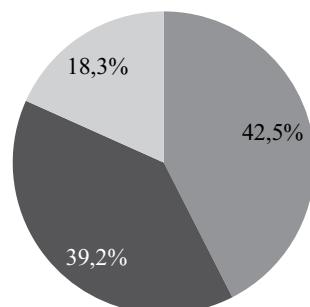


Рис. 2. Распределение подростков с учетом уровня умственной работоспособности и носительства патологического аллеля в гене *COMT*

Fig. 2. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *COMT* gene

Таблица 2

Статистические показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *MTHFR* (стандартные единицы)

Table 2

Statistical indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele of gene *MTHFR* (standard unit)

Показатель / Indicator	Группы школьников / Groups of schoolchildren	
	1-я группа / 1 st group (C/C)	2-я группа / 2 nd group (C/T+T/T)
Среднее значение / Average value (M)	319,4±2,01	340,4±0,37*
Стандартное отклонение / Standard deviation (S)	67,0±7,24	77,6±4,49
Медиана модального класса / Median of the modal class (Mo)	0,286±0,007	0,294±0,0006
Максимальная вероятность частоты, соответствующая пределам модального класса / The maximum frequency probability corresponding to the limits of the modal class (Pmax)	0,275±0,024	0,278±0,013
Диапазон времени реакции, соответствующий уровню вероятности от 0,5 Pmax / The reaction time range corresponding to the probability level from 0.5 Pmax (dT)	0,08±0,008	0,08±0,006
Время простой зрительно-моторной реакции / The time of a simple visual-motor reaction (T)	0,31±0,009	0,33±0,004*

* p ≤ 0,05 при сравнении данных полиморфизма гена *MTHFR* C/C с данными носителей аллеля T (*MTHFR* C/T+ *MTHFR* T/T).

* p ≤ 0,05 when comparing the data of the polymorphism of the *MTHFR* C/C gene with the data of carriers of the T allele (*MTHFR* C/T+ *MTHFR* T/T).

(319,4±2,01 усл. ед. и 340,4±0,37 усл. ед., p ≤ 0,05) и T — на 6,4% (0,31±0,009 усл. ед. и 0,33±0,004 усл. ед., p ≤ 0,05), остальные показатели достоверно не отличались, но у носителей патологического аллеля относительно носителей нормальных гомозигот они были незначительно выше (табл. 2).

В связи с вышеуказанным ФУС, УР и УФВ у подростков носителей патологического аллеля были незначительно ниже, но при этом достоверных различий не выявлено (рис. 3).

Распределение подростков исследуемых групп по уровню работоспособности было

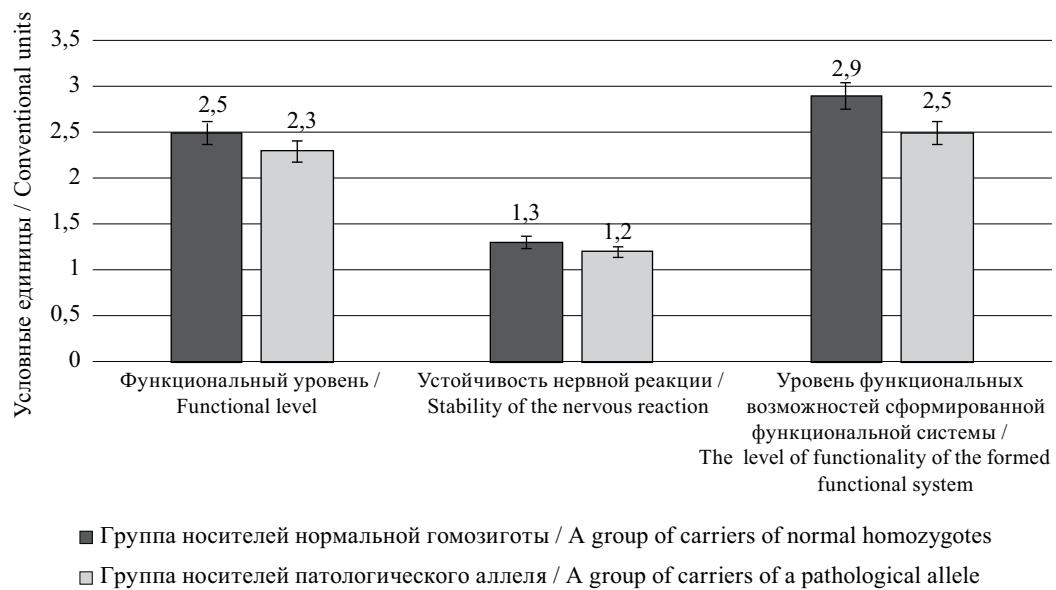


Рис. 3. Показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *MTHFR*

Fig. 3. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *MTHFR* gene

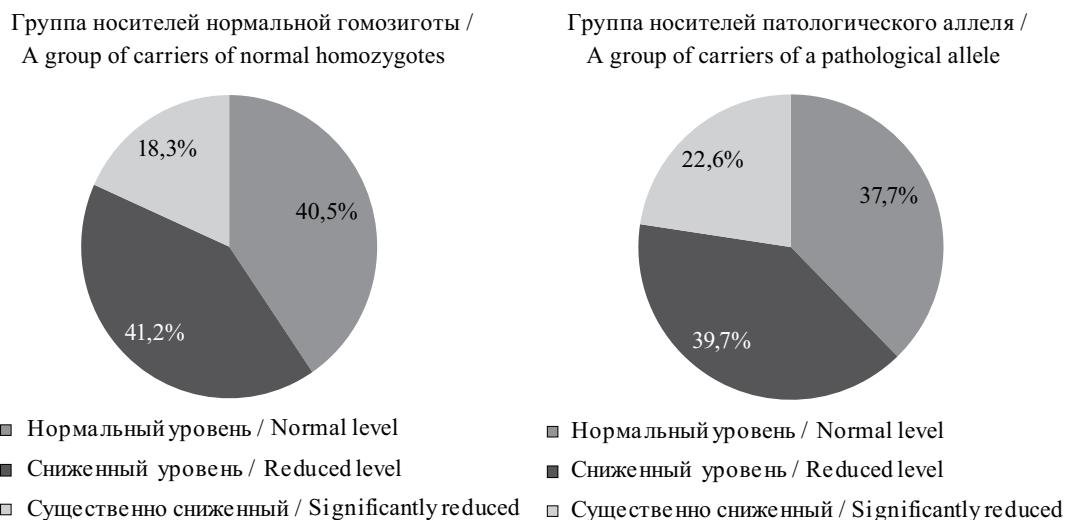


Рис. 4. Распределение подростков с учетом уровня умственной работоспособности и носительства патологического аллеля в гене *MTHFR*

Fig. 4. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *MTHFR* gene

практически одинаковым (рис. 4). Тем не менее определена тенденция уменьшения числа подростков с нормальной умственной работоспособностью на 2,8% и увеличения подростков с существенно сниженной работоспособностью на 4,3% среди носителей патологического аллеля в гене *MTHFR*, чем среди подростков носителей нормальной гомозиготы этого гена.

Как и в случае сравнительного анализа данных по генетическому полиморфизму гена

MTHFR, статистические показатели функционального состояния ЦНС у подростков носителей нормальной гомозиготы и носителей патологического аллеля гена *CPOX* не имели достоверных различий (табл. 3). Однако все эти показатели были незначительно ниже у подростков носителей патологического аллеля, чем у подростков носителей нормальной гомозиготы.

Незначительное сокращение временных статистических показателей простой зрительно-

Таблица 3

Статистические показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *CPOX* (стандартные единицы)

Table 3

Statistical indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele of gene *CPOX* (standard unit)

Показатель / Indicator	Группы школьников / Groups of schoolchildren	
	1-я группа / 1 st group (A/A)	2-я группа / 2 nd group (A/C + C/C)
Среднее значение / Average value (M)	323,0±8,30	322,3±8,64
Стандартное отклонение / Standard deviation (S)	69,0±8,82	62,3±3,43
Медиана модального класса / Median of the modal class (Mo)	0,29±0,010	0,27±0,01
Максимальная вероятность частоты, соответствующая пределам модального класса / The maximum frequency probability corresponding to the limits of the modal class (Pmax)	0,30±0,028	0,25±0,02
Диапазон времени реакции, соответствующий уровню вероятности от 0,5 Pmax / The reaction time range corresponding to the probability level from 0.5 Pmax (dT)	0,06±0,013	0,07±0,007
Время простой зрительно-моторной реакции / The time of a simple visual-motor reaction (T)	0,31±0,007	0,30±0,009

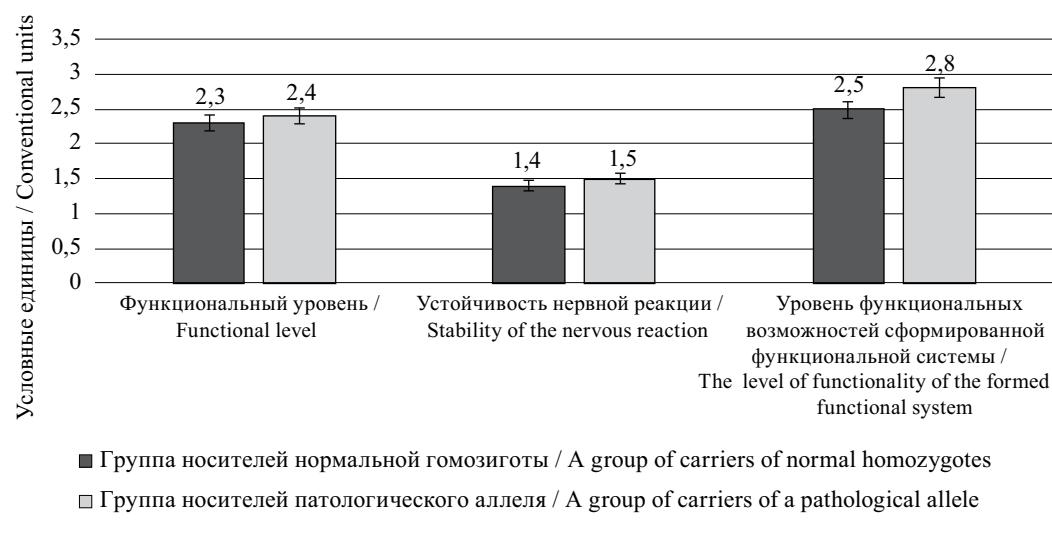


Рис. 5. Показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков с учетом носительства патологического аллеля в гене *CPOX*

Fig. 5. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *CPOX* gene

моторной реакции у носителей патологического аллеля в гене *CPOX* определило незначительное, но недостоверное увеличение ФУС, УР и УФВ у подростков этой группы относительно подростков носителей нормальной гомозиготы (рис. 5).

Удельный вес подростков с различным уровнем работоспособности был также практически одинаков в группах носителей нормальной гомозиготы и носителей патологического аллеля

гена *CPOX* (рис. 6). Отмечалось незначительное сокращение временных статистических показателей простой зрительно-моторной реакции у носителей патологического аллеля в гене *CPOX*. Тем не менее тенденция к увеличению количества подростков с нормальной работоспособностью выявлена среди носителей патологического аллеля гена *CPOX*, а с существенно сниженной работоспособностью — среди носителей нормальной гомозиготы гена *CPOX*.

Группа носителей нормальной гомозиготы /
A group of carriers of normal homozygotes

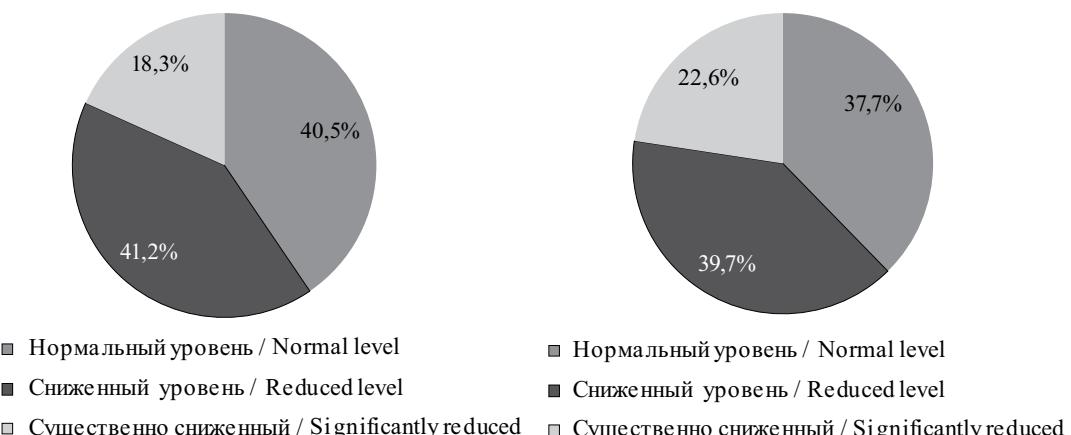


Рис. 6. Распределение подростков с учетом уровня умственной работоспособности и носительства патологического аллеля в гене *CPOX*

Fig. 6. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents, taking into account the carrier of the pathological allele in the *CPOX* gene

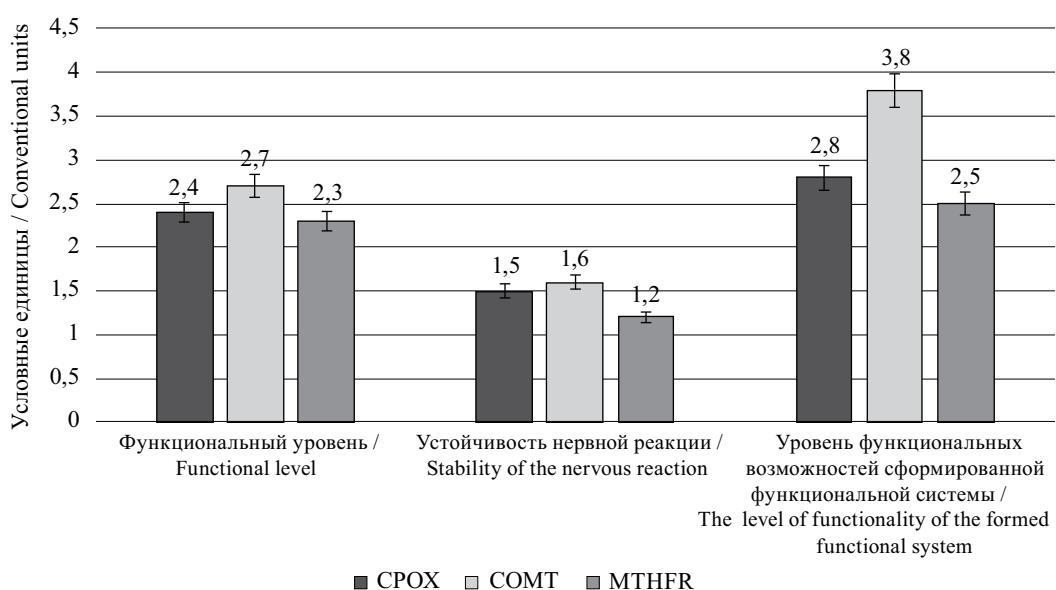


Рис. 7. Показатели функционального состояния центральной нервной системы у подростков носителей патологического аллеля в исследуемых генах

Fig. 7. Indicators of the functional state of the central nervous system in adolescents carriers of the pathological allele in the studied genes

У носителей патологического аллеля в генах *CPOX* и *MTHFR* показатели ФУС, УР и УФ были практически на одном уровне и достоверно не отличались, тогда как у носителей патологического аллеля в гене *COMT* они были выше на 12,5–52,4%. Причем максимальная разница в 52,4% установлена по показателю УФВ (рис. 7). Максимальный удельный вес подростков с нормальным уровнем работоспособности выявлен среди носителей патологического аллеля в гене *COMT* — 58,3%

подростков; на 16,8% меньше с таким уровнем умственной работоспособности выявлено у носителей патологического аллеля в гене *CPOX* и на 19,7% меньше — с нормальной умственной работоспособностью среди носителей патологического аллеля в гене *MTHFR*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Популяционная профилактика в современных условиях не обеспечивает в полной мере

благополучие школьников. В этой связи требуется использование достижений и технологий не только популяционной, но и персонализированной гигиены детей и подростков и медицины [11]. Сниженные врожденные и биологические факторы на фоне сопровождающих нагрузок становятся определяющими для общего здоровья [15]. Вопрос о генетическом полиморфизме, определяющий индивидуальную чувствительность организма человека к экологическим [4] и производственным факторам [1], изучен достаточно хорошо. В то же время работ по оценке значимых для учебного процесса функций учащихся с учетом влияния на них генетического полиморфизма недостаточно. Есть исследования, посвященные вопросам «генетики визуализации», однако они дают представление на уровне ультраструктур и взаимодействия нейромедиаторов головного мозга [5, 19–21, 23, 25], тогда как с практической точки зрения важно и более объемное понимание влияния генетических полиморфизмов на умственную работоспособность.

Наличие патологического аллеля неоднозначно определяется как генетическая основа ухудшения фенотипического показателя. В рамках настоящего исследования показано, что мутация в гене *COMT* определяет достоверное увеличение уровня функциональных возможностей сформированной функциональной системы, т. е. способности ЦНС формировать адаптационную систему организма. Кроме того, среди носителей патологического аллеля в данном гене выявлено максимальное количество подростков с нормальной работоспособностью (58,3%), тогда как среди носителей нормальных гомозигот и мутаций в исследуемых генах подростков с таким уровнем работоспособности было значительно меньше. Менее выраженные изменения аналогичного характера установлены и у носителей патологического аллеля в гене *CPOX*. В данном случае речь может идти об адаптивных мутациях и мутациях сверхспособностей.

В настоящее время персонализированная медицина направлена на решение проблем, связанных с определенными заболеваниями, фертильностью, бесплодием, и опубликованные данные свидетельствуют о значительном прогрессе в этих направлениях [16]. В профилактической медицине особый научный интерес стало представлять направление медицине труда, где на основании генетического полиморфизма определяется степень индивидуальной чувствительности организма работающего человека к действию производственных факто-

ров [9]. В спортивной медицине также активно исследуются вопросы адаптивных мутаций и мутаций, определяющих высокие достижения в спорте [7]. В литературных источниках, в том числе представленных в настоящем исследовании, накоплены данные о механизмах реализации генетических полиморфизмов на фенотипические проявления работы головного мозга [6, 22, 24, 26]. Эти данные позволяют прийти к выводу, что расширение знаний о фенотипическом проявлении генетических полиморфизмов позволит стать основой для адекватного дозирования интеллектуальной нагрузки с учетом индивидуальной ресурсности умственной работоспособности. В последнее время актуальны высокие достижения не только в спорте, но и в интеллектуальной сфере. Многие профильные образовательные организации предъявляют высокие требования к результативности обучения детей и подростков. И в случае несоответствия ресурсности умственной работоспособности обучающихся уровню и интенсивности интеллектуальных нагрузок возможны риски ухудшения как соматического, так и психического здоровья. Объективное понимание потенциала умственной работоспособности обучающихся с учетом генетического полиморфизма генов может существенно снизить риски для здоровья современных детей и подростков в условиях образовательных организаций, что является одной из главных проблем школьной медицины [15].

Ограничения исследования. Ограничением исследования стало использование трех кандидатных генов по принципу «случай–контроль», тогда как на показатели умственной работоспособности могут влиять и другие гены, но для этого необходимо использовать метод анализа взаимосвязи геномных ассоциаций GWAS (Genome-wide association study). Ограничением использования метода вариационной хронорефлексометрии могла стать повышенная вариабельность регистрируемых показателей вследствие скрытых причин — «артефактов» регистрации данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство школьников имели гетерозиготный полиморфизм генов *COMT* (61,9%), *MHRF* (71,9%) и *CPOX* (73,5%). Количество школьников с нормальной умственной работоспособностью среди носителей патологического аллеля в гене *MHRF* (*rs C677T*) составило 38,6%; в гене *CPOX* (*rs1131857*) — 41,5%; в гене *COMT* (*rs 4680*) — 58,3%.

Показатели функционального состояния центральной нервной системы, определяющие уровень умственной работоспособности, были практически одинаковыми у носителей патологического аллеля в генах *CPOX* (*rs1131857*) и *MHRF* (*rs C677T*). У носителей же патологического аллеля в гене *COMT* (*rs 4680*) по сравнению с двумя другими генами отмечено увеличение вышеупомянутых показателей на 12,5–52,1%. Полученные данные свидетельствуют о перспективности развития персонифицированной гигиены детей и подростков в аспекте изучения генетической индивидуальной чувствительности к факторам учебного процесса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Береза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р. и др. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината. Гигиена и санитария. 2023;102(5):457–461. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461.
- Булычева Е.В., Антохин Е.Ю. Гигиеническая и психологическая оценка напряжённости дистанционного учебного процесса у учащихся начальных классов. Гигиена и санитария. 2023;102(4):375–381. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-4-375-381.
- Булычева Е.В. Гигиеническая оценка учебных нагрузок у современных учащихся. Российский вестник гигиены. 2021;4:12–20. DOI: 10.24075/rbh.2021.025.
- Дроздова Е.В., Колеснева Е.В., Сяхович В.Э. и др. Полиморфные варианты генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 как биомаркеры чувствительности к экспозиции побочными продуктами водоподготовки (на примере хлороформа). Анализ риска здоровью. 2023;1:157–170. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15.
- Ермаков П.Н., Ковш Е.М., Воробьева Е.В. Особенности вызванной активности мозга девушки-носительниц различных генотипов по маркеру МАОA-uVNTR при оценке эмоционально окрашенных сцен. Российский психологический журнал. 2016;4(13):232–253. DOI: 10.21702/rpj.2016.4.14.
- Зайцева Н.В., Долгих О.В., Кривцов А.В. и др. SNP-особенности у детей, проживающих в условиях стронциевой геохимической провинции. Вестник Башкирского университета. 2014;19(4):1185–1188.
- Каюмов А.И., Хамрабаева Ф.И., Юнусова Л.Р. Анализ физической работоспособности футболистов с учетом полиморфизма генов выносливости. Вестник современной клинической медицины. 2022;6:40–43.
- Красникова И.В., Муравьева В.А. Влияние учебной нагрузки на функциональное состояние школьников и студентов. Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2021;4:65–77. DOI: 10.24412/2071-6176-2021-4-65-77.
- Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Бакиров А.Б. Исследование полиморфных вариантов генов в медицине труда. Медицина труда и экология человека. 2020;3(23):29–38. DOI: 10.24412/2411-3794-2020-10304.
- Кучма В.Р. Российская модель охраны здоровья обучающихся в образовательных организациях. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2018;4:4–10.
- Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков: популяционное и персонализированное обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения в современных условиях. Гигиена и санитария. 2019;98(1):61–67. DOI: 10.47470/0016-9900-2019-98-1-61-67.
- Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. и др. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности. Гигиена и санитария. 2017;96(10):990–995. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-990-995.
- Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Девришов Р.Д. и др. Риск от влияния факторов внутришкольной среды и внешкольных факторов на здоровье школьников. Современные проблемы здравоохранения

- и медицинской статистики. 2023;1:46–62. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-1-46-62.
14. Мороз М.П. Экспресс-диагностика работоспособности и функционального состояния человека. Рекомендации по допуску к работе: методическое руководство. СПб.: ИМАТОН; 2017.
 15. Онищенко Г.Г., Войнов В.Б. Школьная медицина: актуальность, проблемы и перспективы развития (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2023;102(5):474–481. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-474-481.
 16. Рыков М.Ю. Эволюция персонифицированной медицины (обзор литературы). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;6:1211–1219.
 17. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. и др. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. Вестник РАМН. 2012;9:45–53.
 18. Тяпкина А.Д., Ковригина Т.Р. Особенности адаптации учащихся среднего звена школы к учебному процессу. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2021;64:6–8. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-64-6-8.
 19. Bendersky C.J., Milian A.A., Andrus M.D. et al. Long-term impacts of post-weaning social isolation on nucleus accumbens function. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:745406. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.745406.
 20. Kerekes N., Zouini B., Karlsson E. et al. Conduct disorder and somatic health in children: a nationwide genetically sensitive study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):595. DOI: 10.1186/s12888-020-03003-2.
 21. Liu Y.H., Zhu J., Constantinidis C. et al. Emergence of prefrontal neuron maturation properties by training recurrent neural networks in cognitive tasks. *iScience*. 2021;24(10):103178. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103178.
 22. Thomason R.F., Dougherty N.L., Colich L.M. et al. COMT genotype affects prefrontal white matter pathways in children and adolescents. *NeuroImage*. 2010;53:926–934.
 23. Trifonova E.A., Spiridonova M.G., Gabidulina T.V. et al. Analysis of the MTHFR gene linkage disequilibrium structure and association of polymorphic gene variants with coronary atherosclerosis. *Genetika*. 2012;48(10):1207–1220.
 24. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):141–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.024.
 25. Wang S., Qian Y., Wei K. et al. Identifying biomarkers of Alzheimer's Disease via a Novel structured sparse canonical correlation analysis approach. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021;72(2):323–35. DOI: 10.1007/s12031-021-01915-6.
 26. Woods J.S., Heyer N.J., Echeverria D. et al. Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children. *Neurotoxicology and Teratology*. 2012;34(5):513–521.

REFERENCES

1. Berjoza I.A., Amromina A.M., Shaihova D.R. i dr. Polimorfizm Ala16Val gena superoksiddismutazy 2 (SOD2) i faktory serdechno-sosudistogo riska rabotnikov metallurgicheskogo kombinata. [Polymorphism of the Ala16Val superoxide dismutase 2 (SOD2) gene and cardiovascular risk factors of metallurgical plant workers]. *Gigiena i sanitarija*. 2023;102(5):457–461. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461. (in Russian).
2. Bulycheva E.V., Antohin E.Ju. Gigienicheskaja i psichologicheskaja ocenka naprjazhjnosti distancionnogo uchebnogo processa u uchashhihsja nachal'nyh klassov. [Hygienic and psychological assessment of the intensity of the distance learning process in primary school students]. *Gigiena i sanitarija*. 2023;102(4):375–381. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-4-375-381. (in Russian).
3. Bulycheva E.V. Gigienicheskaja ocenka uchebnyh naloguzok u sovremennoy uchashhihsja. [Hygienic assessment of educational loads in modern students]. *Rossijskij vestnik gigieny*. 2021;4:12–20. DOI: 10.24075/rbh.2021.025. (in Russian).
4. Drozdova E.V., Kolesneva E.V., Sjahovich V.Je. i dr. Polimorfnye variandy genov fermentov sistemy detoksifikacii ksenobiotikov CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 kak biomarkery chuvstvitel'nosti k jekspoziciji pobochnymi produktami vodopodgotovki (na primere hloroform). [Polymorphic variants of enzyme genes of the xenobiotic detoxification system CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure by-products of water treatment (using the example of chloroform)]. *Analiz riska zdorov'ju*. 2023;1:157–170. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15. (in Russian).
5. Ermakov P.N., Kovsh E.M., Vorob'eva E.V. Osobennosti vyzvannoj aktivnosti mozga devushek-nositel'nic razlichnyh genotipov po markeru MAOA -uVNTR pri ocenke jemocional'no okrashennyh scen. [Features of evoked brain activity of female carriers of various genotypes using the MAOA -uVNTR marker when evaluating emotionally colored scenes]. *Rossijskij psihologicheskij zhurnal*. 2016;4(13):232–253. DOI: 10.21702/rpj.2016.4.14. (in Russian).
6. Zajceva N.V., Dolgih O.V., Krivcov A.V. i dr. SNP-osobennosti u detej, prozhivajushhih v uslovijah stroncievej geohimicheskoy provincii. [SNP features in children living in the strontium geochemical province]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014;19(4):1185–1188. (in Russian).
7. Kajumov A.I., Hamrabaeva F.I., Junusova L.R. Analiz fizicheskoy rabotosposobnosti futbolistov s uchetom polimorfizma genov vynoslivosti. [Analysis of physical performance of football players taking into account

- polymorphism of endurance genes]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2022;6:40–43. (in Russian).
8. Krasnikova I.V., Murav'eva V.A. *Vlijanie uchebnoj nagruzki na funkcion'noe sostojanie shkol'nikov i studentov*. [The influence of educational load on the functional state of schoolchildren and students]. *Izvestija Tul'skogo gosuda rストvennogo universiteta. Estestvennye nauki*. 2021;4:65–77. DOI: 10.24412/2071-6176-2021-4-65-77. (in Russian).
 9. Kudojarov Je.R., Karimov D.O., Bakirov A.B. *Issledovaniya polimorfnyh variantov genov v medicine truda*. [Studies of polymorphic gene variants in occupational medicine]. *Medicina truda i jekologija cheloveka*. 2020;3(23):29–38. DOI: 10.24412/2411-3794-2020-10304. (in Russian).
 10. Kuchma V.R. *Rossijskaja model' ohrany zdorov'ja obuchajushhihsja v obrazovatel'nyh organizacijah*. [Issues of school and university medicine and health]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja*. 2018;4:4–10. (in Russian).
 11. Kuchma V.R. *Gigiena detej i podrostkov: populjacionnoe i personalizirovannoe obespechenie sanitarno-jeplidemiologicheskogo blagopoluchija detskogo naselenija v sovremennyh uslovijah*. [Hygiene of children and adolescents: population and personalized provision of sanitary and epidemiological well-being of the child population in modern conditions]. *Gigiena i sanitarija*. 2019;98(1):61–67. DOI: 10.47470/0016-9900-2019-98-1-61-67. (in Russian).
 12. Kuchma V.R., Suhareva L.M., Rapoport I.K. i dr. *Populjacionnoe zdorov'e detskogo naselenija, riski zdorov'ju i sanitarno-jeplidemiologicheskoe blagopoluchie obuchajushhihsja: problemy, puti reshenija, tehnologii dejatel'nosti*. [Population health of the child population, health risks and sanitary and epidemiological well-being of students: problems, solutions, technologies of activity]. *Gigiena i sanitarija*. 2017;96(10):990–995. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-10-990-995. (in Russian).
 13. Milushkina O.Ju., Skoblina N.A., Devrishov R.D. i dr. *Risk ot vlijaniya faktorov vnutrishkol'noj sredy i vneskol'nyh faktorov na zdorov'e shkol'nikov*. [The risk from the influence of factors of the intra-school environment and extracurricular factors on the health of schoolchildren. Modern problems of healthcare and medical statistics]. *Sovremennye problemy zdorov'hohranenija i medicinskoy statistiki*. 2023;1:46–62. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-1-46-62. (in Russian).
 14. Moroz M.P. *Jekspres-diagnostika rabotosposobnosti i funkcion'nogo sostojaniya cheloveka*. Rekomendacii po dopusku k rabote: metodicheskoe rukovodstvo. [Express diagnostics of human performance and functional state. Recommendations for admission to work: methodological guidance]. Sankt-Peterburg: IMATON Publ.; 2017. (in Russian).
 15. Onishhenko G.G., Vojnov V.B. *Shkol'naja medicina: aktual'nost', problemy i perspektivy razvitiya (obzor literatury)*. [School medicine: relevance, problems and prospects of development (literature review)]. *Gigiena i sanitarija*. 2023;102(5):474–481. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-474-481. (in Russian).
 16. Rykov M.Ju. *Jevoljucija personificirovannoj mediciny (obzor literatury)*. [Evolution of personalized medicine (literature review)]. *Problemy social'noj gigieny, zdorov'hohranenija i istorii mediciny*. 2022;6:1211–1219. (in Russian).
 17. Tiganov A.S., Jurov Ju.B., Vorsanova S.G. i dr. *Nestabil'nost' genoma golovnogo mozga: jetiologija, patogenes i novye biologicheskie markery psihicheskikh boleznej*. [Instability of the brain genome: etiology, pathogenesis and new biological markers of mental illness]. *Vestnik RAMN*. 2012;9:45–53. (in Russian).
 18. Tjapkina A.D., Kovrigina T.R. *Osobennosti adaptacii uchashchihsja srednego zvena shkoly k uchebnomu processu*. [Peculiarities of adaptation of middle school students to the educational process]. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;64:6–8. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-64-6-8. (in Russian).
 19. Bendersky C.J., Milian A.A., Andrus M.D. et al. *Long-term impacts of post-weaning social isolation on nucleus accumbens function*. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:745406. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.745406.
 20. Kerekes N., Zouini B., Karlsson E. et al. *Conduct disorder and somatic health in children: a nationwide genetically sensitive study*. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):595. DOI: 10.1186/s12888-020-03003-2.
 21. Liu Y.H., Zhu J., Constantinidis C. et al. *Emergence of prefrontal neuron maturation properties by training recurrent neural networks in cognitive tasks*. *iScience*. 2021;24(10):103178. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103178.
 22. Thomason R.F., Dougherty N.L., Colich L.M. et al. *COMT genotype affects prefrontal white matter pathways in children and adolescents*. *NeuroImage*. 2010;53:926–934.
 23. Trifonova E.A., Spiridonova M.G., Gabidulina T.V. et al. *Analysis of the MTHFR gene linkage disequilibrium structure and association of polymorphic gene variants with coronary atherosclerosis*. *Genetika*. 2012;48(10):1207–1220.
 24. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. *Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond*. *Biological psychiatry*. 2006;60(2):141–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.024.
 25. Wang S., Qian Y., Wei K. et al. *Identifying biomarkers of Alzheimer's Disease via a Novel structured sparse canonical correlation analysis approach*. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021;72(2):323–35. DOI: 10.1007/s12031-021-01915-6.
 26. Woods J.S., Heyer N.J., Echeverria D. et al. *Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children*. *Neurotoxicology and Teratology*. 2012;34(5):513–521.

CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.56871/UTJ.2024.14.29.016

УДК [616.98+579.86]-07+001.891+616-006.44+612.428

БОЛЕЗНЬ УИППЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Ирина Анатольевна Горбачева¹, Юлия Анатольевна Сычева¹,
Юрий Владимирович Карпов², Елена Михайловна Костина²,
Валерия Георгиевна Огданская¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Клиническая больница Святителя Луки. 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>
SPIN: 8760-9842

Для цитирования: Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Карпов Ю.В., Костина Е.М., Огданская В.Г. Болезнь Уиппла. Клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 153–163. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.14.29.016>

Поступила: 24.01.2024

Одобрена: 01.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Болезнь Уиппла (БУ) — редкое хроническое системное инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (TW). БУ является мультисистемным заболеванием с вариабельной клинической симптоматикой, что создает сложности для своевременной постановки диагноза БУ. В основе диагностики БУ в настоящее время лежит выявление наличия TW в различных тканях и жидкостях организма несколькими методами: обнаруживают PAS-позитивные макрофаги при гистологическом исследовании или исследовании ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах. Эти появившиеся методы диагностики расширили возможность выявления у больных БУ. В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациентки, у которой была диагностирована БУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Уиппла, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов, PAS-положительные макрофаги

WHIPPL'S DISEASE. CLINICAL CASE

© Irina A. Gorbacheva¹, Yulia A. Sycheva¹, Yuri V. Karpov²,
Elena M. Kostina², Valeria G. Ogdanskaya¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

² St. Luke's Clinical Hospital. 46 Chugunnaya str., Saint Petersburg 195009 Russian Federation

Contact information: Юлия А. Сычева — Кандидат медицинских наук, Аспирант профессора кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-9937>
SPIN: 8760-9842

For citation: Gorbacheva IA, Sycheva YuA, Karpov YuV, Kostina EM, Ogdanskaya VG. Whippel's disease. Clinical case. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):153–163. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.14.29.016>

Received: 24.01.2024

Revised: 01.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. Whipple's disease (BU) is a rare chronic systemic infectious disease caused by the gram-positive bacterium *Tropheryma whipplei* (TW). BU is a multisystem disease with variable clinical symptoms, which creates difficulties for the timely diagnosis of BU. Currently, the diagnosis of BU is based on the detection of the presence of TW in various tissues and body fluids by several methods, PAS-positive macrophages are detected during histological examination or examination of the DNA of the pathogen by PCR in biopsies. These diagnostic methods that have appeared have expanded the possibility of detecting BU in patients. The article presents the own clinical observation of a patient who has been diagnosed with BU.

KEYWORDS: Whipple's disease, retroperitoneal lymph node lymphadenopathy, PAS-positive macrophages

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Уиппла (БУ) — редкое системное инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (TW) (от греческого *trophe* — питание и *erupta* — барьер, что отражает развитие мальабсорбции при этом заболевании), с преимущественным поражением тонкой кишки, в основе которого лежит нарушение дренажа лимфатических сосудов, приводящее к нарушению всасывания нутриентов [10]. Заболевание было впервые описано в 1907 г. американским патологом Джорджем Х. Уипплом как кишечная липодистрофия [24]. Наблюдается БУ чаще у мужчин (в соотношении 30:1). Возраст заболевших — от 30 до 50 лет. За год регистрируется около 30 случаев во всем мире.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1907 г. американский патологоанатом Джордж Хойт Уиппл впервые сообщил о ранее неописанной болезни у 36-летнего врача-миссионера с мигрирующим артритом, кашлем и повышением температуры, поносом, синдромом мальабсорбции, снижением массы тела, гиперпигментацией кожи, абдоминальным отеком с мезентериальной лимфаденопатией. При вскрытии Уиппл заметил большое количество палочковидных организмов в окрашенных серебром срезах мезентериальных лимфатических узлов и предположил, что этот микроорганизм и вызвал заболевание. А при гистологическом исследовании кишечника и лимфоузлов выявлены множественные отложения липидов, в связи с чем Уиппл указал на нарушение метаболизма липидов и предложил назвать заболевание интестинальной липодистрофией. В то же время он не исключал и инфекционную этио-

логию заболевания [23, 25]. Следующее описание подобного синдрома появилось лишь через 23 года.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

TW — внутриклеточный возбудитель. БУ называют «болезнью макрофагов», т.к. бактерия поглощается макрофагами слизистой оболочки тонкой кишки, которые затем мигрируют в подслизистый слой. Для визуализации TW в тканях применяют окрашивание кислотой Шиффа (PAS — periodic acid schiff) [10]. При электронной микроскопии шифф-позитивные палочковидные бациллы имеют трехслойную цитоплазматическую мембрану, окруженную клеточной стенкой, и близки к другим почвенным грамположительным актиномицетам. Выявление методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) последовательности ДНК показало, что бактерии, вызывающие болезнь Уиппла, имеют укороченный геном (927 kb). В научном исследовании, проведенном в 2003 г., было доказано, что TW является единственной бактерией с измененным метаболизмом тиреоидинредуктазы, сниженным синтезом тиоредоксина [8], которые связаны с иммунным ответом и регуляцией воспалительного процесса. За счет отсутствия локальной активности тиреоидинредуктазы и снижения экспрессии тиоредоксина в макрофагах, инфицированных TW, подавляются CD11b, CD14 и Th1-ответы [7]. В результате отсутствует достаточная дифференцировка Th1-клеток, необходимых для эффективного ответа против TW. Снижается Т-клеточное соотношение CD4+/CD8+. При этом макрофаги, несмотря на сохранную функцию фагоцитоза, теряют способность к лизису возбудителя из-за сниженной экспрессии CD11b, т. к. в них нарушается созревание фагосом. Это приводит к повышенной

экспрессии интерлейкина-10 (IL-10), CCL-18 (хемокинового лиганда 18) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), низкой экспрессии IL-12 и интерферона-γ (IFN-γ). Таким образом, TW создает противовоспалительную среду, иммунная система не может справиться с инфекцией, бактерия использует макрофаги для диссеминации в них по всему организму [2]. Сначала бактерии после репликации проникают в слизистую оболочку тонкого кишечника, затем, проходя через лимфу и лимфатические узлы, оказываются в системе кровообращения, что приводит к их системному распространению в разных органах: в тонком кишечнике, головном мозге, легких, почках, костном мозге, сердце и его оболочках, а также коже [6]. Мультисистемность поражения и разнообразность клинических проявлений при этом заболевании создает диагностические сложности для своевременной постановки диагноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты обычно обращаются с жалобами на периодические артриты/артралгии (60–80%) с вовлечением нескольких суставов в течение многих лет. Позднее у них развивается диарея, стеаторея, потеря веса. Затем вовлекаются другие органы, в том числе сердце, почки и центральная нервная система (ЦНС). Гиперпигментация кожи встречается у 50% пациентов, также заболевание сопровождается субфебрильной температурой, лимфаденопатией. Существует мнемоническое правило клинических проявлений БУ (табл. 1).

С болезнью Уиппла ассоциируется серонегативный мигрирующий олиго- или полиартрит/артралгия, преимущественно с поражением крупных суставов [16], харак-

теризующийся кратковременными эпизодическими приступами продолжительностью до нескольких дней, похожими на палиндромный ревматизм [15]. Артрит никак не коррелирует с кишечной диспепсией и предшествует кишечным проявлениям у 75% пациентов в среднем за 6 лет. Сакроилеит выявляется в 7% случаев, спондилоартрит — в 4% случаев.

Для развернутой стадии болезни типичны гастроинтестинальные симптомы, т.к. при БУ поражены двенадцатиперстная кишка (ДПК), тощая и подвздошная кишка. В клинической картине типичны: диарея (до 3–8 раз в сутки, со стеатореей (60–85%)); боль в параумбиликальной области по типу схваткообразной различной интенсивности, возникающая после еды (60–81%); прогрессирующая потеря веса вплоть до кахексии (79–93%), анорексия, признаки синдрома мальабсорбции. В 20–30% случаев могут возникать скрытые кровотечения из слизистой оболочки кишечника [1]. При БУ редко поражаются печень, пищевод, желудок [22]. Поражение печени сопровождается гепатомегалией, спленомегалией, асцитом. При вовлечении толстой кишки описаны случаи ошибочной диагностики язвенного колита, что приводило к резкому прогрессированию БУ на фоне стероидной терапии [14]. При дальнейшем прогрессировании заболевания возникают стойкая фебрильная лихорадка с ознобом и профузным потоотделением, тяжелый истощающий синдром (со значительной потерей веса, слабостью, атрофией мышц), абдоминальная лимфаденопатия [21].

Поражение ЦНС является третьим по частоте проявлением БУ весьма вариабелен и составляет по разным данным 6–63% [5]. В 10–15% случаев неврологическая симпто-

Симптомы болезни Уиппла

Symptoms of Whipple's disease

Таблица 1

Table 1

Wasting/weight loss / Потеря веса	Diarrhea / Диарея
Hyperpigmentation / Гиперпигментация кожи	Interstitial nephritis / Интерстициальный нефрит
Intestinal pain / Кишечная боль	Skin rashes / Кожная сыпь
Pleurisy / Плеврит	Eye inflammation / Воспаление глаз
Pneumonitis / Пневмонит	Arthritis / Артрит
Lymphadenopathy / Лимфаденопатия	Subcutaneous nodules / Подкожные узелки
Encephalopathy / Энцефалопатия	Endocarditis / Эндокардит
Steatorrhea / Стеаторея	

матика может быть первым проявлением БУ, но иногда неврологическая картина возникает у пациента, страдающего БУ, через несколько лет после развития заболевания.

Наиболее частые симптомы поражения ЦНС — деменция (70%), а также супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония, которые встречаются в 25–50% случаев среди больных с патологией ЦНС при БУ. Реже могут возникать эпилептические припадки, церебральная атаксия, инсомния. Сочетание медленного плавного конвергентно-дивергентного маятникообразного нистагма с синхронным сокращением жевательных или лицевых мышц наблюдаются у 20% больных с вовлечением ЦНС и, несмотря на относительную редкость возникновения, рассматриваются как патогномоничные для БУ [19].

Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются в 30–55% случаев. Возможно поражение любой из оболочек сердца, однако наиболее часто развивается эндокардит. Последний по сравнению с инфекционным эндокардитом, вызванным другими возбудителями, имеет ряд особенностей: отсутствие предшествующей клапанной патологии сердца, нормальная температура тела, отрицательная гемокультура, нормальная эхокардиограмма (ЭхоКГ) — данные имеют место в 75% случаев [11]. Описано несколько случаев эндокардита при БУ без гастроэнтерологической симптоматики [16]. Нередко развивается гипотензия и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность. Поражение дыхательной системы встречается у 30–40% пациентов с БУ в виде бронхита, плеврита, интерстициальной болезни легких, легочной гипертензии [4]. Гранулематозная лимфаденопатия лимфатических узлов средостения может сдавливать трахею и вызывать сухой кашель, одышку, реже удушье.

На ранней стадии БУ может поражаться кожа. Возникает сухость, гиперпигментация кожи, узловатая эритема [18]. В биопсийных образцах кожи определяются PAS-положительные макрофаги, характерные для БУ. Гиперпигментация может возникать вследствие вторичного гиперпаратиреоза [20], гипоталамической дисфункции и недостаточности надпочечников, дефицита витамина B₁₂ в результате мальабсорбции [17].

Наиболее распространенными формами поражения глаз при БУ являютсяuveит и офтальмоплегия. Встречается диффузный хориоретинит, глаукома, кератит.

ДИАГНОСТИКА

При выполнении обзорной рентгенографии брюшной полости у пациентов с БУ обнаруживают расширение просвета тонкой кишки, заполненное газом. На фоне длительно текущей БУ становится утолщенной вся стенка кишечника, появляются дефекты наполнения вследствие сдавления увеличенными мезентериальными лимфатическими узлами [13]. Для выявления увеличения забрюшинных, медиастинальных, мезентериальных лимфатических узлов используют методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) [6]. При наличии лимфаденопатии брюшной полости производится тонкоигольная биопсия с получением морфологического материала под эндоскопическим ультразвуковым контролем [12].

В настоящее время в основе клинической диагностики лежат выявление ТВ в различных тканях и жидкостях организма (несколькими методами), обнаружение PAS-позитивных макрофагов при гистологическом исследовании или исследовании ДНК возбудителя методом ПЦР в биоптатах слизистой оболочки ЖКТ, лимфатических узлов, сердечных клапанов, в синовиальной или спинномозговой жидкости, мозге, слюне, кале [9]. ПЦР позволяет поставить правильный диагноз при отрицательной PAS-окраске в биоптатах кишечника из-за неравномерного расположения бактерий в слизистой оболочке [9].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) двенадцатиперстной кишки и проксимальных отделов тощей кишки не выявляют специфических признаков БУ — во время исследования можно обнаружить гиперемию, отечность, неравномерное утолщение складок из-за лимфостаза, неровность рельефа в виде белесовато-желтых бляшек слизистой оболочки тонкой кишки. Эффективным верифицирующим методом, устанавливающим и подтверждающим диагноз БУ, является при ЭГДС биопсия пяти участков и более постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки. При световой микроскопии в слизистой оболочке тонкой кишки и в брызговых лимфатических сосудах выявляются включения жира (внутриклеточно и внеклеточно). Видна инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными пенистыми макрофагами, содержащими гранулы с PAS-позитивным веществом: лизосомальным

материалом распада бактерий, фагоцитированных макрофагами [1].

Для заболевания характерны лабораторные сдвиги: в клиническом анализе крови в 75% случаев может выявляться анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [1]. В биохимическом анализе крови (БАК) может обнаруживаться повышение С-реактивного белка (СРБ), снижение железа, фолиевой кислоты, белка, альбумина, холестерина. Могут быть лабораторные маркеры мальабсорбции (снижение общего количества лимфоцитов, низкий сывороточный альбумин, преальбумин и трансферрин). У 90% пациентов отмечается стеаторея до 50 г/сут (у 90% пациентов) [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения БУ является длительная антибактериальная терапия, которая проводится не менее двух лет. Были опробованы несколько схем лечения, включая пенициллин, амоксициллин/claveулановую кислоту, хлорамфеникол, стрептомицин и другие аминогликозиды, макролиды, цефалоспорины, тетрациклин, доксициклин, триметоприм/сульфаметоксазол, салазопирин и гидрохлорохин. До сих пор нет общего мнения по оптимальной антибиотикотерапии для лечения болезни Уиппла. Современные рекомендации включают цефтриаксон 2 г в сутки с последующей долгосрочной терапией удвоенными дозами триметопrima/сульфадиметоксазола (160 мг/800 мг 2 раза в сутки) в течение 1–2 лет [3]. Для уменьшения вероятности неудачи лечения или рецидива необходимо применять антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер. При аллергии на триметоприм/сульфадиметоксазол применяют тетрациклин.

Симптоматическая терапия включает коррекцию метаболических и водно-электролитных расстройств, восполнение дефицита витаминов.

Считается, что через 5 лет рецидивы наблюдаются в среднем в 33% случаев у пациентов, получающих длительную терапию.

Чаще всего развиваются неврологические рецидивы, которые особенно трудно лечить. Противорецидивная терапия включает в себя цефтриаксон 2 г внутривенно 2 раза в сутки или меропенем в течение 4 недель с последующим назначением доксициклина 100 мг 2 раза в сутки + гидроксихлорохин 200 мг 3 раза в сутки или триметоприма/сульфади-

метоксазола 2 раза в сутки в течение года. ПЦР-диагностика используется для оценки эрадикации или персистенции инфекции, а также при принятии решения о выборе препарата, пути введения, продолжительности и коррекции антибиотикотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 52 года, работающая кладовщиком, поступила 11.10.2023 г. в терапевтическое отделение Клинической больницы Святителя Луки, с жалобами на субфебрильную лихорадку (до 37,5 °C), снижение аппетита, потерю массы тела на 11 кг за последний год, отмечала учащение стула до 2–3 раз в сутки (полуоформленного, без патологических примесей). Кроме того, пациентку беспокоил кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза было известно, что Л. считает себя больной с 2021 г., когда на фоне полного благополучия у нее стала периодически 1 раз в 4 дня повышаться температура тела до 39 °C к вечеру с ознобами. Справиться с температурой удавалось приемом 1 таблетки парацетамола. Затем подъемы температуры постепенно учащались, и повышения температуры к вечеру стали ежедневными. В марте 2022 г. с данными жалобами пациентка обратилась к терапевту по месту жительства. Предварительно был установлен диагноз: Лихорадка неясного генеза. Проведено обследование: впервые выявлена анемия и увеличение СОЭ (в клиническом анализе крови от 18.03.2022 г. гемоглобин — 119 г/л, СОЭ — 41 мм/ч), повышение СРБ (24,76 мг/л).

Для уточнения заболевания были выполнены:

- УЗИ органов брюшной полости, обнаружены: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), диффузные изменения поджелудочной железы, незначительное уплотнение чашечно-лоханочной системы левой почки (по типу минерализации);
- УЗИ щитовидной железы: без патологии;
- УЗИ органов малого таза: УЗ-признаки миомы матки, параовариальная киста правого яичника, асцит;
- УЗИ сердца (ЭхоКГ): структурной и функциональной патологии сердца не выявлено;
- УЗИ молочных желез: диффузный фиброаденоматоз.

Анализы на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусных гепатитов В и С были отрицательными.

Пациентка была осмотрена инфекционистом, рекомендованный анализ толстой кипли на малярию выполнен не был. После консультации эндокринолога было предварительно заподозрено заболевание: АИТ? (автоиммунный тиреоидит), субклинический гипотиреоз. Интерmittирующая лихорадка; был назначен эутирокс (левотироксин) 25 мкг в сутки утром. По поводу выявленной железодефицитной анемии (ЖДА) терапевтом был назначен препарат железа (Ферретаб). В течение месяца пациентка принимала назначенную терапию, на фоне которой самочувствие не улучшилось. Через месяц пациентка вновь с сохраняющимися жалобами на повышение температуры обратилась к терапевту. Помимо лихорадки пациентку стал беспокоить кашель, было отмечено снижение веса. Рентгенологическое исследование изменений со стороны органов грудной клетки не выявило. В выполненных анализах было обнаружено снижение гемоглобина, повышение мочевой кислоты, снижение витамина D. С учетом клинических проявлений и результатов обследования был установлен диагноз: Острый трахеит. АИТ, субклинический гипотиреоз. Подагра. ЖДА легкой степени. Дефицит витамина D. Проводилось лечение антибиотиками, муколитиками, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), противоподагрическим средством, препаратами железа. Данная терапия вновь не дала положительного эффекта, поэтому пациентка перестала обращаться в поликлинику. Однако в феврале 2023 г. беспокоящее ее регулярное повышение температуры тела с продолжающимся и значимым снижением веса до 11 кг, заставило пациентку прийти на прием к гастроэнтерологу. Пациентка была направлена на госпитализацию в СПбГУЗ «Клиническая больница Св. Луки» для дообследования и уточнения заболевания.

При объективном осмотре состояние больной было удовлетворительным. Положение в постели активное. Телосложение правильное, нормостенический тип конституции, рост — 160 см, вес — 52 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 20,31 кг/м². Кожные покровы чистые, бледной окраски. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Лимфатические узлы (затылочные, шейные, надключичные, подмыщечные, паховые) не пальпировались, безболезненные. На дистальных фалангах пальцев рук вокруг ногтевой пластины отмечалась гиперемия с кровоточащими дефектами кожи. Выявлялась пастозность стоп. Су-

ставы: конфигурация не изменена, гиперемии, припухлости нет, ограничены активные и пассивные движения в левом плечевом суставе. Щитовидная железа не увеличена, умеренно плотной консистенции. Зев чистый, миндалины не увеличены, язык розовый, влажный, сосочки языка умеренно выражены. Пульс симметричный, 96 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление во время осмотра: 106/68 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости: правая — 1,0 см кнаружи от *l. sternalis dextra*, левая — в пятом межреберье по *l. medioclavicularis sinistra*, верхняя — третья межреберье. Границы абсолютной сердечной тупости: правая — *l. sternalis sinistra*, верхняя — нижний край IV ребра, левая — *l. parasternalis sinistra*. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Со стороны системы органов дыхания изменения: частота дыхания (ЧД) 14 в минуту. Дыхание было ритмичное. Грудная клетка правильной формы, симметричная. Голосовое дрожание не изменено. Границы легких не изменены. При перкуссии легких определялся легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание жесткое, проводилось во все отделы. Побочных дыхательных шумов не было.

При осмотре живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Слепая, сигмовидная кишка, поперечно-ободочная кишка при глубокой пальпации — безболезненные, не спазмированы. Печень из-под реберной дуги не выступала, край печени умеренной плотности, безболезненный. Селезенка и почки не пальпировались. Поколачивание по области поясницы было безболезненно с обеих сторон.

За время наблюдения лабораторные данные свидетельствовали об анемии средней степени. В клиническом анализе крови от 12.10.23 г.: снижение гемоглобина — 86 г/л, гематокрита — 28,8%, MCV (средний объем эритроцитов) — 69,2 фл, MCH (среднее содержание гемоглобина) — 20,7 пг, снижение сывороточного железа до 0,34 мкмоль/л, выявлено изменение белкового и липидного обмена: снижение альбумина (28,4 г/л), триглицеридов (0,1 ммоль/л), ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) (0,33 ммоль/л), снижение до нижней границы нормы холестерина (4 ммоль/л), увеличение СРБ (24,76 мг/л).

Проведенное рентгенологическое исследование органов грудной клетки патологии не выявило. На электрокардиограмме (ЭКГ) — ритм синусовый, местные нарушения вну-

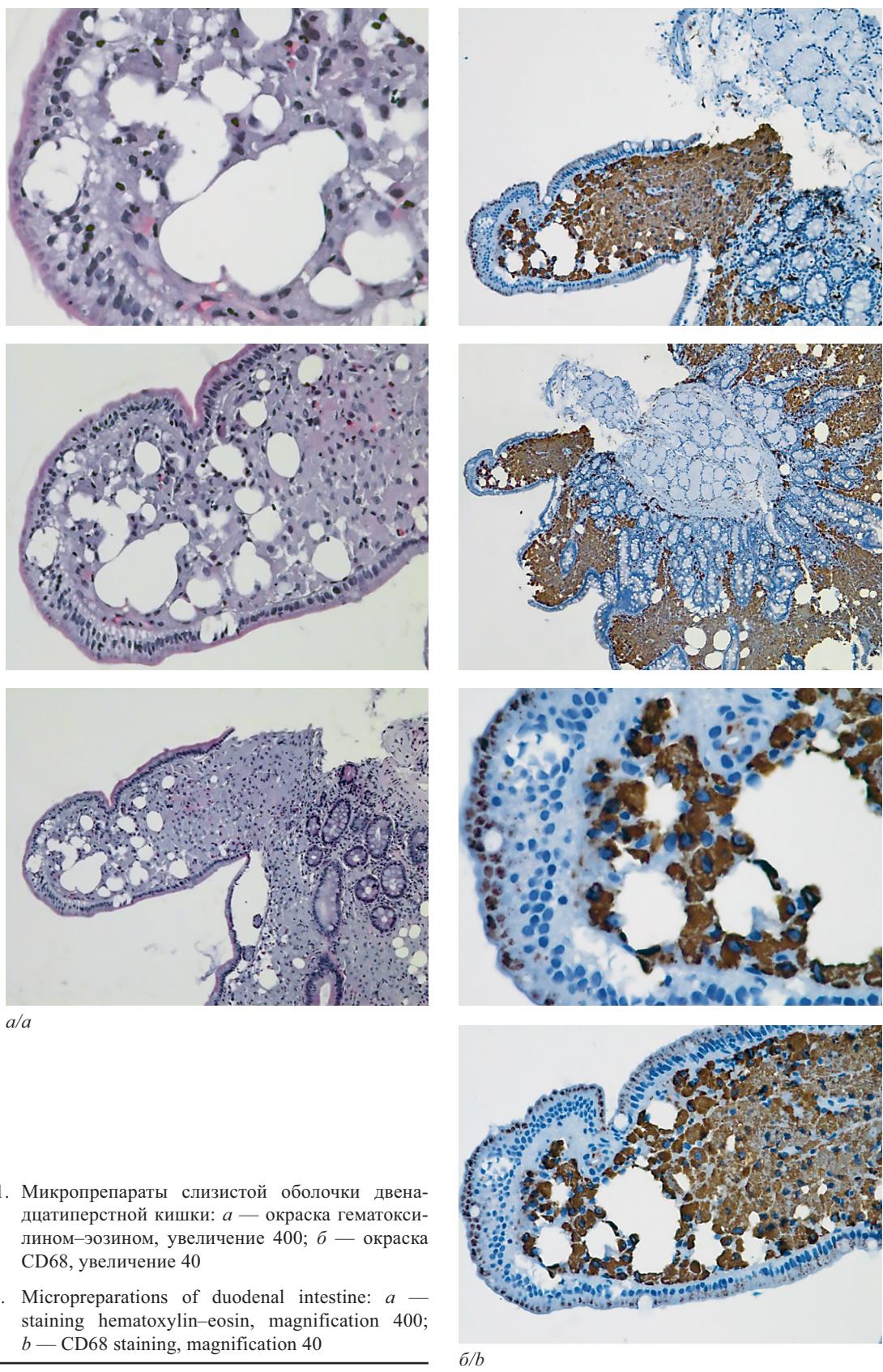


Рис. 1. Микропрепараты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: *а* — окраска гематоксилином–эозином, увеличение 400; *б* — окраска CD68, увеличение 40

Fig. 1. Micropreparations of duodenal intestine: *a* — staining hematoxylin–eosin, magnification 400; *b* — CD68 staining, magnification 40

трижелудочковой проводимости, неспецифические изменения реполяризации в области нижней стенки левого желудочка. Пациентка проконсультирована врачом-неврологом, который диагностировал хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) 1с смешанного генеза с рассеянной очаговой симптоматикой, также была осмотрена врачом-психиатром, сделавшим заключение об органическом расстройстве личности? Фиброколоноскопия выявила наличие внутреннего геморроя, вне обострения.

Проведенная пациентке ЭГДС показала, что пищевод свободно проходим, слизистая оболочка его бледно-розовая, гладкая, стенки эластичные. Вены не расширены. Кардиальный жом плотно смыкается на расстоянии 40 см от резцов, Z-линия на уровне кардиального жома. Желудок обычной формы, натощак содержит умеренное количество прозрачного секрета без примеси желчи. На стенках — пенистый слизистый секрет, отмыт. Слизистая оболочка в теле желудка гиперемирована, гладкая, блестящая. Складки средней высоты, хорошо расправляются при инсуффляции воздуха. При осмотре на инверсии угол Гиса острый, кардиальный жом смыкается плотно. Перистальтика нижней трети тела и антрума ровными волнами прослеживается по всем кривизнам до привратника. Слизистая оболочка в антральном отделе гладкая, гиперемированная, блестящая, атрофичная. Привратник ритмично смыкается. Луковица окружной формы, слизистая оболочка ее бархатистая, розовая, ворсинки гипертрофированы, отечные. Слизистая оболочка постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки розовая, бархатистая, ворсинки гипертрофированы, отечные, в просвете — прозрачная желчь, забраны два биоптата. Проекция большого дуоденального сосочка (БДС) — без видимой патологии. Установлена эритематозная гастропатия с атрофией слизистой желудка С-3 (по Kimura-Takemoto). Эндоскопическая картина дуоденита? Целиакии? Болезни Уиппла? Во время исследования были взяты биоптаты постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки.

Гистологическое исследование показало наличие морфологической картины болезни Уиппла (рис. 1, *a, б*), а проведенный иммуногистохимический метод получен положительным. У больной был установлен диагноз: Болезнь Уиппла, впервые выявленная.

Биоптаты двенадцатиперстной кишки представлены слизистой оболочкой. Ворсин-

ки округлой формы, укорочены, уплощены и расширены за счет множественных оптически пустых пространств округлой и овальной формы, выраженной инфильтрации собственной пластинки PAS-позитивными макрофагами, слабой диффузно-очаговой инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофильными лейкоцитами, единичными нейтрофильными лейкоцитами. Макрофагальный инфильтрат распространяется от собственной мышечной пластинки между криптами до верхушек ворсин. При окраске гистологических срезов по Граму грамположительные некислотоустойчивые бактерии TW достоверно не определяются. При окраске гистологических срезов по Цилю-Нильсену (с позитивным контролем) кислотоустойчивые бактерии не выявлены.

Пациентке была назначена этиотропная терапия: раствор цефтриаксона 2 г внутривенно капельно № 14; другие назначения: раствор феринжект 500 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю, общим курсом 3 инфузии, панкреатин 25 тыс. ЕД по 1 таблетке 3 раза в сутки, длительно, во время еды. Поскольку при болезни Уиппла часто поражается сердечно-сосудистая система без клинических проявлений, была проведена ЭхоКГ сердца, в результате которой было обнаружено утолщение створок митрального клапана. Митральная регургитация (МР) 1 степени, триkuspidальная регургитация (ТР) 1 степени, пульмональная регургитация (ПР) 1 степени. В остальном без изменений. Было также проведено УЗИ органов брюшной полости (от 20.10.23 г.), которое выявило отек, утолщение большого сальника, нефроптоз с обеих сторон. Асцит (хилезный асцит?). При лабораторном контроле (от 20.10.23 г.) отмечалось повышение уровня СРБ до 56 мг/л. Клинический анализ крови: гемоглобин — 96 г/л, тромбоциты 341×10^9 /л.

Лабораторный контроль от 27.10.23 г.: железо — 14,79 мкмоль/л, общий белок — 72,2 г/л, альбумин — 31,2 г/л, СРБ — 14,3 мг/л. Липидограмма: ЛПВП — 0,6 ммоль/л, холестерин — 2,2 ммоль/л. ТГ (триглицериды) — 0,7 ммоль/л. Клинический анализ крови: гемоглобин — 106 г/л, гематокрит — 34,5%, МСВ — 73,6 фл, МСН — 22,6 пг, тромбоциты — 405×10^9 /л (результаты представлены в табл. 2).

В течение всей госпитализации пациентка контролировала вес. К концу госпитализации вес не снижался, температура тела нормализовалась.

После курса терапии цефтриаксоном была переведена на прием бисептола по 480 мг по

Таблица 2

Данные клинического анализа крови

Table 2

Data of blood panel

Дата / Date	Нв г/л / g/l	RBC 10 ¹²	HCT %	MCV фл / fl	MCH пг / pg	PLT 10 ⁹	WBC 10 ⁹	EO 10 ⁹	LYM 10 ⁹	MON 10 ⁹	BASO 10 ⁹
12.10.23	86	4,16	28,8	69,2	20,7	313	6,4	0,2	1,4	0,3	0,1
20.10.23	106	4,69	31,7	70,1	21,2	405	8,5	0,3	1,6	0,3	0,1
01.11.23	113	4,89	36,9	75,5	23,1	365	8,6	0,3	2,1	0,4	0,1

Примечание: WBC — лейкоциты; RBC — эритроциты; HGB — гемоглобин; HCT — гематокрит; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; PLT — тромбоциты; LYM — лимфоциты; MON — моноциты; EO — эозинофилы; BASO — базофилы.

Note: WBC — white blood cells; RBC — red blood cells; HGB — hemoglobin; HCT — hematocrit; MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean concentration hemoglobin; PLT — platelets; LYM — lymphocyte; MON — monocytes; EO — eosinophils; BASO — basophil.

2 таблетки 2 раза в сутки. В динамике СРБ снизился до 9,1 мг/л. Гемоглобин — 113 г/л. Вес сохранялся в пределах 51 кг. Стул стал оформленным до 1 раза в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение показывает трудность диагностики БУ и то, насколько данное заболевание может иметь стертую клиническую картину. Мультисистемность поражения и неспецифические проявления БУ представляют диагностические сложности для постановки диагноза, в связи с этим заболевание часто выявляется на поздних стадиях течения. Без антибиотикотерапии в 100% случаев болезнь приводит к летальному исходу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С. Болезнь Уиппла. РМЖ. 2014;28:2063.
2. Alzahrani A.S., Al Sheef M. Severe primary hyperparathyroidism masked by asymptomatic celiac disease. Endocrine Practice. 2008;14(3):347–350. DOI: 10.4158/EP.14.3.347.
3. Apstein M.D., Schneider T. Whipple's disease. UpToDate. [Электронный ресурс] Wolters Kluwer, Waltham, MA. URL: <http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease>.
4. Baloira A., Nunez M., Tumbeiro M. et al. Pulmonary hypertension associated with Whipple disease. Eur Respir Rev. 2014;23:533–536. DOI: 10.1183/09059180.00005714.
5. Compain C., Sacre K., Puechal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine (Baltimore). 2013;92:324–330. DOI: 10.1097/MD.0000000000000010.

6. Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *ID Cases*. 2017;9:50–52. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002.
7. Desnues B., Ihrig M., Raoult D. Mege J.-L. Whipple's Disease: a Macrophage. *Disease Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(2):170–178. DOI: 10.1128/CVI.13.2.170-178.2006.
8. Dutly F., Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:561–583. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001.
9. Edouard S., Fenollar F., Raoult D. The rise of *Tropheryma whippelii*: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3917–3920. DOI: 10.1128/JCM.01517-12.
10. la Scola B., Fenollar F., Fournier P.-E. et al. Description of *Tropheryma whippelii* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2001;51(4):1471–1479. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471.
11. Fenollar F., Célard M., Lagier J.C. et al. *Tropheryma Whippelii* endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1721–1730. DOI: 10.3201/eid1911.121356.
12. Gornals J.B., Baixeras N., Pales M.J. et al. Diagnosis of Whipple's disease by EUS-guided-FNA and endoscopic biopsy at the same procedure. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;75(4):895–896. DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.030.
13. Grebenev A.L., Myagkova L.P. Bowel diseases (modern advances in diagnosis and therapy). *Medicine*. 2012;5:130–132. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1045.
14. Klochan C., Anderson T. A., Rose D. et al. Nearly Fatal Case of Whipple's Disease in a Patient Mistakenly on Anti-TNF TherapyACG. *Case Rep J*. 2013;1(1):25–28. DOI: 10.14309/crj.2013.11.
15. Krol C.G., de Meijer P.H. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:475–476. DOI: 10.1111/1756-185X.12084.
16. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(5):337–334. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
17. Mori K., Ando I., Kukita A. Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency. *Journal of Dermatology*. 2001;28(5):282–285. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00134.x.
18. Paul J., Schaller J., Rohwedder A., Carlson J.A. Treated Whipple disease with erythema nodosum leprosum-like lesions: cutaneous PAS-positive macrophages slowly decrease with time and are associated with lymphangiectases: a case report. *Am J Dermatopathol*. 2012;34:182–187. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318221ba55.
19. Ratnaike R.W. Whipple's disease. *Postgrad. Med. J*. 2000;76:760–766. DOI: 10.1136/pmj.76.902.760.
20. Ruben A., Dolmans V., Boel C.H.E. et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippelii* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:529–555. DOI: 10.1128/CMR.00033-16.
21. Schwartzman S., Schwartzman M. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:313–321. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.005.
22. Smyth C., Kelleher D., Keeling P.W. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease, celiac disease, and Whipple's disease. *Clin Liver Dis*. 2002;6: 013–1032. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00055-7.
23. Textbook of Gastroenterology, 5th edition. Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P., Yamada T. Chichester. UK: Wiley-Blackwell. 2009;5:1225–1244. DOI: 978-1-444-35941-1.
24. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1907;18:82–393.
25. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1907;18:382–391.

REFERENCES

1. Belov B.S. Bolezn' Uippila. [Whipple's disease]. *RMJ*. 2014;28:2063. (in Russian).
2. Alzahrani A.S., Al Sheef M. Severe primary hyperparathyroidism masked by asymptomatic celiac disease. *Endocrine Practice*. 2008;14(3):347–350. DOI: 10.4158/EP.14.3.347.
3. Apstein M.D., Schneider T. Whipple's disease. *UpToDate*. [Electronic resource] Wolters Kluwer, Waltham, MA. URL: <http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease>.
4. Baloira A., Nunez M., Tumbeiro M. et al. Pulmonary hypertension associated with Whipple disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23:533–536. DOI: 10.1183/09059180.00005714.
5. Compain C., Sacre K., Puechal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:324–330. DOI: 10.1097/MD.0000000000000010.
6. Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *ID Cases*. 2017;9:50–52. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002.
7. Desnues B., Ihrig M., Raoult D. Mege J.-L. Whipple's Disease: a Macrophage. *Disease Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(2):170–178. DOI: 10.1128/CVI.13.2.170-178.2006.
8. Dutly F., Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:561–583. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001.

9. Edouard S., Fenollar F., Raoult D. The rise of *Tropheryma whipplei*: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3917–3920. DOI: 10.1128/JCM.01517-12.
10. la Scola B., Fenollar F., Fournier P-E. et al. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2001;51(4):1471–1479. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471.
11. Fenollar F., Célard M., Lagier J.C. et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1721–1730. DOI: 10.3201/eid1911.121356.
12. Gornals J.B., Baixeras N., Pales M.J. et al. Diagnosis of Whipple's disease by EUS-guided-FNA and endoscopic biopsy at the same procedure. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2012;75(4):895–896. DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.030.
13. Grebenev A.L., Myagkova L.P. Bowel diseases (modern advances in diagnosis and therapy). *Medicine.* 2012;5:130–132. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1045.
14. Klochan C., Anderson T. A., Rose D. et al. Nearly Fatal Case of Whipple's Disease in a Patient Mistakenly on Anti-TNF TherapyACG. *Case Rep J.* 2013;1(1):25–28. DOI: 10.14309/crj.2013.11.
15. Krol C.G., de Meijer P.H. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:475–476. DOI: 10.1111/1756-185X.12084.
16. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center Medicine (Baltimore). 2010;89(5):337–334. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
17. Mori K., Ando I., Kukita A. Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency. *Journal of Dermatology.* 2001;28(5):282–285. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00134.x.
18. Paul J., Schaller J., Rohwedder A., Carlson J.A. Treated Whipple disease with erythema nodosum leprosum-like lesions: cutaneous PAS-positive macrophages slowly decrease with time and are associated with lymphangiectases: a case report. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:182–187. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318221ba55.
19. Ratnaike R.W. Whipple's disease. *Postgrad. Med. J.* 2000;76:760–766. DOI: 10.1136/pmj.76.902.760.
20. Ruben A., Dolmans V., Boel C.H.E. et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:529–555. DOI: 10.1128/CMR.00033-16.
21. Schwartzman S., Schwartzman M. Whipple's disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:313–321. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.005.
22. Smyth C., Kelleher D., Keeling P.W. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease, celiac disease, and Whipple's disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6: 013–1032. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00055-7.
23. Textbook of Gastroenterology, 5th edition. Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P., Yamada T. Chichester. UK: Willey-Blackwell. 2009;5:1225–1244. DOI: 978-1-444-35941-1.
24. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* 1907;18:82–393.
25. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues. *Johns Hopkins Hospital Bulletin.* 1907;18:382–391.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.79.15.017

УДК [93/94+929.5+616.33-089.87+616.414+616.345]+617-089.844-089.165

ВКЛАД ВЫДАЮЩЕГОСЯ ПОЛЬСКОГО ХИРУРГА И НАСТАВНИКА, ПРОФЕССОРА ЛЮДВИКА РИДИГЕРА В СТАНОВЛЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ. К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ЗАЩИТЫ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

© Темури Шакроевич Моргошия¹, Николай Юрьевич Коханенко¹,
Николай Александрович Сыроежин², Валерия Дмитриевна Калашникова³,
Алексей Ариевич Кашинцев¹, Юрий Васильевич Радионов^{1, 4}

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

²Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы.
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴Покровская больница. 199106, г. Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85

Контактная информация: Юрий Васильевич Радионов — ассистент кафедры факультетской хирургии
имени профессора А.А. Рusanова. E-mail: Radionov8604@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-4247>
SPIN: 1532-8871

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Коханенко Н.Ю., Сыроежин Н.А., Калашникова В.Д., Кашинцев А.А.,
Радионов Ю.В. Вклад выдающегося польского хирурга и наставника, профессора Людвика Ридигера
в становление европейской абдоминальной хирургии. К 150-летию со дня защиты докторской диссертации //
Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 164–177. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.79.15.017>

Поступила: 16.03.2024

Одобрена: 21.04.2024

Принята к печати: 28.06.2024

РЕЗЮМЕ. Цель данной работы — проанализировать научные приоритеты и вклад профессора Л. Ридигера в развитие европейской хирургии во второй половине XIX века. Представлены малоизвестные факты становления антисептики и вклад ученых в ее развитие в разное время. Отмечено, что польский хирург, экспериментатор и клиницист Людвик Ридигер — профессор хирургии вначале Краковского, а в дальнейшем Львовского университетов своими новаторскими и, безусловно, пионерскими исследованиями в конце XIX столетия способствовал активному развитию антисептики, асептики, оперативной хирургии желудка, толстой кишки, селезенки и других органов. Авторами показано, что он жил в интересное время, в эпоху великих открытий и возможностей в абдоминальной хирургии; был современником таких легендарных ученых и маститых клиницистов, как Б. Лангенбек, Т. Бильрот, Т. Кохер, И. Микулич, В. Черни, Ц. Ру, К. Гуссенбаэр, Ф. Тренделенбург, А. Вельфлер и других, которые увековечили свои имена в мировой медицинской науке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: европейская хирургия XIX века, антисептика, асептика, Л. Пастер, Дж. Листер, Л. Ридигер, докторская диссертация, резекция желудка, хирургия толстой кишки, хирургия селезенки

THE CONTRIBUTION OF THE OUTSTANDING POLISH SURGEON AND MENTOR PROFESSOR LUDWIK RIEDIGER TO THE DEVELOPMENT OF EUROPEAN ABDOMINAL SURGERY. TO THE 150TH ANNIVERSARY OF THE DEFENSE OF THE DOCTORAL DISSERTATION

© *Temuri Sh. Morgoshii¹, Nikolay Yu. Kokhanenko¹, Nikolay A. Syroezhin², Valeriya D. Kalashnikova³, Alexey A. Kashintsev¹, Yury V. Radionov^{1, 4}*

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

² Infectious Diseases Clinical Hospital № 1 of the Moscow City Health Department. 63 Volokolamsk Highway, Moscow 125367 Russian Federation

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

⁴ Pokrovskaya Hospital. 85 Bolshoy Prospekt Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199106 Russian Federation

Contact information: Yury V. Radionov — Assistant of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov. E-mail: Radionov8604@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-4247> SPIN: 1532-8871

For citation: Morgoshii TSh, Kokhanenko NYu, Syroezhin NA, Kalashnikova VD, Kashintsev AA, Radionov YuV. The contribution of the outstanding polish surgeon and mentor professor Ludwik Riediger to the development of european abdominal surgery. to the 150th anniversary of the defense of the doctoral dissertation. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):164–177. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.79.15.017>

Received: 16.03.2024

Revised: 21.04.2024

Accepted: 28.06.2024

ABSTRACT. The purpose of the work — to analyze the scientific priorities and contribution of Professor L. Ridiger in the development of European surgery in the second half of the 19th century. Little-known facts about the development of antisepsics and the contribution of scientists to its development at different times are presented. It is noted that the Polish surgeon, experimenter and clinician Ludwik Riediger, a professor of surgery at the beginning of the Krakow and later the Lviv University (Faculty of Medicine), with his innovative and, of course, pioneering research at the end of the 19th century, contributed to the active development of antisepsis, asepsis, operative surgery of the stomach, colon, spleen and other organs. It is shown that he lived in an interesting time, in an era of great discoveries and opportunities in abdominal surgery; was a contemporary of such legendary scientists and venerable clinicians as: B. Langenbeck, T. Billroth, T. Kocher, I. Mikulic, V. Cherny, C. Ru, K. Gussenbauer, F. Trendelenburg, A. Welfler, etc., who have immortalized their names in world medical science.

KEYWORDS: European surgery of the 19th century, antisepsis, asepsis, L. Pasteur, J. Lister, L. Riediger, doctoral dissertation, gastric resection, colon surgery, spleen surgery

Искусство рук является только одним из моментов хирургии. Оно полезно лишь в том случае, если предшествующие моменты имели правильное направление.

Рене Лерии (1879–1955)

ВВЕДЕНИЕ

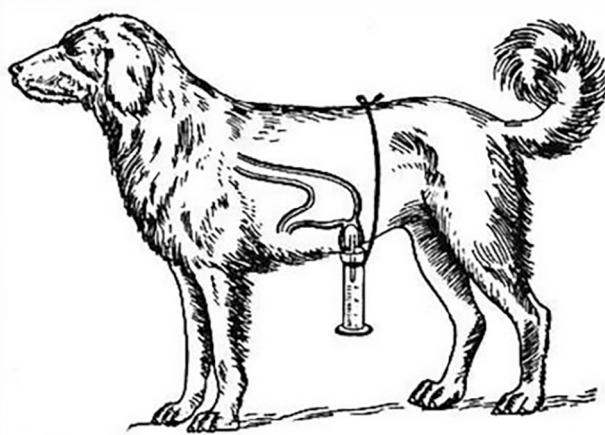
Внедрение асептики и антисептики заметно снизило смертность при оперативных вмешательствах в целом, и такие полостные операции, в частности абдоминальные, как гастростомия, успешно стали проводить во второй половине XIX века не только в крупных клиниках европейских университетов,

но и во многих обычных городских стационарах.

Гастростомия впервые была разработана в эксперименте отечественным хирургом В.А. Басовым (рис. 1). Он в 1842 г. опубликовал свои пионерские исследования, выполненные на собаках, что, несомненно, положительно сказалось на развитии хирургии желудка. Показания для гастростомии, установленные



а/а



б/б

Рис. 1. В.А. Басов (1812–1879) (а); фистула желудка собаки в опытах В.А. Басова (б)

Fig. 1. V.A. Basov (a); gastric fistula of a dog in the experiments of V.A. Basov (b)



Рис. 2. К. Лангенбек

Fig. 2. K. Langenbeck



Рис. 3. И. Диффенбах

Fig. 3. J. Dieffenbach

в то время В.А. Басовым, не потеряли своей актуальности и в наши дни, «когда естественный путь для принятия и прохождения пищи и питья в желудке закрыт или загражден наростами, опухолями...» [11].

В 1846 г. (еще до рождения Л. Ридигера) суровый приговор операции гастростомии произнес крупнейший авторитет германской хирургии тех лет И. Диффенбах: «В подобных операциях нечего искать выздоровления, и они имеют не больше практического значения, чем юношеские грэзы Меррэма над больным привратником» [11]. Следует отме-

тить, что еще в 1810 г. Д.К.Т. Меррэмом производились эксперименты на собаках. Но его попытки были высмеяны виднейшими хирургами того периода: К. Лангенбеком (рис. 2), И. Диффенбахом (рис. 3) и др. Однако это не останавливало других хирургов. Они не могли безучастно смотреть на умирающих голодной смертью и, несмотря на первые неудачи, упорно экспериментировали, внедряя в практику резекцию желудка [1].

Эти скептические высказывания И. Диффенбаха не остановили также французского военного хирурга Ш. Седилло (рис. 4), кото-



Рис. 4. Ш. Седилло

Fig. 4. Ch. Sedillot



Рис. 5. Т. Бильрот

Fig. 5. Th. Billroth

рый в ноябре 1849 г. в Страсбурге при коллегах выполнил первую гастростомию пациенту 52 лет с опухолевой непроходимостью пищевода. К сожалению, больной умер через час после операции. Шли годы, хирургия желудка не стояла на месте, делая весомые успехи, и через 28 лет высказывания маститых хирургов уже имели более оптимистичный характер и вселяли оправданную надежду на перспективу развития хирургии желудка [11].

Так, на VI конгрессе германских хирургов, который проходил в апреле 1877 г., главным программным вопросом являлись результаты гастростомии. Участник этого конгресса профессор Т. Бильрот (рис. 5) произнес следующие слова: «Я все-таки думаю, что резекция желудка имеет свое будущее и вот почему: если мы можем безопасно накладывать свищ, можем рукой ощупывать желудочную карциному и при этом можем кое-что сказать об ее распространении, то что же теперь остается невозможного?» Видный немецкий хирург К. Шенборн (рис. 6) к этому добавил: «Я верю в мечту сделать попыткуэкстирпации привратника... Что такая экстирпация возможна, не подлежит никакому сомнению. Но насколько велико окажется будущее, я не берусь определить» [11].

«Большой проблемой в хирургии является отсутствие хорошего знания патологии. Нельзя удовлетворяться приблизительным ее значением. Обычно мы знаем недостаточно и действуем наугад. Некоторые из нас ошиб-



Рис. 6. К. Шенборн

Fig. 6. K. Schönborn

баются в своих суждениях, так как не понимают патологии. У меня была страсть к ней. С раннего периода я пытался лучше понять ее. Несомненно, это было влияние моего мэтра Понсе. Сначала я наблюдал над тем, что встречал случайно, не делал обобщений, затем углубился в изучение проблемы боли», — писал профессор Р. Лериш (рис. 7) [4]. В то время молодой хирургической науке

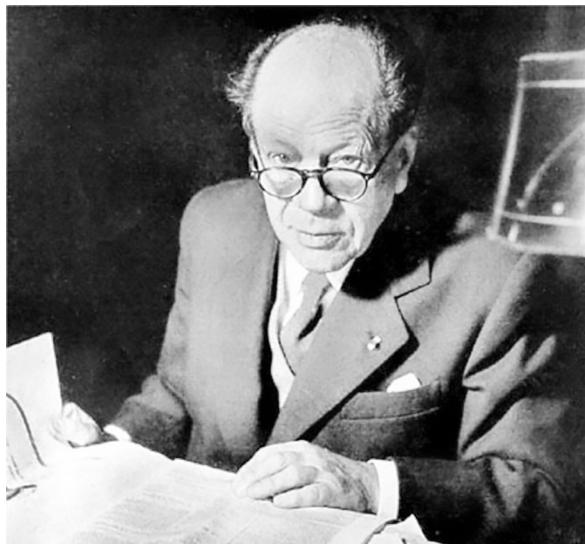


Рис. 7. Р. Лериш

Fig. 7. R. Leriche

еще только предстояло обогащение новыми знаниями в области морфологии, патологической физиологии, неврологии, ангиологии, кардиологии и расширение своих границ с учетом достижений в смежных дисциплинах.

БИОГРАФИЯ Л. РИДИГЕРА И ЕГО ДИССЕРТАЦИОННАЯ РАБОТА

Великий польский хирург и ученый Людвик Ридигер (рис. 8) — профессор хирургии вначале Краковского, а в дальнейшем Львовского университетов своими новаторскими и, безусловно, пионерскими исследованиями в конце XIX столетия способствовал активному развитию антисептики, асептики, оперативной хирургии желудка, толстой кишки, селезенки и других органов. Он жил в интересное время, в эпоху великих исторических перемен, открытий и возможностей в абдоминальной хирургии, был современником таких легендарных ученых и маститых клиницистов, как Б. Лангенбек, Т. Бильрот, Т. Кохер, И. Микулич, В. Черни, Ц. Ру, К. Гуссенбауэр, Ф. Тренделенбург, А. Вельфлер и других, которые увековечили свои имена в мировой медицинской науке.

Л. Ридигер родился 21 августа 1850 г. в семье католического священника в г. Доссочин (с. Дусоцин), Пруссия (западная Польша). Мальчика отправили учиться сначала в Колледжиум Марианум в Пельплине, а затем в 1858 г. он продолжил учебу в неполной средней школе г. Хойниц. Однако отец через два года перевел Людвика в Королевскую католическую

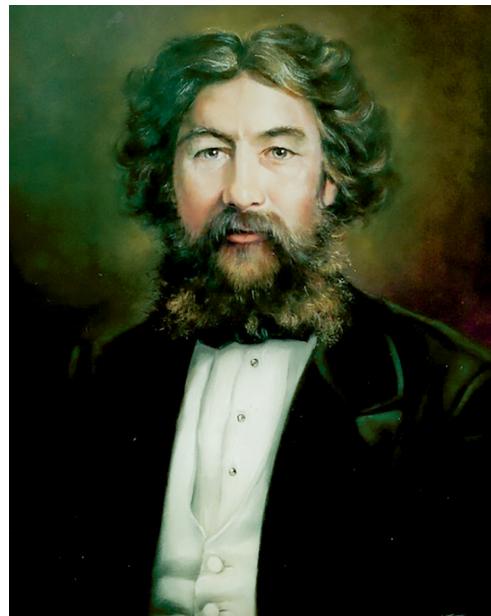


Рис. 8. Л. Ридигер (80-е годы XIX века). Художник Л. Вычулковский

Fig. 8. L. Ridiger (the 80s of the XIX century). The artist is L. Vychulkovsky

неполную среднюю школу в Хелмно, которая пользовалась на тот момент гораздо лучшей репутацией. В 1869 г. после окончания Хелмнинской гимназии он поступил на медицинский факультет Грайфсвальдского университета (рис. 9), а позже перевелся в Берлинский и через некоторое время в Страсбургский университет. Его первые исследования проводились в 1869–1873 гг. Часть этого времени он учился и совершенствовался в Университете профессора Фридриха Вильгельма в Берлине. В 1873 г. Л. Ридигер получил диплом врача Грайфсвальдского университета [6, 7].

Работая в университетской клинике (г. Грайфсвальд), Л. Ридигер написал диссертацию на тему «Экспериментальные материалы о действии карболовой кислоты», которую в 1874 г. успешно защитил с присвоением ему звания доктора медицины [6]. Он получил степень доктора медицины, хирургии, акушерства и смог начать практиковать. Работа была экспериментальная, на тот момент весьма актуальная и с тенденцией постепенного внедрения в медицинскую практику. В 2024 г. исполняется 150 лет со дня защиты диссертации Л. Ридигером.

Суть диссертационной работы заключалась в изучении дезинфицирующих свойств карболовой кислоты в экспериментальных условиях. Коротко напомним, что карболовая кислота, или фенол (*s. phenolum purum*), —



Рис. 9. Грайфсвальдский университет в конце XIX века

Fig. 9. Greifswald University at the end of the XIX century

это кристаллическое вещество белого цвета со специфическим запахом. Указанная кислота была впервые получена из каменноугольного дегтя в 1834 г. (за 40 лет до защиты диссертации Л. Ридигером) немецким ученым-химиком Ф. Рунге. Дезинфицирующие свойства карболовой кислоты были отмечены в том же 1834 г. [2]. В то время мало кто верил в бактерии как источник инфекции. Хирурги ходили по операционной в сюртуках и мыли руки после операции, а не перед ней, и не отделяли гнойных пациентов от «чистых», нуждающихся в операции и т.д.

Изучив научные открытия и достижения микробиологии тех лет, особенно труды француза Л. Пастера (рис. 10), английский хирург Дж. Листер (рис. 11) обосновал и представил коллегам различия в клиническом течении закрытых и открытых переломов. В результате этого он предложил (1867) новаторскую систему определенных мероприятий для профилактики раневых инфекционных осложнений. Джозеф Листер справедливо признан во всем мире основоположником антисептики, которая открыла новую эру в становлении полостной хирургии. Знаменитый тезис тех времен «Ничто не должно касаться раны, не



Рис. 10. Л. Пастер

Fig. 10. L. Pasteur

будучи обесложенным» отражал веяние новой эпохи в медицине. Дж. Листер использовал в хирургии раствор карболовой кислоты, который блокировал рост микроорганизмов,



Рис. 11. Дж. Листер и его аппарат для приготовления антисептического раствора

Fig. 11. J. Lister and his apparatus for the preparation of antiseptic solution

и действие которого, как отмечалось выше, на тот момент было уже известно (1834) [2, 8].

В дальнейшем Л. Ридигер усовершенствовал и повысил свой профессиональный уровень в европейских хирургических клиниках знаменитых ученых того времени: Б. Лангенбек, К. Хютер, Б. Ридель, П. Фогт. В 1877–1878 гг. Л. Ридигер в должности приват-доцента читал курс лекций по хирургии в университете г. Йены, но вскоре оставил педагогическую деятельность и в конце 1878 г. переехал в г. Хельмно, где открыл свою хирургическую клинику (рис. 12). При клинике им была организована современная научно-экспериментальная лаборатория с виварием (рис. 13), в которой производились патологистологические исследования и операции на животных. Именно в г. Хельмно Л. Ридигером были экспериментально подготовлены и выполнены на больных первые научно обоснованные вмешательства на желудке, которые в дальнейшем принесли ему мировую славу и известность [6, 9].

В 1887 г. после ухода И. Микулич с должности заведующего кафедрой хирургии Ягеллонского университета в г. Кракове на его место был избран Л. Ридигер. В Кракове он, кроме научно-педагогической деятельности, активно вел большую общественную работу по организации I съезда польских хирургов, который состоялся в 1889 г. в Ягеллонском университете. В нем Л. Ридигер проработал 10 лет, а в 1897 г. он переехал во Львов и занял должность заведующего кафедрой хирургии во Львовском университете [3, 9].



Рис. 12. Мемориальная доска на здании в г. Хельмно, в котором работал Л. Ридигер

Fig. 12. A plaque on the building in Chelmno, where L. Ridiger worked

Начало научной деятельности Л. Ридигера относится к концу семидесятых годов XIX столетия — периода научного обоснования и практического применения антисептики в хирургии. Л. Ридигер, наблюдая течение рака пилорического отдела желудка, а также больных с язвенным стенозом привратника, пришел к выводу, что единственным методом их лечения является резекция желудочно-кишечного тракта. Прежде чем осуществить эту операцию в клинике, он вместе с В. Вер провел экспериментальные исследования на животных, цель которых заключалась в выработке определенной методики резекции привратника и освоении важных технических деталей формирования желудочно-кишечного анасто-

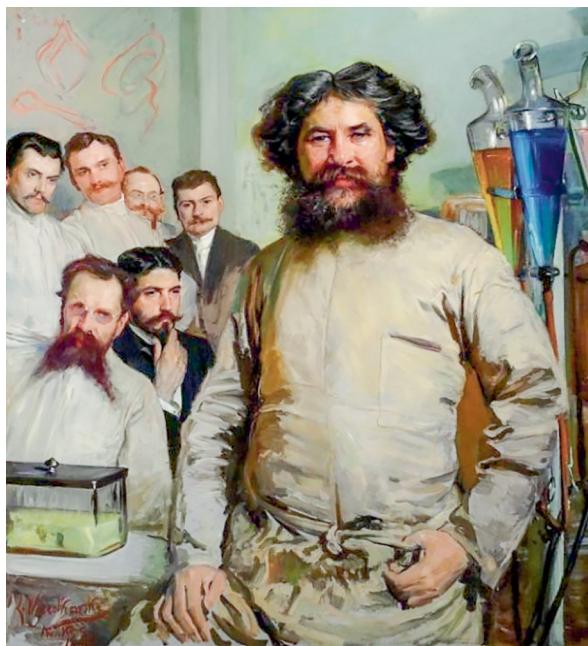


Рис. 13. Л. Ридигер в своей научно-экспериментальной лаборатории с учениками. Художник Л. Вычулковский

Fig. 13. L. Ridiger in his scientific and experimental laboratory with students. The artist is L. Vychulkovsky

моза. Эти операции производились в строгих асептических условиях: вначале собак тщательно мыли водой с мылом, а затем раствором карболовой кислоты, такой же раствор распыляли в операционной, им же мыли руки. Операционное поле выстригали и выбивали, а затем отгораживали белыми простынями, смоченными карболовой кислотой [3].

После экспериментов на собаках Л. Ридигер вместе со своими ассистентами произвел несколько резекций желудка на трупах. Формирование гастродуоденального анастомоза у человека при фиксированной культя двенадцатиперстной кишки оказалось довольно трудным. Был создан специальный инструмент для фиксации культуры желудка и культуры двенадцатиперстной кишки. Л. Ридигер сконструировал специальные мягкие кишечные жомы, которые успешно использовались при операции.

16 ноября 1880 г. Л. Ридигер (вместе с В. Вером, Пшеворски) произвел резекцию пилорического отдела желудка по поводу карциномы пациенту 64 лет. Восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта производилось путем формирования гастродуоденального анастомоза со стороны малой кривизны желудка по типу «конец в конец».

При формировании соустья был применен трехрядный шов. Вначале ушивали задние губы анастомоза, затем — передние, после этого — участок культуры желудка, расположенный под анастомозом. Пациент умер через 12 часов после операции от шока [5, 11]. Постигшая неудача не отразилась на правильной трактовке Л. Ридигером этого хирургического вмешательства. Он писал: «...в окончании описания произведенной операции хочется добавить, что, по нашим наблюдениям, резекция пораженного раком пилорического отдела желудка имеет большое будущее. Не нужно обращать внимания на первый неудавшийся случай. Ведь первые гастростомии и резекции участка кишки также оканчивались смертельным исходом. Необходимо выработать определенные показания к этой операции, которые в настоящее время вовсе отсутствуют» [3]. Смерть пациента и даже умышленно добавленный редакцией журнала *Zentralblatt Chirurgie* подзаголовок к статье Л. Ридигера, описывающей резекцию желудка для немецкоязычных читателей, не заставили хирурга отказаться от убеждения, что это превосходный метод лечения рака желудка. Заголовок был следующим: «Первая гастрэктомия по поводу язвы желудка», а редакционная сноска была: «и, вероятно, последняя» [10].

Необходимо отметить, что первую в мире циркулярную резекцию желудка по поводу ракового стеноза привратника произвел в 1879 г. французский хирург Ж. Пеан (рис. 14). Это был казуистический случай, закончившийся летальным исходом на четвертые сутки после операции. Произведенная J. Réan резекция желудка им же была осуждена как бесперспективное хирургическое вмешательство [1].

Важно отметить, что на тот момент Л. Ридигеру не было известно о сделанной Ж. Пеаном операции, и он считал, что разработанная им в эксперименте и выполненная у больного резекция пилорического отдела желудка является первой в мире.

Третью по счету циркулярную резекцию желудка при раке выполнил в январе 1881 г. австрийский хирург профессор Т. Бильрот. Больная после операции поправилась, но спустя 4 месяца умерла от рецидива болезни. На протяжении 2 месяцев он сделал еще две резекции, которые закончились летальным исходом. Ссылаясь на отсутствие информации, Т. Бильрот также считал выполненную им операцию первой в мире.

Таким образом, три хирурга в разных странах независимо друг от друга разработали и

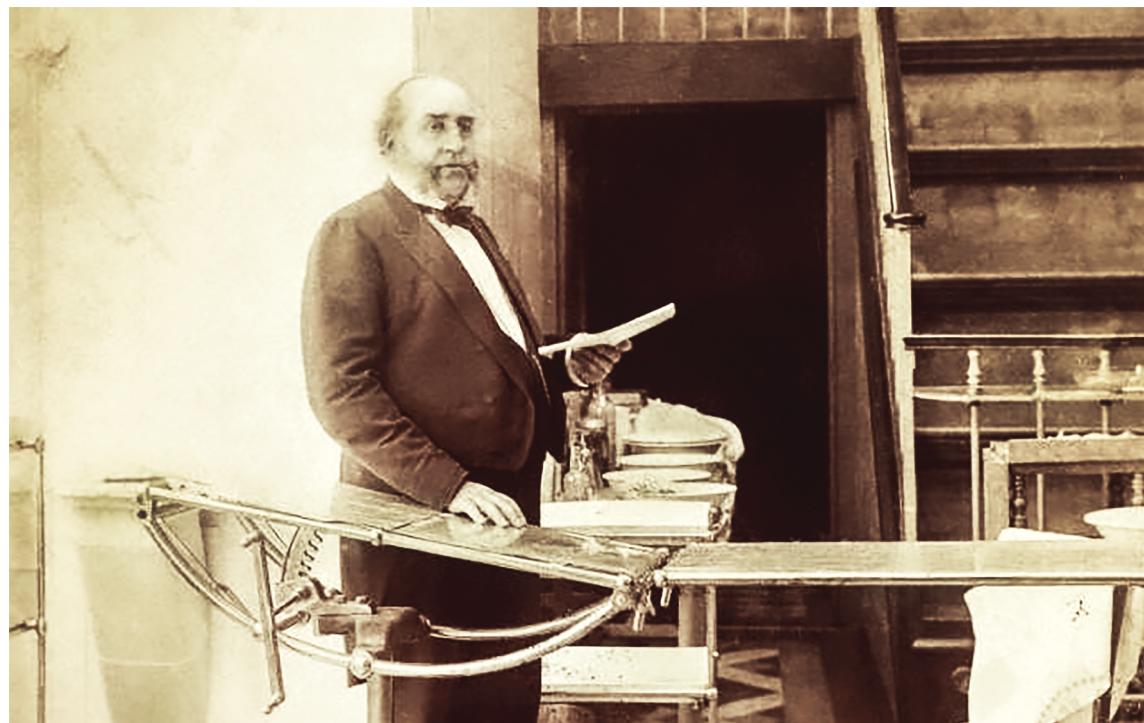


Рис. 14. Ж. Пеан

Fig. 14. J. Pean

самостоятельно выполнили первые резекции пилорического отдела желудка по поводу раковой опухоли. В 1881 г. А. Вельфлер описал три случая резекции желудка, произведенные его учителем Т. Бильротом, назвав его вмешательство операцией Т. Бильрота. При этом заслуги Ж. Пеана и Л. Ридигера были сознательно преуменьшены. С тех пор во многих странах, за исключением Франции и Польши, эта операция носит имя Т. Бильрота, хотя некоторые хирурги, как у нас в стране (например, Я.О. Гальперн и др.), так и за рубежом (Спивак и др.), считают более приемлемым называть ее именем трех авторов: *Пеан–Ридигер–Бильрот I операция* [1, 11].

На X конгрессе германских хирургов, проходившем в Берлине 6–9 апреля 1881 г., Л. Ридигер и И. Микулич (по просьбе Т. Бильрота) сделали доклады о резекции пилорического отдела желудка. При этом они продемонстрировали технику операций на трупах. В своем выступлении Л. Ридигер подробно изложил технику экспериментально разработанного им способа резекции желудка и одновременно сообщил о его модификации, заключающейся в ушивании культи желудка со стороны малой кривизны и формировании анастомоза с двенадцатиперстной кишкой у большой кривизны [12]. В этом докладе он впервые высказал мысль, что резекция желудка может быть с

успехом применена для оперативного лечения осложнений язвенной болезни желудка, а через полгода (21 ноября 1881 г.) Л. Ридигер произвел первую в мире резекцию желудка при язвенной болезни у больной 30 лет. Операция продолжалась 3 часа. Послеоперационное течение протекало гладко. На 5-е сутки больная начала принимать жидкую пищу, а на 9-е — твердую. 4 января 1882 г. была выписана вполне здоровой [14]. Авторитет Л. Ридигера рос, и совсем скоро он из регионального хирурга превратился в известного и почтаемого ученого, европейского клинициста. В 1899 г. во Львове польские врачи отметили двадцатипятилетие научно-практической деятельности Людвика Ридигера [9].

На I Международном съезде хирургов в Брюсселе в 1905 г. Л. Ридигер сделал доклад о достижениях хирургии желудка, в котором большое место уделил вопросу оперативного лечения осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Одновременно показал участникам съезда фотографию пациентки, находящейся в полном здравии по истечении 24 лет после операции [6, 12]. Здесь необходимо указать, что Л. Ридигер с первых лет опубликования разработанной им операции резекции желудка начал отстаивать свое первенство как по методике в целом, так и по отдельным этапам операции,

которые впоследствии нашли широкое распространение.

Уместно было бы вспомнить слова выдающегося французского хирурга Рене Лериша: «Я пользовался только личными наблюдениями, увиденными собственными глазами, за исключением данных патологии, и воспринимал эти наблюдаемые случаи так, как если бы они встречались впервые, без уже раньше сделанных другими выводов, к тому же часто неверных. Для того чтобы работа была плодотворна, надо иметь свежий, незасоренный интеллект, как если бы вы находились на нетронутой, девственной почве» [4].

Разработанная Л. Ридигером операция резекции желудка с последующим формированием гастродуоденального соусья «конец в конец» и ушиванием части культи желудка иногда осложняется перитонитом в результате прорезывания швов анастомоза. Наиболее часто прорезывание происходит на стыке трех швов. Это обстоятельство послужило причиной технического усовершенствования операции, в результате чего в последующие годы было предложено много различных модификаций [1, 11] (рис. 15).

В 1912 г. Л. Ридигер (рис. 16) сообщил о 17 резекциях желудка по видоизмененной методике, разработанной им вскоре после первых операций. По этой методике гастродуоденальный анастомоз накладывается по типу «конец в конец», культи желудка гофрируется П-образными швами до диаметра культи двенадцатиперстной кишки. Осложнений, связанных с недостаточностью швов анастомоза, автор не наблюдал.

Первые резекции желудка производились только с паллиативной целью для устранения непроходимости пилорического отдела желудка ракового или язвенного происхождения. Стремление к радикальному хирургическому вмешательству при раке желудка способствовало разработке новой методики резекции, которая была предложена Т. Бильротом в 1885 г. При этом способе можно резецировать желудок на значительном протяжении, тем самым удалить патологический очаг и формировать гастроэнтероанастомоз без особых технических трудностей.

Методика, получившая распространение под названием «способ Бильрот II», впоследствии усовершенствовалась многими хирургами. В 1904 г. Л. Ридигером была предложена модификация способа Бильрот II, которая заключалась в следующем: желудок мобилизовали по большой и малой кривизне и пе-

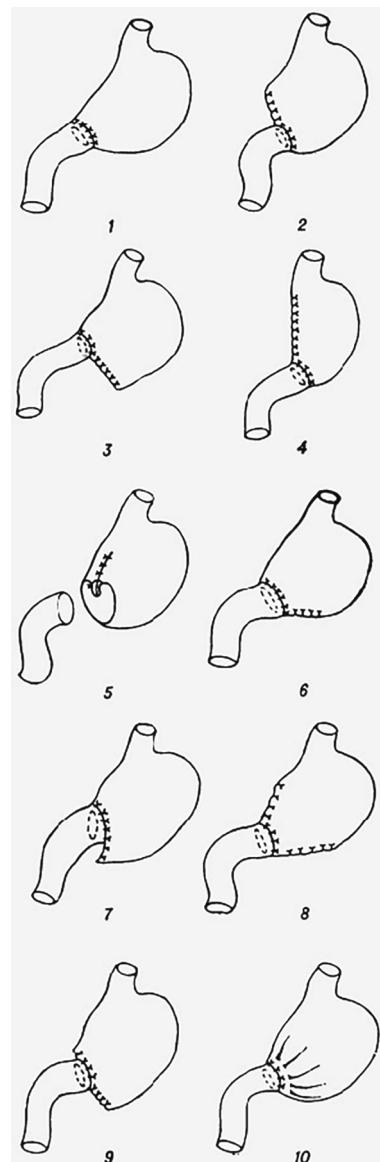


Рис. 15. Некоторые модификации резекции желудка по способу Бильрот-I: 1 — Пеана; 2 — Бильрота; 3 и 6 — Ридигера; 4 — Шемакера; 5 — Мельникова; 7 — Томоды; 8 — Вельфлера; 9 — Бабокова; 10 — Габерера. Две из них принадлежат Л. Ридигеру

Fig. 15. Some modifications of gastric resection according to the Billroth method I: 1 — Pean; 2 — Billroth; 3 and 6 — Ridiger; 4 — Shemaker; 5 — Melnikov; 7 — Tomod; 8 — Welfler; 9 — Babcock; 10 — Haberer. Two of them belong to L. Ridiger

ресекали на 4–5 см проксимальнее опухоли. Затем ушивали трехрядным швом культи желудка, оставляя неушищим участок у большой кривизны, равный по диаметру тонкой кишки. Из брюшной полости извлекали длинную петлю тощей кишки, которую пересекали и, отступая на 15 см от края отводящего отдела, накладывали энtero-энteroанастомоз по типу



Рис. 16. Л. Ридигер в начале XX века (1912)

Fig. 16. L. Ridiger at the beginning of the XIX century (1912)



Рис. 17. Могила Людвика Ридигера на Мемориале Львовских Орлят

Fig. 17. Ludwik Ridiger's grave at the Lviv Eaglets Memorial

«конец в бок». После этого между культей желудка и тонкой кишкой, проведенной впереди поперечно-ободочной кишки, накладывали анастомоз по типу «конец в конец» [5].

Большое значение в развитии хирургии желудка имели впервые выработанные

Л. Ридигером показания к резекции желудка, которые он разделил на 4 группы: 1) язвенная болезнь желудка, ведущая к рубцовому изменению привратника с последующим разрывом желудка; 2) кровоточащие язвы желудка, не поддающиеся консервативному лечению; 3) перфоративные язвы желудка; 4) рак пилорического отдела желудка. Ученый считал резекцию желудка при осложнениях язвенной болезни более перспективным оперативным вмешательством, чем при раке. Долгие годы Л. Ридигер добивался признания операции резекции желудка методом выбора в хирургическом лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. И только в 1910 г. после сообщений Л. Кюннера, Э. Пайра, которые, руководствуясь идеей Л. Ридигера, собрали данные о 485 резекциях желудка по поводу язвы с летальностью 10%, медицинская общественность признала целесообразность этого метода [10, 12].

Последние годы жизни Людвика Ридигера были наиболее напряженные в психоэмоциональном плане и связанные с огромным риском для жизни. Он участвовал в военных действиях во время Первой мировой войны, организовывал эвакуацию и лечение раненых, много оперировал на разных органах, спасая жизни пострадавших солдат [14].

Л. Ридигер умер в 1920 г. во Львове. Смерть наступила внезапно. Этого гения военно-полевой хирургии похоронили вначале на Лычаковском, а позднее, после открытия Пантеона, Л. Ридигера перезахоронили на кладбище Орлят во Львове (рис. 17) [3, 6, 9].

Подводя итоги научно-практической деятельности профессора Л. Ридигера на протяжении более 45 лет, необходимо отметить наряду с пионерскими открытиями в асептике и антисептике, следующие достижения польского хирурга.

- В абдоминальной хирургии является автором операции резекции желудка; после удаления макропрепарата резецированной части культи желудка зашивал частично и оставлял отверстие у малой кривизны, которое соответствовало диаметру двенадцатиперстной кишки, затем формировал соусьье «конец в конец» с культи желудка (операция Ридигера). Отмечая заслуги Л. Ридигера в развитии хирургии желудка, необходимо указать, что многие его предложения не утратили своего значения и в настоящее время. Л. Ридигер первым в мире в 1881 г.

выполнил успешную резекцию желудка при осложненном язвенном стенозе.

- Польскому хирургу также принадлежит методика хирургического лечения при блуждающей селезенке. При этом после поперечной лапаротомии в области ребер, надрезая и отслаивая париетальную брюшину, образуют карман с последующей фиксацией селезенки швами (способ Ридигера).
- Известен также способ резекции кишки при инвагинации (способ Ридигера) и хирургические приемы при патологии прямой кишки.

Кроме хирургии брюшной полости Л. Ридигер сделал весомый вклад и в других областях практической хирургии. Например, в 1893 г. он обосновал необходимость формирования узловых швов для восстановления целостности при ранении сердца. Его перу принадлежат труды по оперативному лечению артериальных аневризм. Л. Ридигер предложил также периостальную пластику при псевдоартрозе после резекций, туберкулезном поражении костей и крупных суставов [7, 13].

В сентябре 1989 г. в обращение была введена почтовая марка с изображением Людвика Ридигера (рис. 18), выпущенная в серии «Польские хирурги», тиражом 6 миллионов экземпляров [3].

В 1984 г. ученыму был открыт памятник в Хелмно (рис. 19) [3]. В знак уважения и признания великого хирурга некоторые больницы в разных городах Польши носят имя Людвика Ридигера. Добавим также, что академическому хору университета (*Collegium Medicum*) из города Быдгощ (Польша) и лекционной аудитории медицинского университета в Гданьске было присвоено имя крупнейшего польского хирурга, ученого и клинициста Л. Ридигера [9, 12].

ВЫВОДЫ

Резюмируя, отметим, что Людвик Ридигер был знаковой фигурой в медицине того времени, одним из основоположников европейской полостной хирургии в целом и хирургии желудка в частности. Его трудоспособность, энергия, хирургическое мастерство и яркие организаторские способности заслуженно выдвинули Л. Ридигера в число ведущих мировых хирургов начала XX в. Его активная, результативная и плодотворная работа вселяла уверенность в его коллег и учеников, которые старались не отставать от своего наставника и настойчиво продвигали его самые смелые но-



Рис. 18. Почтовая марка в память Л. Ридигера (1989)

Fig. 18. Postage stamp in honor of L. Ridiger's memory (1989)



Рис. 19. Памятник Л. Ридигеру в Хелмно

Fig. 19. Monument to L. Ridiger in Chelmno

ваторские начинания в жизнь, развивая научно-практическую хирургию в последующие долгие годы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Бабук В.В. Оперативная хирургия. Проф. В.В. Бабук, заслуж. деятель науки. Минск: Госиздат БССР; 1962.
- Большая медицинская энциклопедия. Под ред. А.Н. Бакулева. Том 12. Калориметрия-Клеол (издание второе). ГНИ Большая советская энциклопедия. М.; 1959.
- Камионковский М. Жизнь Людвика Ридигера в деревне Грабово. Archiwum historyi i filozofii medycyny. Polskii Towarzystwo Historii Medycyny i Farmacji. Польша. 2003;66 (1):61–64.
- Лериш Р. Воспоминания о моей минувшей жизни. М.: Медицина; 1966.
- Маят В.С., Панцырев Ю.М., Квашнин Ю.К. и др. Резекция желудка и гастрэктомия. М.; 1975.
- Меделян А.И. Значение работ Людвига Ридигера. Хирургия. 1971;3:151–154.
- Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. М.: Наука; 2000.
- Многотомное руководство по хирургии. Том 1. Общая хирургия. Редактор тома проф. Б.Е. Панкратьев. Медгиз; 1962.
- Пах Р., Орзель-Новак А., Скалли Т. Людвик Ридигер — участник современной хирургии. Рак желудка. Япония. 2008;11(4):187–191.
- Саблинский Т., Тилни Н.Л. Людвик Ридигер и первая гастрэктомия по поводу язвенной болезни. Хирургия, гинекология и акушерство. США. 1991;172(6):493–496.
- Юдин С.С. Этюды желудочной хирургии. Предисл. чл.-кор. АМН СССР заслуж. деятеля науки проф. Д.А. Арапова. Ин-т им. Н.В. Склифосовского. 2-е изд. М.: Медицина; 1965.
- Kucharz E.J., Шампо М.А., Кайл Р.А. Людвик Ридигер — известный польский хирург. Mayo Clin. Proc. 1991;66 (12):1248.
- Rydygier L. Die Behandlung der Gelenkstuberkulose. Wien. 1895.
- Rydygier L. Die erste Magenresektion beim Magengeschwir. Berl. klin. Wschr. 1882:39–42.

REFERENCES

- Babuk V. V. Operativnaya hirurgiya. [Operative surgery]. Minsk: Gosizdat BSSR; 1962. (in Russian).
- Bol'shaya medicinskaya enciklopediya. [The Great Medical Encyclopedia]. Pod red. A.N. Bakuleva. Tom 12. Kalorimetriya-Kleol (izdanie vtoroe). GNI Bol'shaya sovetskaya enciklopediya. Moskva: 1959. (in Russian).
- Kamionkovskij M. Zhizn' Lyudvika Ridigera v derevne Grabovo. [The life of Ludwig Ridiger in the village of Grabovo]. Archiwum historyi i filozofii medycyny. Polskii Towarzystwo Historii Medycyny i Farmacji. Pol'sha. 2003;66(1):61–64.
- Lerish R. Vospominaniya o moej minuvshej zhizni. [Memories of my past life]. Moskva: Medicina; 1966. (in Russian).
- Mayat V.S., Pancyrev Yu.M., Kvashnin Yu.K. i dr. Rezekcija zheludka i gastrektomiya. [Gastric resection and gastrectomy]. Moskva; 1975. (in Russian).
- Medelyan A.I. Znachenie rabot Lyudviga Ridigera. [The significance of the works of Ludwig Ridiger]. Hirurgiya. 1971;3:151–154. (in Russian).
- Mirskij M.B. Hirurgiya ot drevnosti do sovremennosti. Ocherki istorii. [Surgery from antiquity to the present. Essays on history]. Moskva: Nauka; 2000. (in Russian).
- Mnogotomnoe rukovodstvo po hirurgii. [A multi-volume guide to Surgery]. Tom 1. Obshchaya hirurgiya. Redaktor toma prof. B.E. Pankrat'ev. Medgiz; 1962. (in Russian).
- Pah R., Orzel'-Novak A., Skalli T. Lyudvik Rididzher — uchastnik sovremennoj hirurgii. Rak zheludka. [Ludwig Riediger is a participant in modern surgery. Stomach cancer]. Yaponiya. 2008;11(4):187–191.
- Sablinskij T., Tilni N.L. Lyudvik Ridiger i pervaya gastrektomiya po povodu yazvennoj bolezni. [Ludwig Riediger and the first gastrectomy for peptic ulcer disease]. Hirurgiya, ginekologiya i akusherstvo. SSHA. 1991;172(6):493–496.
- Yudin S.S. Etyudy zheludochnoj hirurgii. [Studies of gastric surgery]. Predisl. chl.-kor. AMN SSSR zasluzh. deyatelya nauki prof. D.A. Arapova. In-t im. N.V. Skli-

- fosovskogo. 2-e izd. Moskva: Medicina; 1965. (in Russian).
12. Kucharz E.J., Champo M.A., Kyle R.A. Ludwick Ridiger is a famous Polish surgeon. Mayo Clin. Proc. 1991;66 (12):1248.
13. Rydygier L. Die Behandlung der Gelenkstubercu-lose. Wien. 1895.
14. Rydygier L. Die erste Magenresection beim Magen-geschwiir. Berl. klin. Wschr. 1882:39–42.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 27.08.24

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University Therapeutic Journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru, а также через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Unther-journal>. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru, или скачать на сайте <https://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj/>).

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

щему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

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

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале University Therapeutic Journal (Университетский терапевтический вестник) и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по левому краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

© Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

¹Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

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

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

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана.

E-mail: kyamalyok@yandex.ru

3. РЕЗЮМЕ (ABSTRACT) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University Therapeutic Journal» (Университетский терапевтический вестник) и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом

сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (KEYWORDS). От 3 до 10, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.
6. Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).
7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие. В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.
8. ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53. Фамилии и инициалы ав-

торов в пристатейном списке приводятся в **порядке упоминания** [1, 2, 3 и т.д.]. В описании указываются все авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

В оригинальных статьях допускается цитирование, как правило, не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты, диссертации:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкремтируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1985.

Патенты:

Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., изобретатели; Баженов А.Н., Илюшина Л.В., Плесовская И.В., правопреемник. Методика лечения при ревматоидном артрите. Патент РФ RU 2268734. 27 января 2006 г.

Приказы:

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib3c8k800071923> (дата обращения: 23.04.2024).

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношеской различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52 EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

Перевод и транслитерация

Если публикация написана **на русском языке** (на кириллице) и существует официальный перевод на английский язык, нужно привести этот вариант. Если официального перевода нет, следует перевести название публикации на английский язык самостоятельно. В конце описания в скобках указать язык издания.

Если цитируемая статья написана **на английском** (немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), *ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования и в списке литературы, и в References*. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinog jusstuderenter. Tidsskr Nor

Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать систему BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). *Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN.*

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. *Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует перевести на английский язык самостоятельно.*

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog), PubMed. *В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI.* Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать **на английском языке и полностью**, то есть Moscow, а не «Moskva» и

не «М.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. Название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Приказы, указы, постановления и другие официальные документы, а также патенты транслитерируются.

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. Т. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000: 516–519. (In Russian).

Авторефераты, диссертации:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Kamakin N.F. Ways of homeostatization of hydrolases secreted by digestive glands in the

blood, their anabolic and regulatory role. MD dissertation. Tomsk; 1985. (In Russian).

Патенты:

Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lechenii pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734. 2006 Jan 27. (In Russian).

Приказы:

Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 N 1130n "Ob utverzhdenii Poryadka оказания медико-помощи по профилю "акушерство и гинекология". Available at: //docs.cntd.ru/document/566162019?ysclid=lo30ib-3c8k800071923 (accessed: 23.04.2024). (In Russian).

Описание Интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

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

Пример списка литературы

(References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztbl Int.* 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/artztbl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Childabuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available from: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. *Dtsch Arztbl Int.* 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/artztbl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

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

Объем рукописей.

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

Иллюстрации и таблицы.

Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

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

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную

статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru

Сайты журнала: <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/utj>
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal>