

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
ТОМ 6, № 4, 2024

2024
VOLUME 6
N 4

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2024, Volume 6, N 4

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Юрий Павлович Успенский — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Заместитель главного редактора

Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент,
Институт медицинского образования НМИЦ
им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Члены редколлегии

Александр Владимирович Шабров — д.м.н., профессор,
академик РАН, Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Михаил Михайлович Галагудза — д.м.н., профессор,
член-корр. РАН, Институт экспериментальной медицины,
НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, Институт
медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Владимирович Орлов — д.м.н., профессор,
член-корр. РАН, НИИ Медицинской приматологии РАН
(г. Сочи, Российская Федерация)

Александр Николаевич Суворов — д.м.н., профессор,
член-корр. РАН, Санкт-Петербургский государственный
университет, Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рауф Марсуд оглы Агаев — д.м.н., профессор, Научный
центр хирургии имени академика М.А. Топчибашова
(г. Баку, Азербайджан)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Deputy chief editor

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Institute of Medical Education Almazov National Medical
Research Centre, Saint Petersburg State Pediatric Medical
University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Members of the Editorial Board

Alexandr V. Shabrov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician
of the RAS, (St. Petersburg), Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Mikhail M. Galagudza — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the RAS, Institute of Experimental
Medicine, NIO microcirculation and myocardial metabolism,
Institute of Medical Education Almazov National Medical
Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey V. Orlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding
member of the RAS, Research Institute of Medical Primatology
of the RAS (Sochi, Russian Federation)

Alexandr N. Suvorov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the RAS, Saint Petersburg State
University, Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Rauf M. Aghayev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific
Center of Surgery named after Academician M.A. Topchibashov
(Baku, Azerbaijan)

**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 ВИНТИ

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 науч-
ных журналов и изданий ВАК, в которых
должны быть опубликованы основные ре-
зультаты диссертаций на соискание уче-
ных 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](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. 24.
Тираж 100 экз. Распространяется
бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 24.
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 99.
Дата выхода 27.12.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Lithuania, Saint
Petersburg 194100, Russian Federation.
Order 99. Release date 27.12.2024.

**Полное или частичное воспроизве-
дение материалов, содержащихся в на-
стоящем издании, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «University
Therapeutic Journal» обязательна.**

Манимोजиан Арумугам — к.м.н., доцент, Копенгагенский университет (г. Копенгаген, Дания)

Марияэлизабетта Бальдассаре — к.м.н., доцент, Университета Бари (г. Бари, Италия)

Роза Рахимовна Бектаева — д.м.н., профессор, Медицинский университет Астаны (г. Астана, Казахстан)

Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Юрьевич Бутко — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Кхин Маунг Вин — д.м.н., профессор, Янгонский центр гастроэнтерологии и печени (г. Янгон, Мьянма)

Ирина Владиславовна Вологодина — д.м.н., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Александрович Вологжанин — д.м.н., профессор, Городская больница № 40 Курортного района

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Валерий Ремирович Гольцов — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ирина Анатольевна Горбачева — д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Северин Вячеславович Гречаный — д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Марина Сергеевна Григорович — д.м.н., доцент, Кировский государственный медицинский университет (г. Киров, Российская Федерация)

Мargarita Михайловна Гурова — д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Владимирович Дударенко — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Юрий Владимирович Егай — к.м.н., Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Елена Игоревна Ермоленко — д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский университет, Институт экспериментальной медицины

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Дмитрий Владимирович Захаров — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Лариса Арсентьевна Звенигородская — д.м.н., профессор, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова (г. Москва, Российская Федерация)

Дмитрий Дмитриевич Зотов — к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Manimozhiyan Arumugam — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, University of Copenhagen (Copenhagen, Denmark)

Mariaelisabetta Baldassare — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, University of Bari (Bari, Italy)

Roza R. Bektaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Alexandr N. Bogdanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy Yu. Butko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Khin Maung Win — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chairman of Yangon GI and Liver Center (Yangon, Myanmar)

Irina V. Vologdina — Dr. Sci. (Med.), Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy A. Vologzhanin — Dr. Sci. (Med.), Professor, City Hospital No. 40 of the Kurortny District (Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey S. Galenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Valeriy R. Gol'tsov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Irina A. Gorbacheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Severin V. Grechanyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Marina S. Grigorovich — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Kirov State Medical University (Kirov, Russian Federation)

Margarita M. Gurova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey V. Dudarenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the RF, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of the Ministry of Emergency Situations of Russia (Saint Petersburg, Russian Federation)

Yuriy V. Egai — Cand. Sci. (Med.), Hospital for war veterans, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Elena I. Ermolenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

Dmitriy V. Zakharov — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Larisa A. Zvenigorodskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russian Federation)

Dmitriy D. Zotov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey V. Ivanov — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Владимир Анатольевич Исаков — к.м.н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Таркан Каракан — д.м.н., профессор, Университет Гази
(г. Анкара, Турция)

Александр Михайлович Королюк — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Николай Юрьевич Коханенко — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Марцис Лея — д.м.н., профессор, Институт клинической и профилактической медицины, Латвийский университет
(г. Рига, Латвия)

Арман Лоусон — д.м.н., профессор, д.м.н., профессор,
Международный университет фундаментального обучения
(г. Париж, Франция)

Алла Викторовна Лысенко — д.б.н., профессор,
Южный федеральный университет
(г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Сабир Насрединович Мехтиеv — д.м.н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Валерий Николаевич Минееv — д.м.н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Игорь Борисович Михайлов — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Виктор Степанович Мякотных — д.м.н., профессор,
Уральский государственный медицинский университет
(г. Екатеринбург, Российская Федерация)

Кямала Низамитдиновна Наджаfoва — к.м.н., Институт
медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ярон Нив — д.м.н., профессор, Университет внутренней
медицины Ариэля (г. Ариэль, Израиль)

Игорь Геннадиевич Никитин — д.м.н., профессор,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(г. Москва, Российская Федерация)

Валерия Павловна Новикова — д.м.н., профессор, Санкт-
Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Григорьевич Обрезан — д.м.н., профессор,
Международная клиника СОГАЗ, Санкт-Петербургский
государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Яна Артуровна Орлова — д.м.н., профессор, Московский
государственный университет имени М.В. Ломоносова
(г. Москва, Российская Федерация)

Михаил Алексеевич Осадчук — д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет)
(г. Москва, Российская Федерация)

Марина Федоровна Осипенко — д.м.н., профессор,
Новосибирский государственный медицинский университет
(г. Новосибирск, Российская Федерация)

Ольга Александровна Осипова — д.м.н., профессор,
Белгородский государственный национальный
исследовательский университет
(г. Белгород, Российская Федерация)

Vladimir A. Isakov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tarkan Karakan — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Gazi University (Ankara, Turkey)

Alexandr M. Korolyuk — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Nikolay Yu. Kokhanenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Marcis Leja — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Institute of Clinical and Preventive Medicine,
University of Latvia (Riga, Latvia)

Arman Lawson — Dr. Sci. (Med.), Professor,
International University of Fundamental Studies (Paris, France)

Alla V. Lysenko — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Southern Federal University
(Rostov-on-Don, Russian Federation)

Sabir N. Mekhtiev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Valeriy N. Mineev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Igor B. Mikhaylov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Victor S. Myakotnykh — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Ural State Medical University
(Yekaterinburg, Russian Federation)

Kyamala N. Nadzhafova — Cand. Sci. (Med.),
Institute of Medical Education Almazov National Medical
Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation)

Yaron Niv — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Internal Medicine Ariel University (Ariel, Israel)

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University
(Moscow, Russian Federation)

Valeria P. Novikova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey G. Obrezan — Dr. Sci. (Med.), Professor,
International Clinic SOGAZ, Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Yana A. Orlova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Lomonosov Moscow State University
(Moscow, Russian Federation)

Mikhail A. Osadchuk — Dr. Sci. (Med.), Professor,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Novosibirsk State Medical University
(Novosibirsk, Russian Federation)

Olga A. Osipova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Belgorod State National Research University
(Belgorod, Russian Federation)

Чавдар Савов Павлов — д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.И. Сеченова (Сеченовский Университет)
(г. Москва, Российская Федерация)

Сергей Викторович Петров — д.м.н., профессор,
Елизаветинская больница

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Иванович Пиманов — д.м.н., профессор, Витебский
государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет (г. Витебск, Беларусь)

Александр Олегович Поздняк — д.м.н., профессор,
Казанская государственная медицинская академия
(г. Казань, Российская Федерация)

Мария Олеговна Ревнова — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Расул Рустамович Садыков — д.м.н., профессор,
Ташкентская медицинская академия
(г. Ташкент, Узбекистан)

Рафик Галимзянович Сайфутдинов — д.м.н., профессор,
академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ,
Казанская государственная медицинская академия
(г. Казань, Российская Федерация)

Алексей Андреевич Самсонов — д.м.н., доцент, Московский
государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Российская Федерация)

Наталья Николаевна Смирнова — д.м.н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Раиса Ивановна Стрюк — д.м.н., профессор, Московский
государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова (г. Москва, Российская Федерация)

Галина Анатольевна Суслова — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александр Васильевич Ткачев — д.м.н., профессор,
Ростовский государственный медицинский университет
(г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

Вадим Витальевич Тыренко — д.м.н., профессор, Военно-
медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор, Санкт-
Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Игорь Евгеньевич Хорошилов — д.м.н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Михаил Александрович Шевяков — д.м.н., доцент,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Константин Александрович Шемеровский — д.м.н.,
Санкт-Петербургский медико-социальный институт
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Юрий Викторович Шубик — д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александр Семенович Эйberman — д.м.н., профессор,
Саратовский государственный медицинский университет
(г. Саратов, Российская Федерация)

Chavdar Savov Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

Sergey V. Petrov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Elizabethan Hospital

(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey I. Pimanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University
(Vitebsk, Belarus)

Alexander O. Pozdnyak — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Kazan State Medical Academy
(Kazan, Russian Federation)

Maria O. Revnova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Rasul R. Sadykov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tashkent Medical Academy
(Tashkent, Uzbekistan)

Rafik G. Sayfutdinov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Academician of the EA AMS, Corresponding Member of the
Academy of Sciences of the Higher School of Sciences, Kazan
State Medical Academy (Kazan, Russian Federation)

Alexey A. Samsonov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and
Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Natalia N. Smirnova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Raisa I. Stryuk — Dr. Sci. (Med.), Professor,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and
Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Galina A. Suslova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexandr V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Rostov State Medical University
(Rostov-on-Don, Russian Federation)

Vadim V. Tyrenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Victor N. Fedorets — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Igor E. Khoroshilov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Lidiya P. Khoroshinina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Mikhail A. Shevyakov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Konstantin A. Shemerovskiy — Dr. Sci. (Med.),
Saint Petersburg Medical and Social Institute
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Yuriy V. Shubik — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexandr S. Eyberman — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saratov State Medical University
(Saratov, Russian Federation)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*С.Г. Щербак, А.М. Сарана,
Д.А. Вологжанин, А.С. Голота,
Т.А. Камилова, С.В. Макаренко*
Пост-COVID синдром 7

ОБЗОРЫ

В.Я. Захид, Ч.С. Павлов
Лечебное питание: подходы к применению
с целью коррекции веса..... 23

*Е.И. Краснова, Д.Ю. Лакомова,
Л.А. Дерюгина*
Фетальные вмешательства: история вопроса,
современные достижения, перспективы
развития и проблемы..... 34

А.К. Юркин, В.В. Тыренко, Е.А. Юркина
Клинический полиморфизм анемии Фанкони:
современное состояние проблемы 44

*А.Н. Завьялова, И.А. Лисица,
П.А. Панкратова, И.С. Новикова*
Скрининг нутритивного статуса
госпитализированного ребенка:
обзор литературы..... 54

*А.А. Кулаева, М.Р. Гафиатулин,
К.А. Гафиатулина, Л.Ю. Артюх,
М.Д.Л. Оппедизано, А.Р. Искалиева,
А.Д. Гурлева*
Сравнительная характеристика
краниовертебральных аномалий.
Обзор литературы..... 71

А.С. Галенко, М.К. Рагозин
Гармония и риск: роль сердечных гликозидов
в современной кардиологии..... 84

*Т.В. Чивиргина, Е.Н. Чернышева,
О.Э. Султанова*
Роль белка Клото в патогенезе некоторых
заболеваний. Обзор литературы 93

*А.В. Сантимов, М.В. Жданова,
Г.А. Новик*
Диета при фибромиалгии 100

EDITORIAL

*S.G. Shcherbak, A.M. Sarana,
D.A. Vologzhanin, A.S. Golota,
T.A. Kamilova, S.V. Makarenko*
Post-COVID syndrome 7

REVIEWS

W.Ya. Zahid, Ch.S. Pavlov
Therapeutic nutrition: approaches to use
for the purpose of weight correction..... 23

*E.I. Krasnova, D.Yu. Lakomova,
L.A. Derjugina*
Fetal interventions: the history, modern
achievements, development prospects
and problems 34

A.K. Yurkin, V.V. Tyrenko, E.A. Yurkina
Clinical polymorphism of Fanconi anemia:
the current state of the problem 44

*A.N. Zavyalova, I.A. Lisitsa,
P.A. Pankratova, I.S. Novikova*
Screening the nutritive status
of the hospitalized child:
a review of the literature 54

*A.A. Kulaeva, M.R. Gafiatulin,
K.A. Gafiatulina, L.Yu. Artyukh,
M.D.L. Oppedizano, A.R. Iskalieva,
A.D. Gurleva*
Comparative characteristics
of craniovertebral abnormalities.
Literature review..... 71

A.S. Galenko, M.K. Ragozin
Harmony and risk: the role of cardiac glycosides
in modern cardiology 84

*T.V. Chivirgina, E.N. Chernysheva,
O.E. Sultanova*
The role of the Clotho protein in pathogenesis
of certain diseases. Literature review 93

*A.V. Santimov, M.V. Zhdanova,
G.A. Novik*
Diet for fibromyalgia 100

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.И. Исмоилова
Состояние желудочно-кишечного тракта
у пациентов, перенесших COVID-19 123

Н.А. Иманвердиева
Прогнозирование развития атопического
марша у детей с атопическим дерматитом,
инфицированных вирусом простого герпеса 131

*Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь,
Е.В. Светкина, М.А. Власенко,
Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова*
Содержание омега-3 и омега-6
полиненасыщенных жирных кислот
в плазме крови взрослого населения
г. Санкт-Петербурга 138

А.О. Поздняк, А.Г. Фатхуллин
Особенности метаболизма андрогенов
при распространенных заболеваниях у мужчин
репродуктивного возраста 152

*М.Д. Ханевич, А.Д. Русева,
В.В. Зеленин, И.А. Соловьев,
А.Ш. Каюмова, М.М. Тлехугова*
Рентгенэндоваскулярные вмешательства
на верхней брыжеечной артерии
при лечении больных с острым нарушением
мезентериального кровообращения 159

*О.П. Дуданова, А.С. Родина, И.В. Курбатова,
М.Э. Шубина, Л.В. Топчиева*
Гепатоцитарный апоптоз в развитии острой
хронической печеночной недостаточности
при декомпенсированном алкогольном циррозе
печени 166

А.К. Иорданишвили
Характеристика стоматологического здоровья
пожилых людей, проживающих в городе
и сельской местности 173

*С.В. Перфильев, П.А. Торкунов,
О.В. Торкунова*
Место глюкокортикостероидов в лечении
болевого вертеброгенного
корешкового синдрома 179

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 186

ORIGINAL PAPERS

M.I. Ismoilova
The state of the gastrointestinal tract
in patients who have undergone COVID-19 123

N.A. Imanverdieva
Prediction of the development of atopic march
in children with atopic dermatitis infected with
herpes simplex virus 131

*G.G. Rodionov, I.I. Shantyr,
E.V. Svyetkina, M.A. Vlasenko,
Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova*
The levels of omega-3 and omega-6
polyunsaturated fatty acids
in the blood plasma of the adult population
of Saint Petersburg 138

A.O. Pozdnyak, A.G. Fatkhullin
Features of androgen metabolism
in common diseases in men
of reproductive age 152

*M.D. Khanevich, A.D. Ruseva,
V.V. Zelenin, I.A. Soloviev,
A.Sh. Kayumova, M.M. Tlekhuгова*
X-ray endovascular interventions
on the superior mesenteric artery
in the treatment of patients with acute mesenteric
circulatory disorders 159

*O.P. Dudanova, A.S. Rodina, I.V. Kurbatova,
M.E. Shubina, L.V. Topchieva*
Hepatocyte apoptosis in the development
of acute on chronic liver failure
in decompensated alcoholic
liver cirrhosis 166

A.K. Iordanishvili
Characteristics of dental health
of elderly people living in urban
and rural areas 173

*S.V. Perfil'ev, P.A. Torkunov,
O.V. Torkunova*
The place of glucocorticosteroids
in the treatment of pain vertebrogenic
radicular syndrome 179

INFORMATION

Rules for authors 186

DOI: 10.56871/UTJ.2024.60.93.001

УДК 578.834.1+616-036.21+612.017.1+616-002.1

ПОСТ-COVID СИНДРОМ

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Андрей Михайлович Сарана^{2, 3},
Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2}, Александр Сергеевич Голота¹,
Татьяна Аскарровна Камилова¹, Станислав Вячеславович Макаренко^{1, 2}

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

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

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1

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., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В.
Пост-COVID синдром // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 7–22.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.60.93.001>

Поступила: 20.04.2024

Одобрена: 29.05.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Многие пациенты, перенесшие COVID-19, испытывают разнообразные стойкие симптомы, которые сохраняются месяцы и годы. Распространенность последствий COVID-19 оценивается в 10–30%. Этот многофакторный клинический синдром называют PACS (post-acute COVID syndrome) или «длинный COVID» («long COVID»). Пост-COVID синдром характеризуется изменениями в иммунной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и вегетативной системах, что придает ему сходство с миалгическим энцефалитом / синдромом хронической усталости (МЭ/СХУ). Отсутствие в настоящее время эффективного лечения отражает неясные причины состояний после COVID-19, на которые нельзя должным образом воздействовать, пока не будет установлен патофизиологический механизм. Пандемия COVID-19 обнажила значительный пробел в знаниях о долгосрочных последствиях инфекционных заболеваний. Распутывание сложной биологии PACS опирается на идентификацию биомаркеров и фенотипов пациентов, у которых он развился. Для подтверждения диагноза, выявления механизмов, разработки мер профилактики и лечения PACS необходим всесторонний лонгитюдный мониторинг симптомов. Осложнения, сохраняющиеся в течение многих месяцев и лет после выздоровления от острой фазы COVID-19, наблюдаются во многих системах органов, а не только в дыхательных путях, и варьируют как по локализации, так и по тяжести. «Длинный COVID» представляет собой ряд различных поствирусных синдромов, которые требуют соответствующей классификации. Неадекватная и уникальная воспалительная реакция в острой фазе COVID-19 вызывает тяжелые респираторные симптомы, которые в дальнейшем могут сопровождаться поражением многих органов, таких как мозг, сердце и почки. Рассматривается роль нерегулируемого антиген-специфичного иммунного ответа на инфекцию коронавируса SARS-CoV-2, персистенции вируса в тканевых резервуарах, неразрешенного воспаления, гиперпродукции цитокинов и повреждения тканей в возникновении и развитии пост-COVID синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: последствия COVID-19, постинфекционный синдром, пост-COVID синдром, «длинный COVID», длительные пост-COVID симптомы, иммунитет, воспаление, биомаркер

POST-COVID SYNDROME

© Sergey G. Shcherbak^{1, 2}, Andrey M. Sarana^{2, 3}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹, Tatyana A. Kamilova¹, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}

¹ City Hospital No. 40 of the Kurortny District. 9 Borisov str., Saint Petersburg Sestroretsk 197706 Russian Federation

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

³ Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. 1 Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg 191023 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, Sarana AM, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Makarenko SV. Post-COVID syndrome. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):7–22. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.60.93.001>

Received: 20.04.2024

Revised: 29.05.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Many COVID-19 survivors experience a variety of persistent symptoms that last for months or years. The prevalence of the consequences of COVID-19 is estimated at 10–30%. This multifactorial clinical syndrome is called PACS (post-acute COVID syndrome) or “long COVID”. Post-COVID syndrome is characterized by changes in the immune, cardiovascular, gastrointestinal, nervous and autonomic systems, making it similar to myalgic encephalitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). The current lack of effective treatment reflects the unclear causes of post-COVID-19 conditions, which cannot be adequately addressed until the pathophysiological mechanism is established. The COVID-19 pandemic has exposed a significant gap in knowledge about the long-term consequences of infectious diseases. Unraveling the complex biology of PACS relies on identifying biomarkers and phenotypes of patients who developed PACS. Comprehensive longitudinal monitoring of symptoms is necessary to confirm the diagnosis, identify mechanisms, and develop prevention and treatment measures for PACS. Complications that persist for months and years after recovery from acute COVID-19 occur in many organ systems, not just the respiratory tract, and vary in both location and severity. “Long COVID” represents a number of different post-viral syndromes that require appropriate classification. The inappropriate and unique inflammatory response during the acute phase of COVID-19 causes severe respiratory symptoms, which can further lead to damage to multiple organs such as the brain, heart, and kidneys. The role of an unregulated antigen-specific immune response to infection with the SARS-CoV-2 coronavirus, persistence of the virus in tissue reservoirs, unresolved inflammation, hyperproduction of cytokines and tissue damage in the processes and development of post-COVID syndrome is considered.

KEYWORDS: consequences of COVID-19, post-infection syndrome, post-acute COVID syndrome, “long COVID”, long-term post-COVID symptoms, immunity, inflammation, biomarker

ВВЕДЕНИЕ

В начале пандемии клиницисты заметили, что у значительной части выживших после COVID-19 часто сохраняются разнообразные стойкие симптомы, не исчезающие в течение многих недель и месяцев после выздоровления [19]. У некоторых выздоровевших от COVID-19 пациентов развиваются новые осложнения в течение месяцев или лет после разрешения острой фазы заболевания. Этот клинический синдром имеет много названий: синдром после острого COVID (post-acute COVID

syndrome, PACS), пост-острые последствия COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC), «длинный COVID» («long COVID») и другие, но более известен он как пост-COVID синдром. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила код (U09.9) Международной классификации болезней, 10-й редакции (МКБ-10), «состояниям после COVID-19 (post-COVID conditions), которые возникают обычно через 3 месяца после начала заболевания COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяс-

нены альтернативным диагнозом. Симптомы могут сохраняться после острого COVID-19 или возникать впервые после выздоровления от первоначального заболевания. Симптомы также могут флюктуировать или рецидивировать с течением времени» [38]. В медицинском и научном сообществе отсутствует уверенность в отношении стандартизированного определения пост-COVID синдрома, которое подходит как для клинических, так и для исследовательских целей. Вместо того, чтобы использовать определения, опубликованные крупными организациями общественного здравоохранения, такими как ВОЗ или центры по контролю и профилактике заболеваний Европейского Союза и США, большинство авторов разработали свои собственные определения или ссылаются на определения, использованные в других опубликованных исследованиях, что затрудняет сравнение полученных результатов [54]. PACS может возникать у больных с разными начальными проявлениями COVID-19, от бессимптомной инфекции до крайне тяжелого состояния. Выявлено более 200 симптомов с воздействием на различные системы органов. Не менее 65 миллионов человек в мире имеют симптомы «длинного COVID», и число случаев увеличивается с каждым днем [9]. Симптомы могут проявляться и комбинироваться непредсказуемым образом. Такие состояния наблюдались после других инфекций, в основном из-за персистенции иммунного ответа, продолжающегося воспаления и нарушения коагуляции [14].

Больные, у которых диагностирован пост-COVID синдром, сообщают о постоянной изнурительной усталости, мышечной слабости, постнагрузочном недомогании, одышке, различных когнитивных и вегетативных дисфункциях. Индивидуальный характер симптомов PACS предполагает, что для лечения пациентов могут потребоваться различные терапевтические подходы. Потенциально факторами, способствующими развитию PACS, являются постоянные резервуары коронавируса SARS-CoV-2 в тканях, нарушения коагуляции и иммунной регуляции, повреждение тканей затяжным воспалением, наличие сопутствующих заболеваний [1, 42].

Уже в ранних сообщениях показана высокая распространенность «длинного COVID» среди как госпитализированных, так и изолированных дома пациентов с легкой формой COVID-19, даже молодых людей и подростков [33]. Более 30% лиц, сообщивших о симптомах через 60 дней и более после за-

ражения, не имели симптомов во время первоначального тестирования на коронавирус SARS-CoV-2 [19]. Острая симптоматическая инфекция COVID-19 прогрессирует до PACS почти у 50% пациентов с сопутствующими заболеваниями, в течение 6 месяцев — до 90%. Пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, с большей вероятностью будут иметь симптомы персистирующего COVID-19 [35], определяемого в настоящее время как ряд новых, возвращающихся или продолжающихся проблем со здоровьем в течение четырех недель или более после первоначального заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [23].

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

Ключевая роль коагулопатии и эндотелиальной дисфункции в патогенезе как острого COVID-19, так и пост-COVID синдрома объясняет хроническую усталость и другие симптомы уменьшением доставки кислорода в ткани из-за сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции, а также митохондриальной дисфункцией, нарушающей клеточную биоэнергетику [8]. Эти явления наблюдаются даже у вакцинированных лиц [43].

Данные мультигеномного анализа системной биологии более 200 человек, за которыми наблюдали в течение 2–3 месяцев после острого COVID-19, свидетельствуют о том, что с развитием PACS ассоциированы несколько факторов, включая ранее существовавший сахарный диабет, высокий уровень виремии SARS-CoV-2 и реактивацию вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) во время острой инфекции SARS-CoV-2 [40]. Обнаружены аутоантитела (ААТ), в том числе против интерферонов (IFN) типа I, которые могут предсказать развитие PACS. Анти-IFN- $\alpha 2$ и антинуклеарные ААТ коррелируют с пост-COVID респираторными и желудочно-кишечными симптомами. Авторы исследования предполагают вероятные механизмы, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может вызывать стойкие симптомы. Например, высокая степень виремии SARS-CoV-2 отражает повышенную вероятность поражения органов-мишеней и органной дисфункции, которые могут сохраняться после выздоровления. Обнаружение у пациентов с острым COVID-19 анти-IFN-антител предполагает механизм, который может связать воедино ослабленный противовирусный ответ, усиленное воспаление и генерацию аутоиммунных процессов [28].

Исследование пациентов в течение года после выздоровления идентифицировало SARS-CoV-2-специфичную иммуноглобулиновую сигнатуру во время острой инфекции у тех пациентов, у которых впоследствии развился PACS. В частности, низкие титры иммуноглобулинов (Ig) M и IgG3 во время острой инфекции являются фактором развития PACS, связанным со снижением продукции IFN I типа, приводящим к нарушению переключения изотипов иммуноглобулинов. Используя эти лабораторные показатели в сочетании с клиническими факторами, C. Cervia и соавт. [4] создали прогностическую модель для выявления пациентов, у которых развился PACS. Q. Liu и коллеги обнаружили изменения в микробиоме кишечника, связанные с нейropsychиатрическими и легочными симптомами PACS [24]. Растущий массив таких данных свидетельствует о том, что комбинация факторов вируса и хозяина, включая персистенцию вирусного антигена, остаточное воспаление, микрососудистую дисрегуляцию и аутоиммунные явления может способствовать развитию PACS. У трети выздоровевших от COVID-19 вирусная РНК выявлялась в эндоскопических биоптатах через 3 месяца после первоначального диагноза COVID-19 [39]. Нуклеокапсидный белок и РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружены в кишечнике, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов через 180 дней после выздоровления от COVID-19 [6]. Обнаружение S-белка SARS-CoV-2 в образцах плазмы, взятых у пациентов с PACS через 2–12 месяцев после заражения, предполагает наличие резервуаров реплицирующегося вируса. Форма PACS, вероятно, зависит от ткани, в которой сохраняется вирусный резервуар [42].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «ДЛИННОГО COVID»

В клинической картине PACS преобладает сочетание одышки, слабости и когнитивных симптомов, таких как нарушение памяти и концентрации внимания, которые длятся более трех месяцев после начала острого COVID-19. Во всех постинфекционных синдромах постоянная патологическая усталость является ключевым симптомом. Некоторые симптомы, такие как нарушение вкуса/обоняния и одышка, характерны для «длинного COVID», что указывает на его концептуальное отличие от других постинфекционных синдромов [33, 35].

Другие распространенные симптомы — желудочно-кишечные расстройства, миалгия, головные боли, выпадение волос, депрессия, тревожность, расстройства настроения, посттравматический стресс, бессонница, хронический ринит, озноб, боль в горле. Персистенция и/или увеличение выраженности симптомов (лихорадка, головокружение, боль в груди, одышка, желудочно-кишечные симптомы) в раннем пост-остром периоде могут свидетельствовать о гипертрофическом состоянии. Перечень последствий не является исчерпывающим. PACS является диагнозом исключения, и необходимо исключить альтернативные объяснения симптомов, прежде чем диагностировать их как последствия COVID-19. Пациенты, которые были более тяжело больны во время пребывания в больнице, имели более серьезные нарушения диффузионной способности легких и аномальные проявления при визуализации органов грудной клетки [23]. Физические и неврологические симптомы, с которыми сталкиваются пациенты с «длинным COVID», аналогичны симптомам у переживших сепсис или другие крайне тяжелые состояния, возникающие при нарушении иммунной регуляции [41].

У пациентов с PACS, выздоравливающих от тяжелой формы COVID-19, может быть повреждение легких или других органов в результате пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), или у них могут быть симптомы, характерные для пост-реанимационного синдрома. Для этой группы пациентов характерно длительное или неполное выздоровление. Другая группа пациентов с PACS включает в себя тех, чей синдром характеризуется необъяснимым снижением толерантности к физической нагрузке, изнурительной слабостью, когнитивными и сенсорными нарушениями, головными болями, миалгией и повторяющимися гриппоподобными симптомами. Основные черты этого синдрома имеют поразительное сходство с другими постинфекционными синдромами, включая миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости (МЭ/СХУ). Этот синдром не связан с тяжестью острого COVID-19 и часто развивается после легкой или умеренной формы заболевания или даже после бессимптомной инфекции, и, в отличие от острого COVID-19 (которым чаще болеют пожилые мужчины), выявляется преимущественно у женщин среднего возраста. COVID-19 может выявить или спровоцировать другие расстройства, такие как синдром

Гийена–Барре, синдром постуральной ортостатической тахикардии и диабет. Были также выявлены пост-COVID нарушения коагуляции, приводящие к тромботическим явлениям после выздоровления. Примечательно, что PACS после COVID-19 легкой или средней степени тяжести характеризуются набором определенных основных симптомов: непереносимостью физической нагрузки, утомляемостью (патологической усталостью, обессиленностью), нейрокогнитивными и сенсорными нарушениями, гриппоподобными симптомами, невосстанавливающим сном, миалгией/артралгией и множеством неспецифических симптомов с разной степенью выраженности [8].

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

PACS уникален для каждого человека и может вызвать серьезные последствия для здоровья у одних людей и более легкие последствия у других. Индивидуальный характер симптомов PACS является причиной отсутствия общепринятой классификации типов этого синдрома и означает, что необходимы различные исследовательские и терапевтические подходы для оптимального лечения пациентов с этим диагнозом.

Пост-COVID синдром легочного типа. Легочные последствия инфекции SARS-CoV-2 включают в себя кашель, одышку и непереносимость физической нагрузки. К легочным осложнениям тяжелой формы COVID-19 относятся: 1) тромбоэмболия легочной артерии, особенно если одышка сопровождается вызванной физической нагрузкой гипоксемией; 2) пневмония; 3) нарушение диффузионной способности легких; 4) легочный фиброз; 5) нейромышечная слабость; 6) астма *de novo* или обострение астмы; 7) гиперреактивность бронхов из-за воспаления легочных сосудов. Продолжительность легочных симптомов, связанных с «длинным COVID», неизвестна. После инфекции SARS-CoV-1 нарушение функции легких наблюдается в течение 15 лет [17]. Легочная функция может улучшиться со временем, но фиброз легких необратим. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нарушение функции легких часто встречается через 6 месяцев после выписки [12].

Проспективное обсервационное когортное исследование выживших после COVID-19 с систематической оценкой симптомов и функциональных нарушений показало, что через 3 месяца после выздоровления постоянная

одышка была у 46% пациентов, а кашель — у 21%; компьютерная томография (КТ) выявила стойкие аномалии у 56% участников исследования, при этом наиболее частыми были помутнение по типу «матового стекла» (48%) и полосы (37%). Тракционные бронхоэктазы и/или бронхиолэктазы и потеря объема, которые исследователи считают признаками фиброза, присутствовали у 12% участников исследования. У пациентов с наиболее обширными КТ-аномалиями имелись функциональные ограничения, ассоциированные с потребностью в ИВЛ и повышением уровней сывороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) в острой фазе инфекции. Через год контрольная КТ показала уменьшение объема КТ-аномалий в среднем на 17,5% у 81% участников исследования, прогрессирование заболевания не отмечено ни у одного из участников. Снижение переноса окиси углерода было наиболее частым нарушением функции легких (36%) у участников с аномальной КТ. Количество пораженных долей с признаками тракционных бронхоэктазов на КТ негативно коррелирует с прогнозируемым объемом форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной емкостью легких и общей емкостью легких и положительно коррелирует с коэффициентом переноса окиси углерода [47]. Результаты, полученные В. Vijayakumar и соавт. [47], согласуются с результатами исследования Х. Wu и соавт. [51], которые наблюдали за пациентами в течение года и обнаружили прогрессирующее улучшение у большинства, в то время как у 12% пациентов имелись остаточные функциональные нарушения и стойкие рентгенологические аномалии. Уменьшение помутнений по типу «матового стекла» и полос является важным открытием, которое ставит под сомнение предположение о том, что полосы отражают установившийся фиброз, учитывая тенденцию с готовностью присваивать диагноз «интерстициальное заболевание легких после COVID-19» или «фиброз, связанный с COVID-19» только на основании данных КТ [46].

Фиброз легких у пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС может быть ятрогенным, вызванным баротравмой, поэтому некоторые особенности, видимые на КТ у реконвалесcentов, могут быть следствием повреждения легких, связанного с ИВЛ, а не с инфекцией коронавируса SARS-CoV-2. Однако полностью полагаться на КТ (без гистопатологического подтверждения) и расплывчатую неспецифическую терминологию проблематично.

В. Vijayakumar и соавт. [47] постулировали, что у выживших после COVID-19 затемнение по типу «матового стекла» (без тракционных бронхоэктазов) представляет собой разрешение диффузного альвеолярного повреждения или ОРДС, при котором наблюдается значительная гистопатологическая гетерогенность. Таким образом, диагноз установленного фиброза легких только на основании затемнения по типу «матового стекла» может привести к переоценке распространенности фиброза. Другие патологические процессы, например субсегментарный ателектаз и организуемая пневмония (частая патологическая находка при COVID-ассоциированном ОРДС) [49], могут также проявляться на КТ.

Таким образом, симптомы, аномалии на КТ и изменения функции легких относительно часто встречаются после COVID-19 и могут сохраняться 12 месяцев и более после выписки. У 80% участников исследования рентгенологические аномалии на КТ регрессировали между 3-м и 12-м месяцами. Для пациентов с легочным типом PACS требуется более длительное наблюдение.

Пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа. Эпидемиологические данные показывают, что 10–30% людей могут испытывать длительные симптомы после инфекции SARS-CoV-2, связанные с сердечно-сосудистой системой и продолжающиеся ≥ 12 недель [50]. В когортном исследовании с участием 153 760 выздоровевших от COVID-19 получены доказательства того, что эти больные подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, тромбоэмболию, независимо от факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек и гиперлипидемия. Анализ рисков ССО, проведенный в сроки от 30 дней до года после выздоровления от COVID-19, привел к двум ключевым выводам: 1) риски существуют у всех инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, включая тех, кто не был госпитализирован во время острой фазы заболевания; 2) риски постепенно увеличиваются по всему спектру тяжести острой фазы COVID-19. Таким образом, риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) выходит далеко за рамки острой фазы COVID-19 [52].

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе связи между COVID-19 и развитием ССЗ в пост-COVID фазе заболевания, — гибель кардиомиоцитов и эндотелиит вследствие прямой вирусной инвазии, изменение транскрипции в клетках тканей сердца, комплемент-опосредованная коагулопатия, тромботическая микрососудистая ангиопатия, нарушение регуляции экспрессии ACE2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение тканей сердца вследствие цитокинового шторма, активация сигнального пути TGF- β -SMAD, вызывающая фиброз и рубцевание сердечной ткани, а также любые их комбинации. Персистирующий гиперактивированный иммунный ответ, аутоиммунные реакции, интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека и экспрессия в виде химерных транскриптов, персистенция вируса в иммунопривилегированных участках организма также приводятся в качестве предполагаемых объяснений внелегочных (включая сердечно-сосудистые) последствий COVID-19 [52]. Повреждение миокарда может быть вызвано гипоксией. Хотя сопутствующие заболевания (метаболический синдром, гипертония и другие ССЗ) могут потенцировать эти эффекты, они не являются обязательным условием поражения сердечно-сосудистой системы. PACS-ССЗ включает в себя миокардит и другие формы поражения миокарда, перикардит, новую или прогрессирующую ишемию миокарда вследствие обструкции коронарных артерий, микроваскулярную дисфункцию, неишемическую кардиомиопатию с вовлечением левого и/или правого желудочка, тромбоэмболию и аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистола, неустойчивая желудочковая тахикардия) [14]. Выяснить, начался ли PACS-ССЗ в острой фазе инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, непросто.

Комиссия Американского колледжа кардиологов различает PACS-ССЗ и PACS-ССС (PACS-сердечно-сосудистый синдром). PACS-ССС представляет собой гетерогенное заболевание с широким спектром сердечно-сосудистых симптомов без объективных признаков ССЗ, выявляемых с помощью стандартных диагностических тестов. Непереносимость физической нагрузки и тахикардия являются наиболее распространенными симптомами [14]. Дополнительные жалобы — боль и другие виды дискомфорта в груди, одышка с непереносимостью физической нагрузки

или без нее, утомляемость, ухудшение памяти, дефицит внимания и «туман в голове»; нарушение сна или невозстанавливающий сон. С PACS-CCC ассоциированы постуральная ортостатическая тахикардия [36] и стенокардическая боль [11]. Важно отметить, что хотя лечебная физкультура необходима для выздоровления, стандартные вертикальные упражнения (например, ходьба, бег трусцой) могут ухудшить состояние пациентов с PACS-CCC, отдалая выздоровление, так как вертикальное положение усугубляет дезадаптацию, в том числе снижение объема крови, снижение венозного возврата и сердечную атрофию [34].

Ретроспективный анализ симптомов, клинических и биохимических данных взрослых пациентов (госпитализированных в острой фазе COVID-19), обратившихся с сердечно-сосудистыми симптомами в пост-COVID-кардиологическую клинику в среднем через 99 дней после диагноза COVID-19, установил, что наиболее частыми симптомами PACS были боль в груди (66%), сердцебиение (59%) и одышка при физической нагрузке (56%). У пациентов с этими симптомами (75,5%) обнаружены повышение артериального давления, синусовая тахикардия, снижение глобальной продольной деформации, увеличение индексированного конечно-диастолического объема левого желудочка по эхокардиограмме и/или результаты МРТ сердца, соответствующие активному или затихающему миокардиту. Прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает выраженность таких симптомов, как учащенное сердцебиение, одышка и боль в груди. Как правило, это не снижает ЧСС до исходного уровня, а, скорее, сводит к минимуму широкие колебания ЧСС [25].

Важно отметить, что любая комбинация механизмов развития PACS-CCC (включая некроз кардиомиоцитов, воспаление, иммунную активацию, вирусную персистенцию, активацию латентных вирусов, эндотелиальную дисфункцию, нарушение метаболизма при физической нагрузке и глубокое ухудшение состояния сердца после вирусной инфекции) или все они могут проявляться у одного пациента.

Нейропсихиатрический тип PACS. Нейропсихиатрические осложнения COVID-19 могут сохраняться у части пациентов или рецидивировать позднее (в интервале от 4 недель до 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2), что соответствует PACS. Пост-COVID нейропсихиатрические симптомы за-

регистрированы у 91% болевших COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации и у 25% лиц, перенесших COVID-19 без госпитализации. К наиболее распространенным пост-COVID психоневрологическим явлениям относятся когнитивные нарушения, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, головная боль, слабость, нарушения сна, депрессия. В общей сложности эти симптомы выявлены у 56% выздоровевших после COVID-19 [13]. Общая умственная замедленность или затуманенность сознания («мозговой туман») при пост-COVID синдроме наблюдалась у 81% пациентов специализированной пост-COVID-клиники [18]. Такие симптомы могут характеризовать как острую фазу, так и период выздоровления, во время которых пациенты сообщают о неопределенном чувстве недомогания или неполного восстановления прежнего благополучия в физической, профессиональной или социальной сферах.

В крупном ретроспективном когортном исследовании с участием 4306 пациентов с пост-COVID синдромом и 43 060 участников без этого синдрома установлено, что пост-COVID синдром связан с повышенным риском возникновения расстройств психического здоровья, особенно таких как тяжелое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство, включая возникшие *de novo*, независимо от демографии, факторов образа жизни и основных хронических заболеваний. Общий кумулятивный уровень заболеваемости психическими расстройствами был выше среди лиц с «длинным COVID», чем среди лиц без него ($p < 0,0001$). Это связано не только с соматической симптоматикой, но и с психологическим стрессом из-за страха перед повторным заражением или рецидивом, усиления изоляции, нарушения социальных связей, безработицы, который может существенно повлиять на самооценку человека, его способность работать или учиться и вызывать сдвиг в сторону суицида. Принимая во внимание огромное количество пациентов с «длинным COVID», расширенный скрининг психического здоровья у выживших после COVID-19 должен стать одним из приоритетов [55].

Риск когнитивного дефицита, деменции, психотического расстройства и эпилепсии или судорог оставался повышенным через 2 года после постановки диагноза COVID-19. По сравнению со взрослыми и пожилыми людьми у детей был особенно повышен риск эпилепсии или

судорог, энцефалита и поражения нервов, что приводило к значительно более высокой кумулятивной заболеваемости в течение двух лет в этой возрастной группе. Некоторые из них, вероятно, будут иметь пагубные последствия для здоровья, физического и образовательного развития детей. Разница в профилях рисков указывает на то, что патогенез последствий COVID-19 у детей отличается от такового у взрослых. Неврологические последствия COVID-19 у детей могут быть вызваны постинфекционным иммуноопосредованным механизмом, таким как острый диссеминированный энцефаломиелит. Повышенный риск когнитивного дефицита и деменции, психотических расстройств и эпилепсии или судорог через два года после заражения SARS-CoV-2 предполагает, что любой механизм должен быть постоянно активным после острой инфекции: например, эндотелиопатия может привести к повреждению или хрупкости церебральной сосудистой сети с риском тромботических событий или трансудации. Дети не подвержены повышенному риску аффективных или тревожных расстройств, возможное объяснение заключается в том, что COVID-19 провоцирует расстройства настроения и тревожность посредством кратковременного патогенетического механизма, связанного со стрессом, к которому дети менее восприимчивы [44].

Следует отметить, что факторы риска психоневрологических расстройств, которые возникают в острой фазе COVID-19 (пожилой возраст, мужской пол, европеоидная раса, тяжелое течение COVID-19) отличаются от факторов риска пост-COVID психоневрологических осложнений (средний возраст, женский пол, принадлежность к расовым и этническим меньшинствам). Общим фактором риска является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных, неврологических и психических [13].

Механизмы нервно-психических осложнений при «длинном COVID» многофакторны и включают в себя прямое инфицирование ЦНС, а также вторичные эффекты SARS-CoV-2: гипоксемию, микроваскулит, нейровоспаление, гиперкоагуляцию, нарушение гематоэнцефалического барьера и/или баланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это проявляется повреждением эндотелия, микрокровоизлияниями, нарушением базальной пластинки капилляров и экстравазацией фибриногена в паренхиму головного мозга. Неразрешившееся системное воспаление и оксидативный стресс на системном

уровне приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы коагуляции, иммунитета, пула нейротрансмиттеров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также психосоциальному стрессу в ответ на пандемию COVID-19 [13, 53]. У пациентов с PACS-ассоциированными неврологическими симптомами обнаружены повышенные уровни белков грелина и аденозиндеаминазы, связанных с негативной регуляцией циркадного цикла сна/бодрствования. Интересно, что у пациентов с более чем тремя PACS-ассоциированными симптомами наблюдается дополнительное увеличение циркадного индекса. Обсуждаются также аутоиммунные механизмы развития психоневрологического PACS. После заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развивается острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротизирующий энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре или поперечный миелит, которые, как считается, вызваны молекулярной мимикрией (гомологией белков SARS-CoV-2 с эпитопами белков организма человека). ЦНС-специфичный аутоиммунный ответ после инфекции SARS-CoV-2 подтверждает эту гипотезу [40].

Совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома (необъяснимая патологическая усталость / непереносимость физической нагрузки, невозможность восстановления сна, неспецифическая миалгия и головная боль, проблемы с мышлением/запоминанием, описываемые как «мозговой туман», нарушения вегетативной нервной системы и чувствительности) с МЭ/СХУ у некоторых пациентов указывает на потенциальную предрасположенность перенесших COVID-19 к развитию МЭ/СХУ [41].

У пациентов с пост-COVID синдромом и серьезными неврологическими (когнитивными и функциональными) нарушениями с помощью [^{18}F]DPA714 ПЭТ/МРТ показано глубокое распространенное нейровоспаление в таламусе, который является важным регулятором усталости и когнитивных функций: «Степень нейровоспаления у этих пациентов с «длинным COVID» впечатляет» [48].

В исследовании G. Douaud и соавт. [10] описано снижение когнитивных функций у пациентов с «длинным COVID», связанное с истончением коры и потерей объема серого вещества. У этих пациентов также обнаружено распространенное нейровоспаление по всему мозгу и значительные функциональные нарушения. Прижизненная количественная

[^{18}F]DPA-714 ПЭТ позволила получить пространственную информацию о нейровоспалении у пациентов с PACS и показала, что оно ассоциировано с персистирующими неврологическими симптомами.

Нефрологический тип PACS. Исследователи, занимающиеся изучением нефрологического типа PACS, приходят к выводу, что у пациентов без хронических болезней почек в анамнезе он обусловлен повреждением почечных тканей, включая паренхиму, протоки и сосуды, во время острой фазы COVID-19. Наблюдение в течение 5–6 месяцев позволяет констатировать, что у половины выживших после тяжелой формы COVID-19 пациентов острое повреждение почек (ОПП), даже требовавшее заместительной почечной терапии, полностью разрешилось, но у остальных оно переросло в хроническую болезнь почек (ХБП), и большинство пациентов с ХБП по-прежнему нуждаются в заместительной почечной терапии. Для всех пациентов, перенесших COVID-19 в отделении интенсивной терапии, обязателен тщательный амбулаторный мониторинг функции почек [5].

Повреждение эндотелия, вызванное вирусом SARS-CoV-2, инициирует активацию тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождение в циркуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК), приводящих к быстрой окклюзии, нарушению микроциркуляции и повреждению органов. Возникающее в результате тромбовоспаление вызывает ишемически-реперфузионное повреждение органов-мишеней. У 15–30% пациентов имеется длительное повреждение почек, что повышает вероятность трансформации ОПП в ХБП [7].

ИММУНОЛОГИЯ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

PACS всегда сопровождается иммунной дисрегуляцией и персистирующим полиорганным воспалением. Общими механизмами, лежащими в основе PACS, являются наличие персистирующего воспаления и стойкой иммунной активации [29]. Повышенные сывороточные уровни маркеров воспаления (С-реактивного белка, TNF α , IFN γ и IL-6) наблюдались у людей, выздоровевших от COVID-19, у которых наблюдалось развитие PACS, при этом количество воспалительных маркеров коррелировало с количеством симптомов PACS [9].

C. Phetsouphanh и соавт. описали стойкую иммунную дисфункцию через 8 месяцев

после нетяжелой инфекции SARS-CoV-2, характеризующуюся высокоактивированными сигнатурами врожденного иммунитета и высокой экспрессией IFN I и III типа [30]. Стойкий дисбаланс врожденного иммунитета подтверждается повышенными уровнями так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК, вызывающих окклюзию капилляров, нарушение микроциркуляции и повреждение органов) в плазме пациентов с нетяжелой и тяжелой формами COVID-19, а также пациентов с пост-COVID синдромом по сравнению со здоровыми людьми [31]. Продукция SARS-CoV-2-специфичных антител через 6–8 недель после острой инфекции независимо ассоциирована с симптомами «длинного COVID» через 6 месяцев наблюдения, что предполагает наличие биологической связи между иммунным ответом и «длинным COVID» [2].

PACS может проявляться истощением иммунных клеток или индукцией рефрактерной воспалительной реакции с сохранением локальной дисфункции тканей. Замечена тенденция к повышению секреции воспалительных цитокинов IL-6 и TNF α у пациентов с PACS. Цитокин IL-6, который считается главным медиатором цитокинового шторма, показан как фактор долговременных нейропсихиатрических симптомов у выживших после COVID-19 [41]. При этом комбинация медиаторов воспаления обладает большей прогностической силой [30], поэтому для дальнейшего изучения PACS необходим мониторинг цитокинов в динамике.

В поиске иммунологических основ PACS проведено продольное мультиомное исследование пациентов с COVID-19 в момент первоначального клинического диагноза (T1), выздоровления от острого COVID-19 (T2) и через 2–3 месяца после появления начальных симптомов (T3). У большинства участников группы T3 обнаружены антитела против S(spike)-белка вируса SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител коррелировали с тяжестью острого заболевания. Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов группы T3 сохраняется сильный гуморальный ответ против SARS-CoV-2 [40].

SARS-CoV-2 способен сохраняться в определенных тканях. Дисрегуляция и персистирующее воспаление не требуют постоянного присутствия вирусного антигена после острого вирусного заболевания. Тем не менее исследования указывают на существование

постоянного резервуара антигенов SARS-CoV-2. В то время как инфекционный SARS-CoV-2 обычно присутствует в дыхательных путях только в течение первой недели после появления симптомов, вирусные РНК и белковые антигены обнаруживаются в головном мозге, кишечнике, лимфоидных органах, репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, мышцах, глазах, аппендиксе, тканях молочной железы, печени, легких, плазме, стуле и моче в течение недель или месяцев после разрешения острых симптомов [6, 16, 39, 45]. Циркулирующий S-антиген SARS-CoV-2 обнаружен у 60% пациентов с PACS через 12 месяцев после постановки диагноза по сравнению с 0% у инфицированных SARS-CoV-2 без симптомов «длинного COVID» [42].

Функциональная избыточность при патогенных процессах может способствовать развитию хронических симптомов. Латентные патогены, способные реактивироваться в условиях нарушенной вирусом SARS-CoV-2 иммунной регуляции, изменяют экспрессию генов и метаболизм человека посредством тех же механизмов, которые использует коронавирус для уклонения от иммунного надзора и подавления иммунного ответа инфицированного человека. При этом регуляция иммунитета оказывается нарушенной в большей степени, чем в случае одной инфекции. Вследствие этой функциональной избыточности активность одного патогена может поддерживать вирулентность другого. Например, SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые нарушают регуляцию интерферонового ответа хозяина. Вирусы гепатита С и простого герпеса также подавляют интерфероновый сигналинг и экспрессию интерферон-стимулируемых генов. Из этого следует, что у пациентов — носителей этих вирусов может быть больше проблем с формированием иммунного ответа на SARS-CoV-2. Различные патогены могут совместно с SARS-CoV-2 поддерживать гипоксическую среду, способствующую долгосрочным сосудистым и связанным с ними метаболическим расстройствам у пациентов с PACS. Гипоксическая среда, в свою очередь, может стимулировать активность латентных патогенов, например индуцировать реактивацию вируса Эпштейна–Барр. Высокий уровень функциональной избыточности, с помощью которой различные патогены модулируют экспрессию генов человека, иммунитет и метаболизм, означает, что каждый пациент с хроническими симптомами, возникающими

в результате их активности, уникален. Вместе с тем способность различных патогенов инфицировать один и тот же тип клеток может привести к общим симптомам у пациентов с разными микробными патогенами. Например, инфицировать блуждающий нерв и вызвать сходные наборы хронических симптомов у разных пациентов. Активность персистирующих возбудителей является формой предрасположенности к COVID-19. Это связано с тем, что пожизненная необходимость контролировать вирулентность таких патогенов ложится значительным бременем на иммунную систему. Таким образом, латентная инфекция увеличивает вероятность развития PACS [32].

Функциональный анализ для идентификации антигенной специфичности Т-клеточных рецепторов (T-cell receptor, TCR) и исследования динамики транскрипции SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток идентифицировал 150 000 TCR, специфичных для 600 эпитопов, охватывающих весь протеом вируса SARS-CoV-2. Эти функциональные TCR интегрированы с данными секвенирования транскриптомов и эпитопов в одиночных клетках, чтобы выявить транскриптом SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD8. У пациентов с желудочно-кишечным PACS SARS-CoV-2-специфичные цитотоксические Т-клетки CD8 продемонстрировали недифференцированные фенотипы во время острой фазы COVID-19, а у пациентов с респираторно-вирусными PACS — противоположную тенденцию. Эта расходящаяся динамика для различных типов PACS предполагает, что желудочно-кишечный PACS и респираторно-вирусный PACS могут иметь разные патогенетические пути. Анализ транскрипционных отличий между цитотоксическими Т-клетками CD8 в острой фазе заболевания, которые превратились в эффекторные Т-клетки памяти через 2–3 месяца после выздоровления, и теми, которые клонально сократились, показал, что в предшественниках Т-клеток памяти активированы гены, которые ингибируют воспаление или предотвращают чрезмерную активацию, например *DUSP2* (dual specificity phosphatase 2) и ген транскрипционного фактора *JUNB*, контролирующего пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Напротив, в эффекторных клонотипах, предназначенных к удалению путем апоптоза, активированы гены, связанные с воспалительными реакциями. Подобные генные сигнатуры наблюдались в Т-клетках CD4. Цитомегаловирус-специфичные Т-клетки CD8 пациентов

с COVID-19, которые сохраняются после выздоровления, ассоциированы с желудочно-кишечным PACS, что подтверждает экспрессия генов *GNLY* (granulysin), *GZMB* (granular enzyme B) и *PRFI* (perforin 1), используемая в качестве суррогатного маркера цитотоксичности [40].

Многие фенотипы иммунных клеток, связанные с тяжелым COVID-19, в разной степени остаются после выздоровления и ассоциированы с PACS. Например, супрессорные клетки миелоидного происхождения, которые вызывают иммунный паралич (вторичный иммунодефицит на фоне избыточной стимуляции) и служат предиктором летальности в острой фазе COVID-19, остаются активными после выздоровления у пациентов с PACS, основным симптомом которого является отделение мокроты. Аналогично, наличие после выздоровления субпопуляции NK-клеток, напоминающих клетки памяти, ассоциировано с PACS, основным симптомом которого является кашель. Регуляторные Т-клетки, активированные в острой стадии COVID-19, ассоциированы с множеством различных типов PACS, включая желудочно-кишечные, респираторные и неврологические [40].

Анализ транскриптомов выявил группы пациентов с четырьмя различными иммунными эндотипами. Эндотип 1 обогащен Th1-сигнатурами в Т-клетках CD4, M1-подобными воспалительными сигнатурами в моноцитах, цитотоксическими эффекторными сигнатурами в Т-клетках CD8 и NK-клетках и сигнатурами памяти в В-клетках. Эндотип 2 обогащен Th2-сигнатурами Т-клеток CD4, M2-подобными (противовоспалительными) моноцитарными сигнатурами и сигнатурами плазматических В-клеток. Эндотип 3 (промежуточный) демонстрировал переходный иммунный статус между эндотипами 1 и 2, а эндотип 4 (наивный) — сигнатуры наивных Т- и В-клеток и покоящихся NK-клеток. Изучение функциональности Т-клеток CD8 и CD4 после выздоровления показало различную степень стойкой первичной иммунной активации у всех пациентов. Группа пациентов с эндотипом 2 характеризуется самым высоким уровнем госпитализации. Это означает, что иммунитет типа 2 неэффективен с точки зрения элиминации вируса. Исследование эволюции иммунитета от момента постановки диагноза COVID-19 до выздоровления показало, что уже на ранних стадиях течения инфекции пациенты предрасположены к развитию определенных PACS. Это предполагает наличие у этих пациентов факторов PACS во

время диагностики COVID-19. После выздоровления пациенты эволюционируют в один из четырех иммунных эндотипов, и это можно предвидеть на основании данных, полученных на момент постановки диагноза COVID-19. Многие факторы риска PACS можно измерить на ранней стадии заболевания, хотя ассоциации между факторами PACS и эндотипами установлены лишь частично. Следует отметить промежуточную «гибридную» группу, которая обновляет каноническую дихотомию иммунной поляризации Th1/Th2. Этот промежуточный эндотип требует дальнейшего изучения, поскольку он ассоциирован как с реактивацией латентного ЭБВ, так и с образованием ААТ против IFN α 2. Кроме того, тот факт, что в группе пациентов с наивным (наименее активированным/поляризованным) эндотипом после выздоровления наблюдается меньше случаев PACS, подтверждает гипотезу о связи стойкой иммунной активации и PACS [32].

Исследователи из Австрии представили модель, рассматривающую альтернативно поляризованные макрофаги M2 как основной вклад в молекулярные изменения, характеризующие пост-COVID состояние. Протеомика плазмы продемонстрировала низкие уровни белков острой фазы и секретируемых макрофагами провоспалительных цитокинов у пациентов с «длинным COVID» по сравнению с полностью выздоровевшими, что указывает на отсутствие провоспалительной активности. Дополнительные доказательства противовоспалительного статуса получены при анализе липидома, который показал повышенные уровни противовоспалительных липидных метаболитов, способствующих толерогенной поляризации макрофагов. Таким образом, системное торможение воспалительных процессов, наблюдаемое в пост-COVID состоянии, может быть результатом преобладания альтернативно поляризованных макрофагов M2 [22].

Аутоиммунитет в патофизиологии пост-COVID синдрома. Участники 13 Международного конгресса по аутоиммунитету (AUTO13, Афины, июнь 2022 г.) называли SARS-CoV-2 «аутоиммунным вирусом» [26]. Для этого имеются веские основания. Аутоантитела (ААТ) обнаружены в различных тканях пациентов с COVID-19 и вовлечены в развитие пост-COVID синдрома. Из-за его способности вызывать гиперстимуляцию иммунной системы коронавирус SARS-CoV-2 связан с несколькими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса, системная красная волчанка

(СКВ) и многими другими [27], стимулирует выработку множественных ААТ, что, в свою очередь, может привести к опасным для жизни аутоиммунным заболеваниям [3]. ААТ негативно коррелируют с антителами против SARS-CoV-2 и ассоциированы с различными паттернами PACS. Образование ААТ, особенно анти-IFN α 2 и антинуклеарных (антител против компонентов клеточного ядра, например рибонуклеопротеинов), ассоциировано с иммунной дисфункцией и летальностью от COVID-19 [37].

Эти наблюдения позволяют предположить, что уровни ААТ на момент постановки диагноза COVID-19 могут предвосхищать изменения уровней биомаркеров определенных PACS.

SARS-CoV-2-специфичные реакции при пост-COVID синдроме. Для выяснения биологических основ «длинного COVID» проведено поперечное исследование с участием 215 лиц, разделенных на четыре группы: 1) здоровые, неинфицированные (здоровый контроль); 2) здоровые, невакцинированные, ранее инфицированные SARS-CoV-2; 3) здоровые, ранее инфицированные SARS-CoV-2 без стойких симптомов (выздоровевший контроль, ВК); 4) лица с сохраняющимися симптомами после острой инфекции SARS-CoV-2 («длинный COVID», ДС). У участников групп ВК и ДС прошло более года с момента первоначального заражения. По всем показателям состояния здоровья у участников группы ДС наблюдалось значительное увеличение интенсивности симптомов и резкое ухудшение качества жизни. Пациенты группы ДС часто сообщали о хронической усталости (87%), «тумане в голове» (78%), проблемах с памятью (62%) и спутанности сознания (55%). Постуральная ортостатическая тахикардия также была частой в группе ДС, при этом 38% участников имели объективные клинические диагнозы. О негативном влиянии пост-COVID состояния на статус занятости сообщили 51% участников группы ДС. Анализ циркулирующих иммунных медиаторов и гормонов также выявил выраженные различия в содержании кортизола, IL-6 и других растворимых факторов у участников с «длинным COVID» по сравнению с контрольными группами, причем снижение уровня кортизола (47 нг/мл против 90 нг/мл) является наиболее значимым индивидуальным предиктором. Сывороточный уровень кортизола был самым высоким у здоровых неинфицированных лиц из первой контрольной группы, ниже у рекон-

валесцентов и самым низким у участников с «длинным COVID». Порог 70,38 нг/мл обеспечивает максимальную точность классификации (91,9%). Этот гипокортицизм не связан с изменением уровня адренокортикотропного гормона, что свидетельствует о неадекватно притупленном компенсаторном ответе гипоталамо-гипофизарной оси [21]. Значение величины и распространенности гипокортицизма у людей с «длинным COVID» подчеркивается тем, что низкий уровень кортизола является доминирующей характеристикой, определяющей точное разделение участников с «длинным COVID» методами компьютерного моделирования. Низкие уровни кортизола на ранней стадии COVID-19 ассоциированы с респираторным типом «длинного COVID» [40]. Кортизол играет важную роль в развитии гомеодинамических реакций на стресс, а гипокортицизм клинически совпадает с симптомами ДС [21].

Уровни SARS-CoV-2-специфичных IgG повышены у участников группы ДС по сравнению с вакцинированной контрольной группой. Пептидное профилирование связывания антител с S-белком SARS-CoV-2 продемонстрировало увеличенное связывание у участников с ДС, что свидетельствует о хронических иммунных реакциях на вирусные антигены [21]. Другие сообщения подтверждают присутствие персистентных антигенов вируса SARS-CoV-2 в циркуляции [42], кишечных и печеночных биоптатах [1, 6] у людей с «длинным COVID», которые могут вызывать постоянный гуморальный ответ. Многомерное иммунное профилирование участников группы ДС выявило повышенный гуморальный иммунный ответ на вирусные антигены, отличные от SARS-CoV-2, особенно на ЭБВ. Виремия ЭБВ во время острого COVID-19 у госпитализированных пациентов предсказывает развитие стойких пост-COVID симптомов [40]. Повышенный уровень IgG против антигенов ЭБВ предполагает реактивацию латентных вирусов герпеса (ЭБВ и вирус ветряной оспы / опоясывающего лишая). Анализ ответов IgG выявил значимые положительные корреляции между реактивностью на антигены ЭБВ и популяцией Т-клеток фенотипа CD4 IL-4+/IL-6+ у лиц с «длинным COVID». Эти результаты свидетельствуют о том, что реактивация герпесвируса не является случайной после заражения SARS-CoV-2, и другие вирусы, кроме SARS-CoV-2, могут усугублять стойкие изменения в циркулирующих иммунных эффекторных популяциях. Исследо-

вания, изучающие иммунную дисрегуляцию у людей с пост-COVID синдромом, перенесших COVID-19 в легкой форме, обнаружили изменения популяций Т-клеток, включая функциональное истощение Т-клеток, снижение количества эффекторных клеток памяти CD4+ и CD8+ и повышенную экспрессию ингибирующей молекулы PD1 в клетках центральной памяти, сохраняющуюся в течение не менее 13 месяцев [15]. В контексте гипотез, предполагающих, что ААТ могут способствовать патогенезу пост-COVID синдрома [8], результаты исследования J. Klein и соавт. [21] показывают, что ААТ играют ограниченную роль в патологии заболевания. Тем не менее они могут быть связаны с некоторыми симптомами «длинного COVID» и играть модифицирующую роль. Авторы предлагают минимальный набор растворимых биомаркеров (снижение уровня кортизола, повышение уровня IL-8 и галектина-1) для диагностики «длинного COVID».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Длинный COVID» — это мультисистемное заболевание с вовлечением многих органов и систем организма. Он уже поразил миллионы людей во всем мире, и это число продолжает расти, причем значительная часть людей с «длинным COVID» может получить пожизненную инвалидность, если не будут предприняты соответствующие меры. Самой большой проблемой, связанной с пост-COVID синдромом, является тот факт, что этот синдром нельзя рассматривать как единую клиническую единицу, и поэтому он требует комплексного междисциплинарного лечения, специально адаптированного к типу и тяжести симптомов. Последствия для здоровья, которые сохраняются после острой фазы COVID-19, широко варьируют и представляют собой растущую глобальную проблему здравоохранения. Несмотря на экспоненциальный рост числа исследований и публикаций, посвященных различным аспектам пост-COVID синдрома, многое остается непроясненным, особенно если учесть уникальность индивидуальных клинических и молекулярных паттернов. Вариантов диагностики и лечения пациентов с пост-COVID синдромом в настоящее время недостаточно, проверенные и официально одобренные методы лечения отсутствуют, и необходимы клинические исследования для тщательной проверки методов лечения, которые воздействуют на

основные биологические механизмы, включая персистенцию вируса, нейровоспаление, гиперкоагуляцию и аутоиммунитет. Физическая реабилитация считается полезной [2]. К проблемам в знаниях относятся отсутствие определяющих показателей, биомаркеров, диагностических критериев, позволяющих идентифицировать инфекцию SARS-CoV-2 как основную этиологию различных PACS; отсутствие хорошо охарактеризованных адекватных контрольных групп и лонгитюдных исследований; неизвестное влияние генетических вариантов SARS-CoV-2 на фенотип PACS; неопределенный когнитивный, психиатрический и функциональный статус до COVID-19; неопределенный эффект взаимодействия лекарств для лечения COVID-19 с лекарствами для лечения сопутствующих заболеваний/расстройств [13]. Все это открывает перед клиницистами и исследователями широкий спектр направлений будущих исследований в области этиологии, патогенеза и лечения пост-COVID синдрома.

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. Arostegui D., Castro K., Schwarz S. et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the

- intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection. *JPGN Reports*. 2022;3(1):e152. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000152.
2. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med*. 2022;3(3):100552. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100552.
 3. Cabral-Marques O., Halpert G., Schimke L.F. et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1220. DOI: 10.1038/s41467-022-28905-5.
 4. Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P. et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun*. 2022;13(1):446. DOI: 10.1038/s41467-021-27797-1.
 5. Chand S., Kapoor S., Naqvi A. et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19. *J Intensive Care Med*. 2022;37(6):736–742. DOI: 10.1177/08850666211062582.
 6. Cheung C.C.L., Goh D., Lim X. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022;71(1):226–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280.
 7. Chiang K.C., Imig J.D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: a potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(1):36–46. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000750.
 8. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022;28(5):911–923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6.
 9. Davis H.E., McCorkell L., Moore Vogel J., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
 10. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5.
 11. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A. et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(Suppl.1): ehab724–1078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078.
 12. Finney L.J., Doughty R., Lovage S. et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(10):1740–1743. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL.
 13. Frontera J.A., Simon N.M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(8):811–817. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616.
 14. Gluckman T.J., Bhavne N.M., Allen L.A. et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003.
 15. Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J. Investig. Med*. 2022;70(1):61–67. DOI: 10.1136/jim-2021-002051.
 16. Goh D., Lim J.C.T., Fernández S.B. et al. Persistence of residual SARS-CoV-2 viral antigen and RNA in tissues of patients with long COVID-19. *Front. Immunol*. 2022;13:939989. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939989.
 17. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. Published online December. 2021;58(5):297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895.
 18. Hingorani K.S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A.M. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(6):323–330. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.04.004.
 19. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. *Clin Nurs Res*. 2022;31(8):1390–1398. DOI: 10.1177/10547738221125632.
 20. Kappelmann N., Dantzer R., Khandaker G.M. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105295. DOI: 10.1016/j.psychenue.2021.105295.
 21. Klein J., Wood J., Jaycox J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623(7985):139–148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.
 22. Kovarik J.J., Bileck A., Hagn G. et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome. *iScience*. 2023;26(1):105717. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105717.
 23. Lambert N., Corps S., El-Azab S.A. et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Nurs*. 2024;33(1):76–88. DOI: 10.1111/jocn.16541.
 24. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q. et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544–552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
 25. Mahmoud Z., East L., Gleva M. et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol*. 2022;366:35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018.
 26. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. *The 13th*

- international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. *Autoimmun Rev.* 2022;21(10):103166. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103166.
27. Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E. et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine.* 2022;154:155873. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155873.
28. Peluso M.J., Deeks S.G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol.* 2022;43(4):268–270. DOI: 10.1016/j.it.2022.02.008.
29. Peluso M.J., Deitchman A.N., Torres L. et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Rep.* 2021;36(6):109518. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109518.
30. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210–216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x 67.
31. Pisareva E., Badiou S., Mihalovičová L. et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28209. DOI: 10.1002/jmv.28209.
32. Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
33. Reese J.T., Blau H., Casiraghi E. et al. N3C Consortium, and RECOVER Consortium. Generalisable long COVID subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *eBioMedicine.* 2023;87:104413. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104413.
34. Rinaldo R.F., Mondoni M., Parazzini E.M. et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2100870. DOI: 10.1183/13993003.00870-2021.
35. Rodriguez-Sanchez I., Rodriguez-Mañas L., Laosa O. et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(3):533–544. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.005.
36. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M. et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest.* 2022;161(1):54–63. DOI: 10.1016/j.chest.2021.08.010.
37. Son K., Jamil R., Chowdhury A. et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200970. DOI: 10.1183/13993003.00970-2022.
38. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
39. Stein S., Ramelli S., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022;612(7941):758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y.
40. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881–895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
41. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M. et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Adv Res.* 2022;40:179–196. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.013.
42. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722.
43. Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun.* 2022;103:154–162. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.013.
44. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
45. Tejerina F., Catalan P., Rodriguez-Grande C. et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):211. DOI: 10.1186/s12879-022-07153-4.
46. Van Gassel R.J.J., Bels J.L.M., Raafs A. et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):371–374. DOI: 10.1164/ajrccm.202010-3823LE.
47. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022;303(2):444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746.
48. Visser D., Golla S.S.V., Verfaillie S.C.J. et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET. *medRxiv.* 2022. DOI: 10.1101/2022.06.02.22275916.
49. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. *Radiology.* 2021;299(1):E216–E218. DOI: 10.1148/radiol.2021204482.
50. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community

- study of 606,434 people in England. *Nat Commun.* 2022;13(1):1957. DOI: 10.1038/s41467-022-29521-z.
51. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
52. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022;28(3):583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
53. Yang C., Zhao H., Tebbutt S.J. A glimpse into long COVID and symptoms. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):e81. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X.
54. Yang J., Markus K., Andersen K.M. et al. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review. *BMJ Open.* 2024;14(1):e077886. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077886.
55. Zhang Y., Chinchilli V.M., Ssentongo P., Ba D.M. Association of Long COVID with mental health disorders: a retrospective cohort study using real-world data from the USA. *BMJ Open.* 2024;14(2):e079267. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-079267.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.62.81.002

УДК 616.36-003.826+615.874+616-056.527-008.6

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ: ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ВЕСА

© Вахидулла Яман Захид¹, Чавдар Савов Павлов^{1, 2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

Контактная информация: Вахидулла Яман Захид — аспирант кафедры терапии Института профессионального образования. E-mail: wahidyaman92@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

Для цитирования: Захид В.Я., Павлов Ч.С. Лечебное питание: подходы к применению с целью коррекции веса // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 23–33. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.81.002>

Поступила: 21.05.2024

Одобрена: 10.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. В статье, основанной на литературном обзоре, описана история появления основных концепций современной диетологии, таких как калории, белки, жиры, углеводы, их важность и значение в рационе для организма человека. В обзоре приводятся формулы и примеры расчета правильного соотношения питательных веществ в зависимости от образа жизни каждого человека с целью коррекции веса, в том числе для пациентов с метаболическим синдромом. Авторы полагают, что при снижении веса нужно ориентироваться не только на уменьшение общей калорийности питания, но и учитывать энергетические потребности организма, соотношение белков, жиров и углеводов, а также физическую активность. В статье рассматриваются способы коррекции веса с учетом энергетических и питательных требований организма, акцент при этом делается на интервальное голодание в священный месяц Рамадан как традиционный способ очищения организма, в том числе для безопасного похудения. В заключение авторы приходят к выводу о том, что снижение веса у лиц с ожирением оказывает благоприятное влияние на здоровье и качество жизни не только гастроэнтерологических, но и остальных больных. Однако нужно помнить, что для безопасного снижения веса необходимо очень тщательно разобраться в ситуации каждого пациента с лишним весом (ожирением), узнать о его пищевых привычках, определить уровень основного обмена и физической активности и исходя из этого рассчитать наиболее оптимальный уровень калорий, физической активности и метода коррекции веса для каждого конкретного человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коррекция веса, диета, Рамадан, неалкогольная жировая болезнь печени, соотношение макронутриентов, калории, метаболический синдром

THERAPEUTIC NUTRITION: APPROACHES TO USE FOR THE PURPOSE OF WEIGHT CORRECTION

© Wahidullah Ya. Zahid¹, Chavdar S. Pavlov^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 8 building 2 Trubetskaya str., Moscow 119991 Russian Federation

² City Clinical Hospital named after. S.P. Botkin. 5 2nd Botkinsky passage, Moscow 125284 Russian Federation

Contact information: Wahidullah Ya. Zahid — Postgraduate student, Department of Therapy, Institute of Professional Education. E-mail: wahidyaman92@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6252-3201>

For citation: Zahid WYa, Pavlov ChS. Therapeutic nutrition: approaches to use for the purpose of weight correction. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):23–33. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.62.81.002>

Received: 21.05.2024

Revised: 10.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Based on a review of the literature, the article describes the history of the emergence of the basic concepts of modern dietetics, such as calories, proteins, fats, carbohydrates, and also determines their meaning and significance in nutrition for the human body. The review provides formulas and examples of calculating the correct ratio of nutrients depending on the lifestyle of each person for the purpose of weight correction, including for patients with metabolic syndrome. The authors believe that when losing weight, you need to focus not only on reducing overall calorie consumption, but also take into account the body's need for calories, the ratio of proteins, fats and carbohydrates, as well as physical activity. The article discusses ways to safely correct weight, taking into account the body's needs for calories and macronutrients, with an emphasis on intermittent fasting during the holy month of Ramadan as a traditional way to cleanse the body, including for safe weight loss. In conclusion, the author concludes that weight loss in obese individuals has a beneficial effect on the health and quality of life not only of gastroenterological patients, but also of the rest of the patient population. However, we must remember that for safe weight loss it is necessary to very carefully understand each person who is overweight (obese), learn about his eating habits, determine the level of basal metabolism and physical activity and, based on this, calculate the most optimal level of calories, physical activity and method weight correction for each individual.

KEYWORDS: weight correction, diet, Ramadan, non-alcoholic fatty liver disease, macronutrient ratio, calories, metabolic syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Несколько столетий назад в мире были изобретены первые калориметры — приборы, которые использовались для измерения объема теплоты. Однако только в середине XIX в. с помощью латинского слова *calor* (жар, тепло) французский ученый Фрау Зильберман определил объем тепла, которое выделяется после горения. Таким образом, калория — это единица, измеряющая тепловую энергию, необходимую для нагрева одного грамма воды [6].

Английский химик Джозеф Блэк предложил использовать калориметр для определения теплоемкости разных веществ в 1759–1763 гг. Французские ученые Антуан Лоран Лавуазье и Пьер Симон Лаплас в 1780 г. начали ряд калориметрических экспериментов, что позволило им измерить тепловую энергию. В 30-х гг. XIX в. немецкий химик Юстус фон Либих исследовал в калориметре продукты питания, определив выделившееся тепло после их сгорания. Согласившись с Лавуазье в том, что «пища — топливо для организма, как дрова для печки», Либих добавил, что дрова — это белки, жиры и углеводы. В дальнейшем Либих и его коллега Юлиус фон Майер впервые в истории составили таблицы кало-

рийности продуктов питания и на их основе постарались рассчитать рацион для прусских солдат с научной точки зрения.

Американский исследователь У.О. Этуотер, путешествуя по Германии, встречался с Либихом и его учениками и увлекся анализом калорийности пищи. Он опирался в своих разработках на результаты экспериментальной деятельности немецких агрохимиков, применяя их методику и используя данные своей докторской диссертации, защищенной в 1869 г. в Соединенных Штатах Америки на материале химического анализа пищевых продуктов и кормов для животных. Этуотер — первый из ученых, кто с помощью эксперимента получил значения калорий различных макронутриентов: 1 г углевода = 4 ккал, 1 г белка = 4 ккал и 1 г жира = 9 ккал. Эти значения используются при подсчете энергетической ценности пищи и в настоящее время.

Чтобы определить калорийность того или иного продукта питания, ученым необходимо было поместить пищу в герметичный контейнер, который окружен водой определенной температуры, при сгорании продукт выделяет энергию, и вода нагревается, что и указывает на калорийность продукта, который поместился в контейнер.

Таким образом, килокалория — это значение, необходимое для того, чтобы нагреть килограмм воды, оно применяется для определения энергетической ценности продуктов. Поступая в организм, килокалории используются организмом для нормальной жизнедеятельности.

Со временем люди использовали эти значения для регулирования рациона, похудения или набора массы тела. Белки, жиры и углеводы — основные поставщики калорий — в свою очередь играют важную роль в организме человека и выполняют определенные функции.

БЕЛКИ, ЖИРЫ, УГЛЕВОДЫ И МЕТАБОЛИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Белки состоят из аминокислот, это неотъемлемая часть нашего ежедневного рациона, так как они являются строительным материалом для мышц и тканей организма [5]. Белки классифицируют по происхождению, соответственно имеются растительные и животные белки.

Слово «белки» в переводе с латинского означает «белый», термин «белковый» ввел французский экономист Франсуа Кенэ. Далее его учение продолжил Антуан де Фуркура, обнаружив, что белки делятся на животные и растительные. Шведский химик и минералог Якоб Берцелиус ввел термин «протеины». Слово происходит от греческого корня *protos* — первый, что указывает на существенную роль белков для организма [1].

Жиры — органические вещества, которые отвечают за энергию в организме, являются главным источником энергии, когда организм во время заболевания и/или голодания не получает достаточного количества энергии или не получает ее вообще. Жиры нужны для эластичности кровеносных сосудов, что способствует быстрой доставке полезных и нужных элементов к тканям, также они важны для состояния кожи, ногтевых пластин и волос.

Научное описание липидов (от греческого *lipos* — жир) было достигнуто в начале XIX века. Первым, кто выделил жирные кислоты и глицерин и считается «отцом» жиров, был французский химик Мишель Шеврель.

Углеводы — еще один источник энергии организма, в диетологии их делят на простые и сложные в зависимости от количества структурных единиц. Простые углеводы быстро усваиваются, что способствует повышению уровня сахара в крови, набору мас-

сы тела, ухудшению метаболизма. Сложные углеводы считаются полезными, поскольку состоят из множества сахаридов (до сотни элементов), что способствует их медленному перевариванию в желудке, они обеспечивают чувство насыщения в течение продолжительного периода времени [3].

Известно, что сам термин «углеводы» ввел профессор Дерптского университета Карл Шмидт, заметив, что глюкоза состоит из комбинации углерода и воды. Шмидт был учеником Ю. Либиха, который обнаружил действие белков, жиров, и углеводов в организме человека. По его мнению, пища — это «пластические» вещества, которые содержат азот (белки) и отвечают за построение тела, а также «дыхательные» вещества, не содержащие азота (жиры и углеводы), которые отвечают за энергию. Ю. Либих снабжал армию научно обоснованным мясным экстрактом, когда солдаты страдали от дефицита белка. Но вкус «бульона Ю. Либиха» был достаточно неприятным. Наверное, именно этот продукт способствовал появлению фразы «Полезное вкусным не бывает». Важную роль в организме играют также витамины и микроэлементы, не включенные в структуру тканей организма, но их дефицит способствует появлению проблем со здоровьем.

На сегодняшний день не существует общепринятого соотношения белков, жиров и углеводов, необходимых организму для полноценного существования. Но есть общие усредненные цифры. Традиционно считается, что углеводы должны составлять 45–65% общей калорийности пищи, белки — 10–35%, жиры — 20–35%. Но это соотношение может меняться в зависимости от образа жизни, занятости, профессии, возраста, наличия тех или иных заболеваний и т.д.

Белки, жиры и углеводы (БЖУ) — показатель, который позволяет влиять на телосложение и состояние здоровья в целом. Как уже отмечалось, белки и жиры выступают в роли строительного материала для организма, их понижение в рационе повлечет за собой проблемы со здоровьем.

В проведенном исследовании F. Sacks и соавт., посвященном сравнению диет для похудения с различным составом жиров, белков и углеводов [30], участники четырех групп получали пищу с одинаковой диетической калорийностью, но с разным соотношением белков, жиров и углеводов: 15/20/65, 25/20/55, 15/40/45 и 25/40/35 соответственно. Результаты исследования показали, что не было принципиальной разницы между диетами, однако

диета с более высоким содержанием белков оказалась более эффективной, чем высокоуглеводная диета.

В другом исследовании А. Golay и соавт. [17] о потере веса при низко- и высокоуглеводной диете 43 человека с лишним весом были рандомно распределены на две группы и худели в течение шести недель, употребляя одинаковое количество калорий, но имея разное количество белков, жиров и углеводов в ежедневном рационе. Результаты показали, что между этим двумя группами значимой разницы не наблюдалось.

Как упоминалось ранее, углеводы являются источником энергии для организма, их уменьшение в рационе приводит к использованию белков в качестве источника энергии, поэтому для профилактики потери мышечной массы при похудении нужно увеличить количество белка, чтобы создать благоприятные условия для роста мышц.

В ходе исследований, проводимых по снижению массы тела у пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в различных странах мира использовалось разное процентное содержание БЖУ (табл. 1).

Таким образом, при снижении веса нужно ориентироваться не только на уменьшение общей калорийности питания, но и учитывать потребность организма в калориях, соотношение БЖУ и физическую активность. На основе этих данных следует подобрать наиболее оптимальный уровень суточной калорийности пищи для организма с целью снижения веса. При этом важно учитывать, что процентное соотношение БЖУ не играет важной роли, но предпочтительна высокобелковая диета, так как она, как правило, показывает чуть лучшие результаты при снижении веса [20].

Далее возникает вопрос: сколько калорий и какое соотношение белков, жиров и углеводов требуется людям, страдающим ожирением, чтобы похудеть?

На сегодняшний день не существует достоверных конкретных значений калорийности и процентного соотношения белков, жиров и углеводов для похудения, ведь каждый организм индивидуален, у каждого конкретного человека свои пищевые привычки и, соответственно, при той или иной диете будут свои результаты. Но попытаться рассчитать для каждого конкретного человека уровень нормы суточной потребности в калориях, в том числе БЖУ, несложно. Для

того чтобы определиться, сколько калорий необходимо организму, чтобы худеть, для начала обязательно нужно рассчитать базовый уровень метаболизма (основной обмен), который представляет собой минимальное количество энергии (калорий), расходуемой человеческим организмом для поддержания собственной жизни в покое. Иными словами, это уровень калорий, который необходим для нормальной жизнедеятельности организма, даже если человек будет лежать на кровати целый день и не проявлять никакой физической активности [23]. Уровень суточной нормы калорий не может быть меньше уровня калорий, необходимого для базового уровня метаболизма. Почему это так важно? Дело в том, что даже если в организме имеются лишние килограммы, резкое снижение суточной калорийности в рационе (ниже базового уровня метаболизма) повлечет за собой негативные последствия (заболевания, истощение). Организм должен получить необходимый уровень калорий для нормальной жизнедеятельности, а для этого нужно снизить уровень суточной калорийности рациона до безопасного для организма уровня, но не ниже базового уровня метаболизма, а дальше, чтобы ускорить процесс похудения, необходимо повысить уровень физической активности [12].

Базовый уровень метаболизма принято рассчитывать по международной формуле Харриса–Бенедикта. Это был первый опыт ученых по определению скорости метаболизма человеческого организма. Авторами формулы являются американские исследователи — химик, физиолог, диетолог Фрэнсис Гано Бенедикт и ботаник Джеймс Артур Харрис. В издательстве университета Карнеги в 1919 г. была опубликована их общая работа под названием «Биометрическое исследование базового метаболизма человека» [24].

Однако нужно помнить, что, как указывали Харрис и Бенедикт, данная формула разрабатывалась для людей с нормальным весом с целью определения базового уровня метаболизма в покое, в их исследовании не говорится о похудении.

Этими учеными также была опубликована книга с подробным описанием методов, с помощью которых им удалось определить формулу подсчета базового метаболизма. Они обнаружили, что необходимая калорийность пищи для каждого человека изменяется в зависимости от таких показателей, как базальный метаболизм (Basal Metabolic Rate, BMR) и активный метаболизм (Active Metabolic Rate, AMR).

Таблица 1

Процентное содержание белков, жиров и углеводов в сочетании с физической активностью или без нее, используемое у пациентов с НАЖБП, в научных исследованиях по всему миру

Table 1

Percentages of protein, fat, and carbohydrate, with or without physical activity, used in patients with NAFLD in research studies worldwide

№ п/п/ No.	Страна / Country	Соотношения / Ratios			Физическая активность / Physical activity
		белки / proteins	жиры / fats	углеводы / carbohydrates	
1	Испания / Spain	20%	35–40%	40–45% [11]	Никакой физической активности / No physical activity
2	Саудов- ская Аравия / Saudi Arabia	15%	30–35%	50–55	Аэробные тренировки (с 5-минутной фазой разминки, выполняемой на беговой дорожке с низкой нагрузкой, каждая тренировка на выносливость длилась 30 минут и заканчивалась 5-минутной фазой восстановления и релаксации, три сеанса в неделю (т.е. всего 36 сеансов в течение 3-месячного периода)) [10] / Aerobic training (with a 5-minute warm-up phase, performed on a treadmill with low load, each endurance workout lasted 30 minutes and ended with a 5-minute recovery phase and relaxation, three sessions per week (i.e. a total of 36 sessions over a 3-month period)) [10]
3	Иран / Iran	16–18%	30%	52–55% [32]	Никакой физической активности / No physical activity
		–	–	–	Регулярные упражнения продолжительностью 30–60 минут в течение как минимум 5 дней в неделю [9] / Regular exercise for 30–60 minutes for at least 5 days a week [9]
4	Китай / China	40–45%	30–35%	20–25% [13]	Никакой физической активности / No physical activity
		25–27%	35–37%	37–40% [14]	Никакой физической активности / No physical activity
		15–20%	23–30%	50–60% [15]	Никакой физической активности / No physical activity
		40%	10 %	50%	Плавание, баскетбол и настольный теннис, выполнение аэробных упражнений в течение трех часов каждый день [31] / Swimming, basketball and table tennis, performing aerobic exercise for three hours every day [31]
5	США / USA	20%	20%	60% [16]	Умеренные физические упражнения / Moderate physical exercise
		25%	≥50%	≤25% [19]	Никакой физической активности / No physical activity
		20–25%	35–40%	40% [28]	Никакой физической активности / No physical activity
6	Австралия / Australia	20%	40%	40% [22]	Никакой физической активности / No physical activity
7	Греция / Greece	20 %	35 %	45 % [26]	Физическая активность умеренной и высокой интенсивности продолжительностью не менее 30 минут в день (быстрая или очень быстрая ходьба, медленный или быстрый бег, танцы, теннис и т.д.), а также оптимальная продолжительность сна (т.е. ≥7 и ≤9 часов в день) и отдыха в середине дня (например, сон, сиеста) / Moderate to vigorous intensity physical activity lasting at least 30 minutes a day (fast or very fast walking, slow or fast running, dancing, tennis, etc.), as well as optimal sleep duration (i.e. ≥7 and ≤9 hours per day) and rest in the middle of the day (for example, sleep, siesta)

Как определить BMR (базальный метаболизм)? Ниже приведена изначальная формула, опубликованная учеными в 1918–1919 гг.

Базальный метаболизм (BMR) для женщин (старше 20 лет):

$$\text{BMR} = 655,0955 + (9,5634 \cdot \text{вес в кг}) + (1,8496 \cdot \text{рост в см}) - (4,6756 \cdot \text{возраст в годах}).$$

Базальный метаболизм (BMR) для взрослых мужчин:

$$\text{BMR} = 66,4730 + (13,7516 \cdot \text{вес в кг}) + (5,0033 \cdot \text{рост в см}) - (6,7550 \cdot \text{возраст в годах}).$$

Важно, что в 1984 г. была обнародована еще одна формула для определения базального метаболизма — это исправленные вычисления, более точно учитывающие возраст. Но, по сути, можно использовать оба метода вычисления. И выглядят эти формулы так.

Базальный метаболизм (BMR) для женщин:

$$\text{BMR} = 447,593 + (9,247 \cdot \text{вес в кг}) + (3,098 \cdot \text{рост в см}) - (4,330 \cdot \text{возраст в годах}).$$

Базальный метаболизм (BMR) для мужчин:

$$\text{BMR} = 88,362 + (13,397 \cdot \text{вес в кг}) + (4,799 \cdot \text{рост в см}) - (5,677 \cdot \text{возраст в годах}).$$

Как определить AMR (активный метаболизм)? В зависимости от того, какой у человека образ жизни, выбирается соответствующий коэффициент:

- сидячий образ жизни — 1,2;
- умеренная активность (легкие физические нагрузки либо занятия 1–3 раз в неделю) — 1,375;
- средняя активность (занятия 3–5 раз в неделю) — 1,55;
- повышенная активность (интенсивные нагрузки, занятия 6–7 раз в неделю) — 1,725;
- высокая активность (спортсмены и люди, выполняющие сходные нагрузки 6–7 раз в неделю) — 1,9.

Теперь считаем, какова суточная норма калорий, умножая две величины:

$$\text{BMR (базальный метаболизм)} \times \text{AMR (активный метаболизм)}.$$

Пример. Рассчитаем базальный уровень метаболизма (БУМ), норму суточной калорийности рациона и соотношение БЖУ для

женщины 28 лет ростом 180 см и весом 90 кг, которая ведет сидячий образ жизни.

$$\text{БУМ} = 447,593 + (9,247 \cdot 90) + (3,098 \cdot 180) - (4,330 \cdot 28);$$

$$\text{БУМ} = 447,593 + 832,23 + 557,64 - 121,24; \\ \text{БУМ} = 1716 \text{ ккал}.$$

Далее для определения суточной нормы калорий полученное значение БУМ умножаем на коэффициент в зависимости от активности:

$$\text{Норма калорий} = \text{БУМ} \cdot \text{коэффициент активности};$$

$$\text{Норма калорий} = 1716 \cdot 1,2 = 2059,2 \text{ ккал}.$$

Современные исследования говорят о том, что для похудения достаточно весьма небольшого дефицита энергии — порядка 300 ккал [26]. Согласно двухгодичному наблюдению за 143 взрослыми мужчинами и женщинами, ограничение небольшого количества суточного потребления калорий обеспечило потерю 8 кг лишнего веса [25].

$$\text{Уровень ккал, чтобы худеть} = \\ = \text{норма калорий} - 300 \text{ ккал};$$

$$\text{Уровень ккал, чтобы худеть (для нашего примера с женщиной 28 лет)} = 2059,2 - 300;$$

$$\text{Уровень ккал, чтобы худеть} = 1759,2.$$

Последним шагом является определение соотношения белков, жиров и углеводов.

Полученную норму калорий для похудения разделим на соответствующее количество белков, жиров и углеводов. Напомним, что Уилбур Олин Этютер экспериментально получил значение калорийности белков, жиров и углеводов, оно выглядит следующим образом: 1 г углевода = 4 ккал, 1 г белка = 4 ккал и 1 г жира = 9 ккал. Как уже отмечалось выше, снижение веса определяет потребление энергии, а не состав питательных веществ [29], но более предпочтительна высокобелковая диета, показавшая чуть лучшие результаты в серии экспериментов по снижению веса. Учитывая тот факт, что в любом случае организм нуждается в белках, жирах и углеводах, суточное соотношение БЖУ будет следующим: 40–50% белков, 20–25% жиров, 30–35% углеводов. И рассчитывается оно следующим образом: (суточная норма калорий · суточный % вещества : 100) : количество ккал в 1 г вещества.

В нашем примере это:

$$(1759,2 \text{ ккал} \cdot 40 : 100) : 4 = 175,92 \text{ г белков};$$

$$(1759,2 \text{ ккал} \cdot 25 : 100) : 9 = 48 \text{ г жиров};$$

$$(1759,2 \text{ ккал} \cdot 35 : 100) : 4 = 153,93 \text{ г углеводов}.$$

При этом важно помнить, что продукты взвешиваются только в готовом виде с помощью кухонных весов с учетом веса емкости, в которой взвешивается продукт, так как после приготовления масса готового к употреблению продукта изменяется. Например, орехи следует взвешивать после очищения, ягоды — без веточек, но можно с косточкой.

Напомним о таком традиционном религиозном безопасном способе похудения, как пост (интервальное голодание), — это полное воздержание от употребления пищи и напитков в течение определенного времени. Данный способ с каждым днем становится популярнее, хотя он был известен более тысячи лет назад в различных религиях (ислам, христианство) в качестве способа поклонения, очищения и просветления. Конечно, есть небольшие различия, касающиеся соблюдения поста в разных религиях. Например, в христианстве во время поста разрешается прием некоторых блюд и напитков. А в исламе во время поста запрещается прием абсолютно всех блюд и напитков в светлое время суток. В зависимости от того, в каком уголке мира находится человек, это в среднем от 13–14 до 20–21 ч (например, во время белых ночей в Санкт-Петербурге).

В данной статье мы рассматриваем влияние на похудение именно мусульманского поста в священный месяц Рамадан, так как это полное воздержание от еды и воды [27], по-другому интервальное голодание.

Важно помнить, что пост — это в первую очередь религиозное предписание: «...вам лучше поститься, если бы вы только знали!» (Коран, 2:184) [21]. В другом месте Всевышний говорит: «В месяц Рамадан был ниспослан Коран — верное руководство для людей, ясные доказательства из верного руководства и различение. Тот из вас, кого застанет этот месяц, должен поститься. А если кто болен или находится в пути, то пусть постится столько же дней в другое время. Аллах желает вам облегчения и не желает вам затруднения. Он желает, чтобы вы довели до конца определенное число дней и возвеличили Аллаха за то, что Он наставил вас на прямой путь. Быть может, вы будете благодарны» (Коран, 2:185) [21]. Это говорит о скрытой мудрости, заложенной Всевышним в религиозные обряды. Пост оказывает значительное физиологическое и психологическое влияние на организм человека. Во время поста уровень поступления калорий в организм снижается, дефицит калорий вынуждает организм с целью обеспечения энергии использовать гликоген и жиры, что,

в свою очередь, способствует снижению веса до двух килограмм в неделю при продолжительности поста от 13–14 до 20–21 ч.

Кроме того, пост положительно влияет на многие органы и системы человеческого организма. Так, известно, что периоды голодания во время Рамадана дают пищеварительной системе возможность отдохнуть и восстановиться. Ограничение потребления пищи во время поста поможет снизить уровень холестерина и сахара в крови, улучшить чувствительность организма к инсулину, что снижает риск развития диабета 2-го типа. Интервальное голодание дает организму возможность вывести токсины и отходы, приводит к улучшению функции печени и почек, а также к повышению общего самочувствия. Пост стимулирует аутофагию — состояние, помогающее переработать старые поврежденные белки, например поврежденные митохондрии, что очень важно в борьбе организма с онкологическими заболеваниями. Во время голодания вырабатываются новые иммунные клетки, укрепляется иммунитет, иммунная система становится сильнее, производится больше клеток Т-киллеров, которые непосредственно убивают раковые клетки и вирусы [2, 4, 7, 8, 10, 18].

Важной пользой поста является также повышение самодисциплины человека. Пост во время Рамадана воспитывает самодисциплину, поскольку он требует воздержания от еды и питья в течение длительных периодов, а значит, соблюдение поста может помочь развить самоконтроль, силу воли и решимость. А это то, чего очень часто не хватает лицам с ожирением, чтобы придерживаться диеты, соблюдать рекомендации врача, стремиться нормализовать свой вес и улучшить качество собственной жизни. Но и другим лицам пост поможет улучшить состояние здоровья и развить в себе самодисциплину, самоконтроль, силу воли и решимость.

Выводы

Исходя из анализа рассмотренных данных, можно сформулировать следующие выводы.

1. Уровень суточного потребления калорий не должен быть ниже уровня калорий, необходимого для поддержания основного обмена.
2. После расчета необходимого количества калорий для базового уровня метаболизма далее снижение веса должно достигаться за счет физической активности.
3. Продукты необходимо взвешивать с помощью кухонных весов уже в готовом виде,

так как масса будет меняться после приготовления. При взвешивании любой еды также важно учитывать вес емкости.

4. При достижении желаемого веса необходимо заново рассчитать потребность в калориях для конкретного организма с учетом физической активности для поддержания веса. Соотношение белков, жиров и углеводов в процентах должно быть следующее: 30/30/40.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, снижение веса оказывает благоприятное влияние на здоровье и качество жизни не только гастроэнтерологических, но и остальных больных. Однако нужно помнить, что для безопасного снижения веса необходимо очень тщательно разобраться в каждой ситуации пациента с лишним весом (ожирением), узнать о его пищевых привычках, определить уровень основного обмена и физической активности и исходя из этого рассчитать наиболее оптимальный для него уровень калорий и физической активности.

В запланированном клиническом исследовании под названием «Влияние изменения образа жизни на стеатоз и фиброз печени у пациентов с НАЖБП» (2024) для снижения веса у лиц, страдающих ожирением, будут сформированы принципы и дана оценка эффективности коррекции веса путем диеты, голодания и физических нагрузок.

После нормализации веса с целью поддержания его нормальных значений всем этим пациентам будет рекомендовано получать с пищей суточную калорийность в соответствии с индивидуальным базовым уровнем метаболизма и физической активности, что позволит предотвратить набор лишнего веса.

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

1. Базовые жизненные условия. Доступен по: <https://magazine.tabris.ru/storis/bazovye-zhiznennye-usloviya/> (дата обращения: 08.02.2024).
2. Исследования американского медика о раке на Ближнем Востоке заставляют задуматься о Рамадане. Доступен по: <https://islamnews.ru/news-issledovaniya-amerikanskogo-medika-o-rake-na-blizhnem-vostoke-zastavlyayut-zadumatsya-o-ramadane> (дата обращения 07.02.2024).
3. Обмен и функции углеводов: Иллюстрированная биохимия. Учебное пособие. Тверь; 2018.
4. Патурел Э. Исследователи рассматривают голодание как следующий шаг в лечении рака. Доступен по: <https://www.cedars-sinai.org/discoveries/fasting-as-next-step-in-cancer-treatment.html> (дата обращения 02.02.2024).
5. Селиванова А. Как правильно рассчитывать норму БЖУ в своем рационе и почему это важно делать? Доступен по: <https://www.sport-express.ru/zozh/reviews/bzhu-chto-eto-takoe-kak-pravilno-rasschityvat-normu-pochemu-eto-vazhno-1946582/> (дата обращения 05.02.2024).
6. Стрельникова Л. Калория и ее история. Доступен по: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/431942/Kaloriya_i_ee_istoriya (дата обращения: 15.02.2024).
7. Arafa M.A., Farhat K.H. Why cancer incidence in the Arab counties is much lower than other parts of the world? J Egypt Natl Canc Inst. 2022;3,34(1):41. DOI: 10.1186/s43046-022-00142-3.
8. Allaf M., Elghazaly H., Mohamed O.G., Fareen M.F.K., Zaman S., Salmasi A.M., Tsilidis K., Dehghan A. Intermitent fasting for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;29,1(1):CD013496. DOI: 10.1002/14651858.CD013496.
9. Arab A., Askari G., Golshiri P. et al. The effect of a lifestyle modification education on adiposity measures in overweight and obese nonalcoholic fatty liver disease patients. International Journal of Preventive Medicine. 2017;8:10.

10. Al-Jihri O., Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Ashmawy E.M. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *African Health Sciences*. 2013;13(3):667–72.
11. Abbate M., Mascaro C.M., Montemayor S. et al. Energy expenditure improved risk factors associated with renal function loss in NALFD and METS patients. *Nutrients*. 2021;13(2):1–24.
12. Abd El-Kader S.M., Al-Jihri O.H., Al-Shreef F.M. Markers of liver function and inflammatory cytokines modulation by aerobic versus resisted exercise training for nonalcoholic steatohepatitis patients. *African Health Sciences*. 2014;14(3):551–7.
13. Chen J., Huang Y., Xie H. et al. Impact of a low-carbohydrate and high-fiber diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2020;29(3):483–90.
14. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D. et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2017;7(1):15952.
15. Dong F., Zhang Y., Huang Y. et al. Longterm lifestyle interventions in middle-aged and elderly men with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2016;6:36783.
16. Eckard C., Cole R., Lockwood J. et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2013;6(4):249–59.
17. Golay A., Allaz A.F., Morel Y., de Tonnac N., Tankova S., Reaven G. Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):174–8. DOI: 10.1093/ajcn/63.2.174. PMID: 8561057.
18. Gudden J., Arias Vasquez A., Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients*. 2021;13(9):3166. DOI: 10.3390/nu13093166.
19. Goss A.M., Dowla S., Pendergrass M. et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatric Obesity*. 2020;15(7):e12630.
20. Helms E.R., Zinn C., Rowlands D.S., Brown S.R. A systematic review of dietary protein during caloric restriction in resistance trained lean athletes: a case for higher intakes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2014;24(2):127–38. DOI: 10.1123/ijnsnem.2013-0054.
21. Holly Quran (sura 2 “Al-Baqara”: Ayat 184–185).
22. Hickman I., Byrne N., Croci I. et al. A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2013;4(8):1000300. DOI: 10.4172/2155-6156.1000300.
23. Itani L., Tannir H., Kreidieh D., El Masri D., El Ghoch M. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in treatment-seeking adults with overweight and obesity: Measured versus estimated. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020;18;27(1):e32–e47. DOI: 10.15586/jptcp.v27i1.653.
24. Harris J.A., Benedict F.G. A Biometric Study Of Basal Metabolism In Man. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1918;4(12):370–3. DOI: 10.1073/pnas.4.12.370.
25. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M. et al. CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–683. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
26. Katsagoni C.N., Alexopoulou A., Deutsch M. et al. Improvement of metabolic syndrome after intervention based on Mediterranean diet in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2016;35:S88.
27. Lessan N., Ali T. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*. 2019;27;11(5):1192. DOI: 10.3390/nu11051192.
28. Morales-Suarez-Varela M., Collado Sánchez E., Peraíta-Costa I., Llopis-Morales A., Soriano J.M. Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2021;13(9):3179. DOI: 10.3390/nu13093179.
29. Ramon-Krauel M., Salsberg S.L., Ebbeling C.B., Voss S.D., Mulkern R.V., Apura M.M. et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Childhood Obesity*. 2013;9(3):252–60.
30. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J., Smith S.R., Ryan D.H., Anton S.D., McManus K., Champagne C.M., Bishop L.M., Laranjo N., Leboff M.S., Rood J.C., de Jonge L., Greenway F.L., Loria C.M., Obarzanek E., Williamson D.A. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;26,360(9):859–73. DOI: 10.1056/NEJMoA0804748.
31. Wang C.L., Liang L., Fu J.F. et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(10):1598–602.
32. Zade M.R., Telkabadi M.H., Bahmani F. et al. The effects of dash diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver International*. 2016;36(4):563–71.

REFERENCES

1. Basic living conditions. Available at: <https://magazine.tabris.ru/storis/bazovye-zhiznennye-usloviya/> (accessed 08.02.2024). (In Russian).

2. Research by an American doctor about cancer in the Middle East makes you think about Ramadan. Available at: <https://islamnews.ru/news-issledovaniya-amerikanskogo-medika-o-rake-na-blizhnem-vostoke-zastavlyayut-zadumatsya-o-ramadane> (accessed 07.02.2024). (In Russian).
3. Textbook for taking notes on lectures and self-preparation for biochemistry classes. Uchebnoye posobiye. Tver; 2018. (In Russian).
4. Paturel E. Researchers are looking at fasting as the next step in cancer treatment. Available at: <https://www.cedars-sinai.org/discoveries/fasting-as-next-step-in-cancer-treatment.html> (accessed 02.02.2024). (In Russian).
5. Selivanova A. How to properly adhere to the norm of proteins, fats and carbohydrates in your diet and why it is important to do this. Available at: <https://www.sport-express.ru/zozh/reviews/bzhu-cto-eto-takoe-kak-pravilno-rasschityvat-normu-pochemu-eto-vazhno-1946582/> (accessed 05.02.2024). (In Russian).
6. Strelnikova L. Calorie and its history. Available at: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/431942/Kaloriya_i_ee_istoriya (accessed 15.02.2024). (In Russian).
7. Arafa M.A., Farhat K.H. Why cancer incidence in the Arab counties is much lower than other parts of the world? J Egypt Natl Canc Inst. 2022;3,34(1):41. DOI: 10.1186/s43046-022-00142-3.
8. Allaf M., Elghazaly H., Mohamed O.G., Fareen M.F.K., Zaman S., Salmasi A.M., Tsilidis K., Dehghan A. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;29,1(1):CD013496. DOI: 10.1002/14651858.CD013496.
9. Arab A., Askari G., Golshiri P. et al. The effect of a lifestyle modification education on adiposity measures in overweight and obese nonalcoholic fatty liver disease patients. International Journal of Preventive Medicine. 2017;8:10.
10. Al-Jihri O., Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Ashmawy E.M. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. African Health Sciences. 2013;13(3):667–72.
11. Abbate M., Mascaro C.M., Montemayor S. et al. Energy expenditure improved risk factors associated with renal function loss in NALFD and METS patients. Nutrients. 2021;13(2):1–24.
12. Abd El-Kader S.M., Al-Jihri O.H., Al-Shreef F.M. Markers of liver function and inflammatory cytokines modulation by aerobic versus resisted exercise training for nonalcoholic steatohepatitis patients. African Health Sciences. 2014;14(3):551–7.
13. Chen J., Huang Y., Xie H. et al. Impact of a low-carbohydrate and high-fiber diet on nonalcoholic fatty liver disease. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2020;29(3):483–90.
14. Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., Ke D. et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: a randomized controlled trial. Scientific Reports. 2017;7(1):15952.
15. Dong F., Zhang Y., Huang Y. et al. Longterm lifestyle interventions in middle-aged and elderly men with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Scientific Reports. 2016;6:36783.
16. Eckard C., Cole R., Lockwood J. et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2013;6(4):249–59.
17. Golay A., Allaz A.F., Morel Y., de Tonnac N., Tankova S., Reaven G. Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets. Am J Clin Nutr. 1996;63(2):174–8. DOI: 10.1093/ajcn/63.2.174.
18. Gudden J., Arias Vasquez A., Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. Nutrients. 2021;13(9):3166. DOI: 10.3390/nu13093166.
19. Goss A.M., Dowla S., Pendergrass M. et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. Pediatric Obesity. 2020;15(7):e12630.
20. Helms E.R., Zinn C., Rowlands D.S., Brown S.R. A systematic review of dietary protein during caloric restriction in resistance trained lean athletes: a case for higher intakes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2014;24(2):127–38. DOI: 10.1123/ijnsn.2013-0054.
21. Holly Quran (sura 2 “Al-Baqara”: Ayat 184–185).
22. Hickman I., Byrne N., Croci I. et al. A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. Journal of Diabetes & Metabolism. 2013;4(8):1000300. DOI: 10.4172/2155-6156.1000300.
23. Itani L., Tannir H., Kreidieh D., El Masri D., El Ghoch M. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in treatment-seeking adults with overweight and obesity: Measured versus estimated. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2020;18;27(1):e32–e47. DOI: 10.15586/jptcp.v27i1.653.
24. Harris J.A., Benedict F.G. A Biometric Study Of Basal Metabolism In Man. Proc Natl Acad Sci USA. 1918;4(12):370–3. DOI: 10.1073/pnas.4.12.370.
25. Kraus W.E., Bhapkar M., Huffman K.M. et al. CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):673–683. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
26. Katsagoni C.N., Alexopoulou A., Deutsch M. et al. Improvement of metabolic syndrome after intervention

- based on Mediterranean diet in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2016;35:S88.
27. Lessan N., Ali T. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*. 2019;27;11(5):1192. DOI: 10.3390/nu11051192.
28. Morales-Suarez-Varela M., Collado Sánchez E., Peralta-Costa I., Llopis-Morales A., Soriano J.M. Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2021;13(9):3179. DOI: 10.3390/nu13093179.
29. Ramon-Krauel M., Salsberg S.L., Ebbeling C.B., Voss S.D., Mulkern R.V., Apura M.M. et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Childhood Obesity*. 2013;9(3):252–60.
30. Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J., Smith S.R., Ryan D.H., Anton S.D., McManus K., Champagne C.M., Bishop L.M., Laranjo N., Leboff M.S., Rood J.C., de Jonge L., Greenway F.L., Loria C.M., Obarzanek E., Williamson D.A. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;26,360(9):859–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0804748.
31. Wang C.L., Liang L., Fu J.F. et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(10):1598–602.
32. Zade M.R., Telkabadi M.H., Bahmani F. et al. The effects of dash diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver International*. 2016;36(4):563–71.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.64.60.003

УДК 618.33-089+616-007-053.1+618.2+614.1+314.422.22

ФЕТАЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И ПРОБЛЕМЫ

© Елена Ивановна Краснова, Дарья Юрьевна Лакомова,
Людмила Александровна Дерюгина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, г. Саратов,
ул. Большая Казачья, д. 112

Контактная информация: Елена Ивановна Краснова — к.м.н., доцент кафедры хирургии детского возраста.
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-9517> SPIN:5483-0762

Для цитирования: Краснова Е.И., Лакомова Д.Ю., Дерюгина Л.А. Фетальные вмешательства: история вопроса, современные достижения, перспективы развития и проблемы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 34–43. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.60.003>

Поступила: 16.05.2024

Одобрена: 14.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Фетальная хирургия становится сегодня одним из ведущих направлений в лечении врожденных пороков развития плода. С момента первого документально подтвержденного фетального вмешательства прошло уже более 60 лет. Несмотря на очевидные перспективы, развитие фетальной медицины сопряжено с множеством медицинских, технических, юридических и этических проблем. В статье представлена история становления данной области медицины в мире и России, современные подходы к хирургическим вмешательствам у плода, рассмотрены актуальные проблемы определения показаний к антенатальной коррекции различной патологии, необходимости адекватного купирования болевой чувствительности плода и устранения или минимизации рисков для матери. В настоящее время в мировой практике используются как открытые хирургические операции на плоде, так и малоинвазивные фетоскопические методики, а также оперативное лечение плода в процессе родов (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment). Кроме хирургических активно развиваются методы терапевтического воздействия на плод, как через систему кровообращения матери, так и непосредственное внутриматочное внутрисосудистое введение лекарственных препаратов. Резюмировав мнение авторитетных специалистов медицины и юриспруденции о перспективах развития данной области, авторы описали спорные моменты, остановились на этических и правовых вопросах. Несомненно, фетальная хирургия является наукоемкой и высокотехнологичной областью медицины, требует высокого уровня финансирования и кадрового обеспечения, нормативно-правового регулирования, информационной прозрачности. Однако развитие данной области соответствует принципам гуманизма, высокой ценности человеческой жизни, когда каждый член общества может и должен рассчитывать на всестороннюю помощь и поддержку со стороны всего общества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фетальная хирургия, врожденные пороки развития, плод как пациент, боль плода, внутриутробные вмешательства, неонатальная смертность, лечение плода

FETAL INTERVENTIONS: THE HISTORY, MODERN ACHIEVEMENTS, DEVELOPMENT PROSPECTS AND PROBLEMS

© Elena I. Krasnova, Darya Yu. Lakomova, Lyudmila A. Derjugina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov
410012 Russian Federation

Contact information: Elena I. Krasnova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery. E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-9517> SPIN:5483-0762

For citation: Krasnova EI, Lakomova DYU, Derjugina LA. Fetal interventions: the history, modern achievements, development prospects and problems. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):34–43. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.60.003>

Received: 16.05.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Fetal surgery is becoming today one of the leading areas in the treatment of congenital malformations of the fetus. More than 60 years have passed since the first documented fetal intervention happened. Despite the obvious prospects, the development of fetal medicine is associated with many medical, technical, legal and ethical problems. The article presents the history of the formation of this field of medicine in the world and in Russia, modern approaches to surgical interventions in the fetus, considers current problems of determining indications for antenatal correction of various pathologies, the need for adequate relief of pain sensitivity in the fetus and eliminating or minimizing risks for the mother. Currently, in world practice, both surgical operations on the fetus and minimally invasive fetoscopic techniques, as well as intrapartum surgical treatment of the fetus (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment), are used. In addition to surgical methods, therapeutic methods are being actively developed, both using mother's circulatory system and intrauterine intravascular administration of drugs. Summarizing the opinion of authoritative specialists in medicine and law on the prospects for the development of this field, the authors presented their views and focused on ethical and legal issues. Undoubtedly, fetal surgery is a science-intensive and high-tech field of medicine that requires a high level of funding and staffing, legal regulation, and information transparency. However, the development of this area corresponds to the principles of humanism, the high value of human life, when every member of society can and should count on comprehensive help and support from the entire society.

KEYWORDS: fetal surgery, congenital malformations, fetus as a patient, fetal pain, intrauterine interventions, neonatal mortality, fetal medicine

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из основных причин ранней неонатальной смертности в России [7], в большинстве случаев требуют многоэтапного хирургического лечения, длительного пребывания в стационаре, нередко приводят к инвалидизации, наносят эмоциональный вред семье, требуют больших финансовых затрат в системе здравоохранения.

В настоящее время фетальные вмешательства становятся одним из ведущих направлений в коррекции ряда ВПР [40]. Попытки внутриутробного лечения за последние 40 лет трансформировались от экспериментальных исследований до сложных эндоскопических и хирургических операций, направленных на снижение показателей перинатальной смертности и повышение качества жизни в постнатальном периоде. Развитие дородовой хирургии плода тесно связано с внедрением методов пренатальной визуализации, расширением возможностей генетических исследо-

ваний, а также пренатального консультирования.

В данном обзоре представлена история развития фетальной хирургии, современное состояние проблемы, возможные риски для матери и плода, причины неблагоприятных исходов, а также перспективы развития и этические вопросы этой области. В рамках рассматриваемой темы подчеркнута растущая актуальность проблемы определения показаний к антенатальным вмешательствам. Изложена необходимость своевременной диагностики и исключения из перечня пациентов группы плодов с тяжелыми пороками развития, при которых их внутриутробная коррекция не может изменить фатальный характер патологии, а также группы с благоприятным течением заболевания, когда дородовое лечение не показано.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФЕТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Первое документально подтвержденное фетальное вмешательство произошло в 1963 году

в Окленде, Новая Зеландия, когда сэр William Liley с целью лечения гемолитической анемии плода производил фетальную гемотрансфузию [29]. Однако «отцом» фетальной хирургии по праву считается Michael Harrison, который основал первый в США центр лечения плода в Калифорнийской детской больнице Университета Сан-Франциско. Бурное развитие антенатальной ультразвуковой диагностики в 1970–1980-х годах происходило параллельно с развитием фетоскопии и фетальной хирургии. И вскоре стало ясно, что для успешного развития фетальной медицины необходимо экспериментальное моделирование пороков развития плода с последующим изучением эффективности и безопасности внутриутробных вмешательств как для плода, так и для матери. Экспериментальная методология M. Harrison и A. DeLorimier для работы на моделях животных, состоящая из 4 основных этапов (хирургическим путем создать повреждение, оценить патофизиологию полученного состояния, провести лечение и изучить полученные физиологические эффекты) была быстро принята и в данный момент остается «золотым стандартом» для первоначальных исследований в области дородовых вмешательств [27]. В качестве экспериментальных моделей до настоящего времени используются плоды овец и приматов. Таким образом, были смоделированы различные пороки развития, такие как гидроцефалия, миеломенингоцеле, обструктивные уropатии (гидронефроз и инфравезикальная обструкция). В 1982 году M. Harrison и соавт. выполнили первую успешную установку везикоамниального шунта [20], а Clewell — вентрикулоамниального шунта при гидроцефалии плода [13].

Освещение в средствах массовой информации первых успехов фетальной хирургии вызвало неоднозначную реакцию со стороны мирового сообщества, что потребовало от родоначальников этой области проведения серьезной организационной работы. В июле 1982 года многопрофильная группа из 24 экспертов из 13 центров и 5 стран в результате обсуждения выдвинула рекомендации, которые являются по настоящее время основой практической хирургии матери и плода [22]. Четыре года спустя были опубликованы первые результаты хирургического лечения гидроцефалии плода, которые оказались неутешительными, что привело к добровольному отказу от антенатальной коррекции данной патологии на 20 лет [20]. В 1984 году был

издан первый учебник фетальной медицины «Нерожденный пациент: пренатальная диагностика и лечение» (авторы Harrison M., Golbus M., Filly R.), а в 1986 году основан журнал «Диагностика и терапия плода».

Участники первого заседания Международной ассоциации фетальной медицины и хирургии (1982) впервые предложили ряд основополагающих принципов организации и проведения внутриутробных вмешательств у человека, регламентирующих работу учреждений и специалистов данной области [19].

В период с 1983 по 1989 год M. Harrison и его команда выполнили 6 открытых операций у плода при врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ). Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных исследований на плодах ягнят, послеоперационная летальность человеческих плодов составила 77% [20]. В последующем стало ясно, что плоды с тяжелой ВДГ, у которых печень расположена в грудной полости, имеют плохой прогноз для жизни, несмотря на предпринятое антенатальное хирургическое вмешательство. В то же время плоды с более легким вариантом могут быть оперированы после рождения [21]. Данное утверждение привело к мораторию на гистеротомическую хирургическую коррекцию ВДГ.

С 1992 по 1997 год команда M. Harrison на основании результатов экспериментальных исследований разработала метод временной трахеальной окклюзии плода (PLUG, plug the lung until it grows) и метод реверсии трахеального окклюдера в родах при сохранении плацентарного кровообращения (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment). Эти исследования стали основой для антенатального предотвращения легочной гипоплазии у плодов с ВДГ [18, 44].

Еще один важный этап в развитии фетальной терапии и хирургии — смещение акцентов с предотвращения антенатальной гибели к снижению рисков постнатальной инвалидизации при курабельных пороках развития, таких как спинномозговая грыжа. Экспериментальные исследования на моделях животных показали значительное улучшение неврологической функции и обратное развитие синдрома Арнольда–Киари II после антенатального устранения порока [31]. Однако применение фетоскопических методик у плода человека сопровождалось высокой летальностью, что послужило причиной перехода на гистеротомический метод. В настоящее время сравнительная оценка эффективности эндоскопиче-

ских и открытых методик при лечении спинномозговой грыжи плода продолжается [26].

В 1986 году в ходе доклада Manning о первых результатах ведения национальных реестров был озвучен призыв к проведению рандомизированных контролируемых исследований в области фетальной хирургии и терапии [19]. В настоящее время в Европе (Eurofetus) и США (North American Fetal Therapy Network, NAFTNet) созданы медицинские организации, регламентирующие работу Центров фетальной хирургии в части стандартов оказания медицинской помощи, а также осуществляющие оценку их деятельности [16, 32].

В России в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России с 2009 года ведутся исследования в области фетальной терапии и хирургии, в том числе экспериментальные. В настоящее время в учреждении накоплен опыт антенатальной лазерной коагуляции артерий при крестцово-копчиковой тератоме плода, нефроамниального и везикоамниального шунтирования при обструктивных уропатиях, лечения фето-фетального трансфузионного синдрома, трахеальной окклюзии при ВДГ, внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии, проводятся исследования эффективности антенатальной коррекции спинномозговой грыжи и пороков сердца плода [1]. С 2016 года проходят съезды Российской ассоциации специалистов медицины плода.

ВИДЫ ФЕТАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В настоящее время с лечебной целью в мире применяются следующие виды фетальных вмешательств.

1. Открытое вмешательство (путем гистеротомии с сохранением плацентарного кровообращения) для коррекции спинномозговой грыжи плода микрохирургическим доступом (длиной 15–20 мм) с последующим закрытием дефекта твердой мозговой оболочки [14, 34].

2. Минимально инвазивные процедуры (чрескожное вмешательство под ультразвуковым контролем и фетоскопическая хирургия) для антенатального дренирования мочевых путей при обструктивных уропатиях (нефроамниальное и везикоамниальное шунтирование) [1, 14, 33, 36], фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме [16, 34, 37, 39], фетоскопической трахеальной окклюзии у плодов с ВДГ для предотвраще-

ния легочной гипоплазии [9, 15, 18, 36, 44]; фетоскопического торакоамниального шунтирования при гидротораксе плода [28, 30, 43], фетоскопической лазерной абляции сосудов опухоли при крестцово-копчиковой тератоме плода [1, 33, 45].

3. Фетальные терапевтические процедуры (назначение лекарственной терапии матери с целью воздействия на плод). Экспериментально подтверждена возможность доставки в организм плода препаратов генной терапии и стволовых клеток [37, 39].

4. Интранатальная терапия (EXIT, Ex Utero Intrapartum Treatment) используется для интранатального восстановления проходимости дыхательных путей, обструкция которых вызвана врожденным пороком развития, опухолевой компрессией; для удаления трахеального окклюдера у плодов с ВДГ; проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и разделения сиамских близнецов [25, 34, 42].

5. Внутриматочная внутрисосудистая гемотрансфузия для лечения гемолитической болезни плода на сроке 18–35 недель гестации.

ПРОБЛЕМЫ ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Боль плода. Несмотря на уникальность и перспективность фетальной хирургии, последняя представляет собой особую проблему, в первую очередь для анестезиологов, так как на всех этапах внутриутробного вмешательства необходимо учитывать физиологию и плода, и матери [8]. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям по оценке осознания боли плодом.

Боль — острая стрессовая реакция, имеющая долгосрочные негативные последствия [35]. Несмотря на небольшое количество работ в этом направлении и отсутствие доказательной базы относительно четкого гестационного возраста формирования чувства боли, известные факты об эмбриологии нервной системы свидетельствуют о том, что плод воспринимает боль уже с 20-й недели [12]. Кроме того, нельзя не принимать во внимание, что механизмы ингибирования боли у плода развиты недостаточно. Установлено, что, несмотря на седативное действие ряда нейроингибирующих веществ, таких как прогестерон, аллопрегненолон, прегненалон и простагландин D237, последние не могут обеспечить адекватную анестезию и защитить плод от внешних ноцицептивных раздражителей [11]. В то же время препараты, используемые для обезболивания

матери, проникают через плаценту лишь частично и не могут гарантировать достаточное обезболивание плода. Это необходимо принимать во внимание при проведении различных антенатальных инвазивных манипуляций, поскольку лечение боли у плода, новорожденного и ребенка является медицинским и этическим обязательством врача [17].

Риски для матери. Результаты большого количества исследований указывают на высокий риск преждевременных родов после вмешательства на плоде [15]. Некоторые работы подчеркивают иммунную составляющую в патогенезе данного осложнения. Так, повышенные уровни провоспалительных цитокинов и материнских активированных Т-клеток в пуповинной крови были обнаружены у плодов, перенесших хирургическое лечение миеломенингоцеле внутриутробно. Однако окончательного ответа на вопрос, влияет ли хирургическое вмешательство на плоде на развитие иммуноопосредованной плацентарной патологии как основной причины преждевременных родов, в настоящее время нет [24]. Так, недавно проведен сравнительный анализ результатов гистологического и иммуногистохимического исследования ткани плаценты матерей двух групп (с перенесенным хирургическим вмешательством на плоде и без вмешательства). Установлено, что в группе, где применялась фетальная хирургия, количество преждевременных родов по причине отхождения околоплодных вод регистрировалось в 45% случаев, тогда как в группе без хирургического вмешательства на плоде — в 15%. При этом значимых патоморфологических изменений плаценты, а также достоверных различий групп по уровням экспрессии CD4+, CD8+, CD56+, CD163+ и CD138+ /синдекан-1 Т-клетки в плацентарной ткани не выявлено [24]. Гипотеза о ведущей роли сосудистой мальперфузии плаценты в генезе преждевременных родов после фетальных вмешательств не нашла подтверждения в ходе исследования [23]. Установлено, что при внутриутробном вмешательстве в 75% случаев созревание ворсин плаценты соответствовало гестационному возрасту, а в ряде случаев регистрировалось его ускорение.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФЕТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И ТЕРАПИИ

Ключевыми для развития фетальной хирургии, на наш взгляд, должны являться следующие факторы:

- продолжение качественных экспериментальных исследований на моделях животных с целью совершенствования знаний о патогенезе и патоморфологии аномалий развития и возможностях их коррекции;
- проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых должны быть достоянием мировой медицинской общности;
- изучение долгосрочных результатов фетальных вмешательств как для ребенка, так и для матери, ее соматического и репродуктивного здоровья, а также здоровья ее будущих детей;
- формирование группы плодов, которым показано фетальное хирургическое вмешательство с учетом целесообразности, технической возможности и эффективности, а также степени риска для матери;
- совершенствование хирургических, в первую очередь малоинвазивных методов, инструментария, оборудования;
- сосредоточение высококвалифицированных специалистов диагностического, терапевтического и хирургического профиля в крупных центрах фетальной хирургии и терапии; централизация службы фетальной медицины;
- ведение регистров учета фетальных вмешательств и их осложнений;
- создание стандартов организации медицинской помощи плоду, регламентирующих показания, гестационный возраст, методы лечения, перечень учреждений, реализующих программу фетальной хирургии;
- соблюдение принципа добровольного информированного согласия семьи на любые вмешательства; предоставление родителям полной и достоверной информации относительно ключевых аспектов предполагаемого внутриутробного вмешательства;
- решение этических вопросов, открытое ведение диалога с общественностью на тему медицинских вмешательств в организм беременной женщины и плода.

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ФЕТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С этической точки зрения, прежде всего, важно понимать, кто в случае фетального вмешательства является пациентом — плод

или беременная женщина. Некоторые авторы, опираясь на принятые в обществе этические и правовые нормы, придерживаются позиции, что к плоду следует относиться как к части материнского организма на протяжении всего срока беременности вплоть до рождения, и в этом случае пациент будет только один. Этот подход также принят во многих юрисдикциях, таких как страны-члены Европейского Союза и США. В английском судопроизводстве известны судебные решения, постановившие, что плод не может быть субъектом, имеющим определенные права [10]. Правосубъектность плода является спорным и неопределенным вопросом и в российской юридической практике [5]. Помимо правовых аспектов высказываются опасения, что женщины в дальнейшем могут быть отстранены от обсуждения последствий фетальных вмешательств, поскольку плод может стать основным пациентом или более важным из двух [41]. Именно плод, точнее, будущий ребенок, получает прямую выгоду от хирургической процедуры, чего нельзя сказать о беременной женщине (за исключением, возможно, психологической). В настоящее время в российской юридической литературе чаще встречается точка зрения, что право на жизнь возникает, когда плод готов к продолжению жизни вне утробы матери, и, следовательно, уголовно-правовая охрана человеческой жизни должна начинаться с этого момента [4]. Согласно Конституции Российской Федерации право на жизнь возникает в момент рождения ребенка, то есть в «момент отделения плода от организма матери посредством родов» [3].

Когда новорожденного ребенка лечат от болезни, несмотря на полное отсутствие у него развитого чувства собственного достоинства, мы можем и должны говорить о его клинических интересах и влиянии лечения на его благополучие. Признание аналогичного подхода к плоду повлечет за собой необходимость правового регулирования спорных вопросов в этой области.

В настоящее время в России пока не предусмотрена уголовная ответственность для врача за гибель ребенка до момента его рождения, при этом к сфере акушерства и неонатологии относится почти треть жалоб на ненадлежащее оказание медицинских услуг, поступающих в правоохранительные органы. Следственным комитетом Российской Федерации уже внесено на рассмотрение предложение об уголовной ответственности врача за ятрогенные повреждения у плода [4].

При этом специалисты, входящие в состав пренатального консилиума, руководствуются в своей работе Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20.10.2020 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», в котором содержится лишь общая информация, касающаяся маршрутизации беременных с пороками развития плода, рекомендаций по ведению беременных с ВПР плода. В данном документе не приводится перечень ВПР плода, при которых целесообразно прерывание беременности по медицинским показаниям, не определены показания к фетальным вмешательствам [6]. В то же время основная ответственность за принятие решения о прерывании или пролонгировании беременности лежит на самой беременной женщине и членах консилиума.

В связи с этим необходимо развивать систему страхования профессиональной ответственности врача, его юридическую защиту, в том числе в рамках расширения полномочий профессиональных некоммерческих организаций (Национальной медицинской палаты, ассоциаций детских хирургов, неонатологов) [5].

Мнение Русской Православной церкви (РПЦ) относительно проведения диагностики и лечения плода изложено в документе «Основы социальной концепции Русской Православной церкви», раздел XII «Проблемы биоэтики» (2000 год). «Пренатальная диагностика может быть оправдана только в том случае, если предполагается лечение пациента (ребенка во чреве), а не его убийство. Правом на жизнь, любовь и заботу обладает каждый человек, независимо от наличия у него тех или иных заболеваний» [2].

Естественно, развитие области фетальной медицины, в первую очередь, служит принципам гуманизма, решает вопросы здравоохранения и демографии, однако не последним является вопрос финансирования. Поскольку данная сфера является наукоемкой и дорогостоящей, необходимы четкие критерии целесообразности применения методов фетальной терапии с учетом их эффективности и долгосрочных положительных последствий для жизни и здоровья матери и ребенка, а также последующих поколений.

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

1. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы. Доктор.Ру. 2017;13(142) — 14(143):31–36.
2. Ковалев В.В. Пренатальная диагностика состояния плода. Учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ; 2019.
3. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ, от 30.12.2008 № 6-ФКЗ и № 8-ФКЗ)
4. Миткинов О.Э., Горбачев В.И. Плод как пациент: правовые коллизии критических состояний в акушерстве и неонатологии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:26–29.
5. Морозов Д.А. Проблемы законодательного регулирования детской хирургии и хирургии плода в российской Федерации. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018;8(2):6–15. DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15.
6. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» (зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869).
7. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации. Российский вестник педиатрии и педиатрии. 2018;63(6):60–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67.
8. American College of Pediatricians — January 2021. Fetal Pain: What is the Scientific Evidence? Issues Law Med. 2021;36(1):113–122.
9. Basurto D., Russo F.M., Van der Veen L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
10. Begović D. Maternal-Fetal Surgery: Does Recognising Fetal Patienthood Pose a Threat to Pregnant Women's Autonomy? Health Care Anal. 2021;29:301–318. DOI: 10.1007/s10728-021-00440-2.
11. Bellieni C.V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. Pediatr Res. 2021;89(7):1612–1618. DOI: 10.1038/s41390-020-01170-2.
12. Bellieni C.V., Vannuccini S., Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(9):1241–1245. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311860.
13. Clewell W.H., Johnson M.L., Meier P.R. et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. N Engl J Med. 1982;306:1320–5.
14. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. Fetal Diagn Ther. 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
15. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A., Gratacos E. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. N Engl J Med. 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
16. Deprest J.A., Flake A.W., Gratacos E. et al. The making of fetal surgery. Prenat Diagn. 2010;30:653–67.
17. Derbyshire S.W., Bockmann J.C. Reconsidering fetal pain. J Med Ethics. 2020;46(1):3–6. DOI: 10.1136/me-ethics-2019-105701.
18. DiFiore J.W., Fauza D.O., Slavin R. et al. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. J Pediatr Surg. 1995;30:917–923.
19. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery — a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. Transl Pediatr. 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.
20. Harrison M.R. The University of California at San Francisco Fetal Treatment Center: a personal perspective. Fetal Diagn Ther. 2004;19:513–524.
21. Harrison M.R., Adzick N.S., Bullard K.M. et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. J Pediatr Surg. 1997;32:1637–1642.
22. Harrison M.R., Filly R.A., Golbus M.S. et al. Fetal treatment 1982. N Engl J Med. 1982;307:1651–1652.

23. Jaiman S., Romero R., Bhatti G. et al. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. *J Perinat Med.* 2022;50(5):553–566. DOI: 10.1515/jpm-2021-0681.
24. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):377–382. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000087.
25. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic Management of Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT) and Fetal Surgery. 2023 May 29. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024.
26. Joyeux L., De Bie F., Danzer E. et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:730–739.
27. Kabagambe S.K., Lee C.J., Goodman L.F. et al. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. *Annu Rev Anim Biosci.* 2018;6:99–119. DOI: 10.1146/annurev-animal-030117-014637.
28. Kelly E.N., Seaward G., Ye X.Y. et al. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021;57:624–630.
29. Liley A.W. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease. *Br. Med. J.* 1963;2:1107–1109.
30. Mallmann M.R., Graham V., Rösing B. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2017;41:58–65.
31. Meuli M., Meuli-Simmen C., Yingling C.D. et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg.* 1996;31:397–402.
32. Moon-Grady A.J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The Evolution of Fetal Therapy Centers — A Joint Opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). *Fetal Diagn Ther.* 2017;42:241–248.
33. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9903):1496–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
34. Novoa R.H., Quintana W., Castillo-Urquiaga W. et al. EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery.* 2020;55:1188–1195. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.011.
35. Restrepo O.I., Prieto Soler M.P. Dolor fetal y sus consideraciones bioéticas [Fetal pain and its bioethical considerations]. *Cuad Bioet.* 2022;33(107):55–66. DOI: 10.30444/CB.113. (In Spanish).
36. Ruano R. Prenatal regenerative fetoscopic interventions for congenital anomalies. *BMJ.* 2020;370:m1624. DOI: 10.1136/bmj.m1624.
37. Russo F.M., De Bie F., Hodges R. et al. Sildenafil for antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: from bench to bedside. *Curr Pharm Des.* 2019;25:601–608.
38. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. *Obstet Gynaecol.* 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
39. Sagar R., Götherström C., David A.L. et al. Fetal stem cell transplantation and gene therapy. *Best Pract Res.* 2019;58:142–153.
40. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
41. Smajdor A. Ethical challenges in fetal surgery. *Journal of Medical Ethics.* 2011;37(2):88–91.
42. Spiers A., Legendre G., Biquard F., Descamps P., Corroenne R. Ex utero intrapartum technique (EXIT): Indications, procedure methods and maternal-fetal complications — A literature review, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2022;51(1):102252. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102252.
43. Suyama F., Ozawa K., Ogawa K. et al. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:1216–1220.
44. Vander Wall K.J., Skarsgard E.D., Filly R.A. et al. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg.* 1997;32:970–972.
45. Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J. et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:611–619. DOI: 10.1002/uog.13315.

REFERENCES

1. Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V. Fetal Surgery: Achievements and Challenges. *Doctor.Ru.* 2017;13(142)—14(143):31–36. (In Russian).
2. Kovalev V.V. Prenatal diagnosis of the fetus. *Uchebnoe posobie.* Ekaterinburg: UGMU; 2019. (In Russian).
3. Konstitutsiya Rossiyskoy Federatsii (prinята vse-narodnym golosovaniyem 12.12.1993) (s uchetoм popravok, vnesennykh Zakonomi RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 № 6-FKZ, ot 30.12.2008 № 7-FKZ, ot 05.02.2014 № 2-FKZ, ot 21.07.2014 № 11-FKZ, ot 30.12.2008 № 6-FKZ i № 8-FKZ). (In Russian).
4. Mitkinov O.E., Gorbachev V.I. Fetus as a patient: legal collisions of critical conditions in obstetrics and neo-

- natology. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;(4):26–29. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-26-29. (In Russian).
5. Morozov D.A. Problems of legislative regulation of pediatric surgery and fetal surgery in the Russian Federation. *Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018;8(2):6–15. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15. (In Russian).
 6. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.10.2020 N 1130n “Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu “akusherstvo i ginekologiya” (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 12.11.2020 N 60869). (In Russian).
 7. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Schegolev A.I. Analysis of statistical indicators of congenital anomalies as causes of early neonatal death in the Russian Federation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(6):60–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-60-67. (In Russian).
 8. American College of Pediatricians — January 2021. Fetal Pain: What is the Scientific Evidence? *Issues Law Med*. 2021;36(1):113–122.
 9. Basurto D., Russo F.M., Van der Veecken L. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;58:93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010.
 10. Begović D. Maternal-Fetal Surgery: Does Recognising Fetal Patienthood Pose a Threat to Pregnant Women’s Autonomy? *HealthCareAnal*. 2021;29:301–318. DOI: 10.1007/s10728-021-00440-2.
 11. Bellieni C.V. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1612–1618. DOI: 10.1038/s41390-020-01170-2.
 12. Bellieni C.V., Vannuccini S., Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1241–1245. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311860.
 13. Clewell W.H., Johnson M.L., Meier P.R. et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N Engl J Med*. 1982;306:1320–1325.
 14. Cruz-Martínez R., Chavelas-Ochoa F., Martínez-Rodríguez M. et al. Open Fetal Microneurosurgery for Intrauterine Spina Bifida Repair. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(3):163–173. DOI: 10.1159/000513311.
 15. Deprest J.A., Nicolaides K.H., Benachi A., Gratacos E. et al. TOTAL Trial for Severe Hypoplasia Investigators. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med*. 2021;385(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa2027030.
 16. Deprest J.A., Flake A.W., Gratacos E. et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. 2010;30:653–667.
 17. Derbyshire S.W., Bockmann J.C. Reconsidering fetal pain. *J Med Ethics*. 2020;46(1):3–6. DOI: 10.1136/me-ethics-2019-105701.
 18. DiFiore J.W., Fauza D.O., Slavin R. et al. Experimental fetal tracheal ligation and congenital diaphragmatic hernia: a pulmonary vascular morphometric analysis. *J Pediatr Surg*. 1995;30:917–923.
 19. Evans L.L., Harrison M.R. Modern fetal surgery — a historical review of the happenings that shaped modern fetal surgery and its practices. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1401–1417. DOI: 10.21037/tp-20-114.
 20. Harrison M.R. The University of California at San Francisco Fetal Treatment Center: a personal perspective. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19:513–524.
 21. Harrison M.R., Adzick N.S., Bullard K.M. et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1637–1642.
 22. Harrison M.R., Filly R.A., Golbus M.S. et al. Fetal treatment 1982. *N Engl J Med*. 1982;307:1651–1652.
 23. Jaiman S., Romero R., Bhatti G. et al. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. *J Perinat Med*. 2022;50(5):553–566. DOI: 10.1515/jpm-2021-0681.
 24. Jeanty C., Derderian S.C., Mackenzie T.C. Maternal-fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):377–382. DOI: 10.1097/MOP.000000000000087.
 25. Joshi H., Packiasabapathy S. Anesthetic Management of Ex Utero Intrapartum Treatment (EXIT) and Fetal Surgery. 2023 May 29. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024.
 26. Joyeux L., De Bie F., Danzer E. et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55:730–739.
 27. Kabagambe S.K., Lee C.J., Goodman L.F. et al. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. *Annu Rev Anim Biosci*. 2018;6:99–119. DOI: 10.1146/annurev-animal-030117-014637.
 28. Kelly E.N., Seaward G., Ye X.Y. et al. Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2021;57:624–630.
 29. Liley A.W. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease. *Br. Med. J*. 1963;2:1107–1109.
 30. Mallmann M.R., Graham V., Rösing B. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: Predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn. Ther*. 2017;41:58–65.
 31. Meuli M., Meuli-Simmen C., Yingling C.D. et al. In utero repair of experimental myelomeningocele saves neurological function at birth. *J Pediatr Surg*. 1996;31:397–402.
 32. Moon-Grady A.J., Baschat A., Cass D. et al. Fetal Treatment 2017: The Evolution of Fetal Therapy Centers — A Joint Opinion from the International Fetal Medicine and Surgical Society (IFMSS) and the North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). *Fetal Diagn Ther*. 2017;42:241–248.

33. Morris R.K., Malin G.L., Quinlan-Jones E. et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) Collaborative Group. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9903):1496–1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60992-7.
34. Novoa R.H., Quintana W., Castillo-Urquiaga W. et al. EXIT (ex utero intrapartum treatment) surgery for the management of fetal airway obstruction: A systematic review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020;55:1188–1195. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.011.
35. Restrepo O.I., Prieto Soler M.P. Dolor fetal y sus consideraciones bioéticas [Fetal pain and its bioethical considerations]. *Cuad Bioet*. 2022;33(107):55–66. DOI: 10.30444/CB.113. (In Spanish).
36. Ruano R. Prenatal regenerative fetoscopic interventions for congenital anomalies. *BMJ*. 2020;370:m1624. DOI: 10.1136/bmj.m1624.
37. Russo F.M., De Bie F., Hodges R. et al. Sildenafil for antenatal treatment of congenital diaphragmatic hernia: from bench to bedside. *Curr Pharm Des*. 2019;25:601–608.
38. Sacco A., Ushakov F., Thompson D. et al. Fetal surgery for open spina bifida. *Obstet Gynaecol*. 2019;21(4):271–282. DOI: 10.1111/tog.12603.
39. Sagar R., Götherström C., David A.L. et al. Fetal stem cell transplantation and gene therapy. *Best Pract Res*. 2019;58:142–153.
40. Sharma D., Tsibizova V.I. Current perspective and scope of fetal therapy, part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(19):3783–3811. DOI: 10.1080/14767058.2020.1839880.
41. Smajdor A. Ethical challenges in fetal surgery. *Journal of Medical Ethics*. 2011;37(2):88–91.
42. Spiers A., Legendre G., Biquard F., Descamps P., Corroenne R. Ex utero intrapartum technique (EXIT): Indications, procedure methods and maternal-fetal complications — A literature review, *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022;51(1):102252. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102252.
43. Suyama F., Ozawa K., Ogawa K. et al. Fetal lung size after thoracoamniotic shunting reflects survival in primary fetal hydrothorax with hydrops. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2018;44:1216–1220.
44. Vander Wall K.J., Skarsgard E.D., Filly R.A. et al. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg*. 1997;32:970–972.
45. Van Mieghem T., Al-Ibrahim A., Deprest J. et al. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:611–619. DOI: 10.1002/uog.13315.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.29.38.004

УДК 616.155.194+575.1+581.154+575.224+616-006+616-007.1

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНЕМИИ ФАНКОНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Александр Кимович Юркин^{1, 2}, Вадим Витальевич Тыренко¹,
Екатерина Александровна Юркина³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, литер А

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Александр Кимович Юркин — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ВМедА им. С.М. Кирова; доцент кафедры внутренних болезней им. проф. Б.И. Шулуто СПбМСИ. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-6688> SPIN: 6674-3521

Для цитирования: Юркин А.К., Тыренко В.В., Юркина Е.А. Клинический полиморфизм анемии Фанкони: современное состояние проблемы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 44–53.

DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.38.004>

Поступила: 11.07.2024

Одобрена: 09.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Анемия Фанкони — это редкое генетическое заболевание, которое наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и имеет как гематологические, так и негематологические проявления. Возможность манифестации не только у детей, но и у взрослых, особая тяжесть течения, своеобразие клинической картины многие годы привлекают внимание ученых по всему миру. Внедрение высокоспецифичных методов молекулярно-генетической диагностики значительно расширило представление об этом заболевании, однако, как показал анализ научной литературы, до сих пор оно остается труднораспознаваемым. В научном обзоре приведены факты по истории изучения анемии Фанкони и врожденных пороков, вошедших впоследствии в ассоциацию VACTERL-H. Подробно освещены вопросы вариативности мутаций и частоты их распространения, особенностей клинической картины в разном возрасте, проанализированы наиболее типичные для анемии Фанкони фенотипы VACTERL-H и PHENOS. Изложены основные принципы терапии этой редкой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия Фанкони, VACTERL-H, PHENOS, мутации, солидные опухоли, аномалии развития

CLINICAL POLYMORPHISM OF FANCONI ANEMIA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Aleksandr K. Yurkin^{1, 2}, Vadim V. Tyrenko¹, Ekaterina A. Yurkina³

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

² Saint Petersburg Medico-Social Institute. 72 letter A Kondratyevsky pr., Saint Petersburg 195271 Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information: Aleksandr K. Yurkin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Faculty therapy named after S.P. Botkin MMA named after S.M. Kirov, associate professor at the Department of Internal Diseases named after prof. B.I. Shulutko SPbMSI. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-6688> SPIN: 6674-3521

For citation: Yurkin AK, Tyrenko VV, Yurkina EA. Clinical polymorphism of Fanconi anemia: the current state of the problem. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):44–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.38.004>

Received: 11.07.2024

Revised: 09.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Fanconi anemia — this is a rare genetic disease that is inherited mainly by autosomal recessive type and has both hematological and non-hematological manifestations. The possibility of manifestation not only in children, but also in adults, the special severity of the course, the originality of the clinical picture, has attracted the attention of scientists around the world for many years. The introduction of highly specific methods of molecular genetic diagnosis has significantly expanded the understanding of this disease, however, as shown by the analysis of scientific literature, it still remains difficult to identify. The scientific review provides facts on the history of the study of Fanconi anemia and congenital malformations, which later became part of the VACTERL-H association. The issues of mutation variability and frequency of their spread, the features of the clinical picture at different ages are highlighted in detail, the most typical phenotypes of VACTERL-H and PHENOS for Fanconi anemia are analyzed. The basic principles of therapy for this rare pathology are outlined.

KEYWORDS: Fanconi anemia, VACTERL-H, PHENOS, mutations, solid tumors, congenital abnormalities

ВВЕДЕНИЕ

Анемия Фанкони (АФ) является редким, преимущественно аутосомно-рецессивным заболеванием, для которого характерны различные врожденные пороки развития, прогрессирующая костно-мозговая недостаточность и высокий риск развития злокачественных новообразований [9, 45]. По данным различных источников, заболеваемость АФ составляет от 1 до 5 случаев на 1 000 000 населения [1, 17, 20, 58], хотя известно, что частота носительства мутаций значительно выше в определенных популяциях, таких как еврей-ашкенази, жители Южно-Африканской Республики, испанские цыгане и японцы. В основе распространения этнически закрепленных мутаций лежит «эффект основателя» — утрата генетического разнообразия вследствие формирования популяции малым числом предков [45, 50, 57]. Впервые АФ была описана швейцарским педиатром G. Fanconi в 1927 году у трех братьев, имеющих низкий рост, аномалии развития и панцитопению [24, 54]. С тех пор было зарегистрировано более 2000 случаев АФ. При этом у мальчиков она встречается в 1,2 раза чаще, чем у девочек [20, 54]. С 1960–1970-х годов прошлого века началось интенсивное изучение патогенетических механизмов этой патологии. Так, было установлено, что лимфоциты пациентов в культуре клеток демонстрируют повышенную спонтанную ломкость хромосом, а в дальнейшем было определено, что высокоспецифичным для диагностики АФ является тест с дизпоксиданом и его вариант с митомицином С [40, 57]. В большинстве случаев диагноз АФ устанавливают после того, как у пациентов развивается апла-

зия костного мозга или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Для заболевания характерны множественные аномалии развития, однако их отсутствие не исключает диагноз. В целом АФ все еще остается труднораспознаваемым заболеванием, особенно в доапластической фазе [5, 54]. Цель публикации состоит в систематизации научной информации о генетических основах и возможных клинических фенотипах АФ, знание которых позволит клиницистам своевременно заподозрить эту редкую патологию и провести пациенту высокоспецифичные генетические тесты.

РАЗНООБРАЗИЕ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ АНЕМИИ ФАНКОНИ

В настоящее время известно по крайней мере о 22 генах, ответственных за развитие АФ, поскольку они продуцируют определенные белки, которые участвуют тем или иным образом в процессе репарации ДНК: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7* и *FANCW/RFWD3*. Все они картированы на соматических хромосомах, за исключением гена *FANCB* — на X-хромосоме [2, 24, 38].

АФ на клеточном уровне характеризуется повышенной чувствительностью к мутагенам, сшивающим ДНК, так как межцепочечные поперечные сшивки ингибируют репликацию ДНК и транскрипцию, и высокой частотой хромосомных aberrаций [1]. Одной из главных причин гиперчувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям является нарушение процесса репарации

и, как следствие, формирование нестабильности генома, что в дальнейшем может служить объяснением склонности к развитию неопластических процессов у этой категории пациентов [59]. В ответ на генотоксический стресс запускается каскад АФ (Fanconi anemia pathway), который связан с такими механизмами репарации ДНК, как эксцизионная репарация нуклеотидов, гомологичная рекомбинация, транслезионный синтез ДНК с участием специализированных ДНК-полимераз. При этом АФ-белки взаимодействуют с различными белками репарации ДНК. На всех этапах репарации ДНК участвуют протеины, функция которых нарушается при АФ. Следует отметить, что при данной патологии нарушается возможность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК — поперечные межхроматидные сшивки, нарушающие работу репликационной вилки [1, 33, 34]. Нужно отметить, что АФ ассоциирована с более короткими теломерами в клетках крови, что может играть определенную роль в генетической нестабильности, однако их участие в патогенезе требует дальнейшего изучения [14, 25].

Самыми распространенными являются мутации в гене *FANCA*, они встречаются примерно в 60–65% случаев [51]. Стоит отметить, что описано большое количество мутаций относительно небольшого числа больных. В основном это точковые мутации, микроделеции, а также крупные делеции, которые составляют почти четверть мутаций *FANCA* [16, 34, 63]. При этом мутация в 38-м экзоне *c.3788_3790delTCT* является наиболее частой мутацией АФ во всем мире (20,7% всех аллелей с мутацией). Она характерна для 80% больных АФ с Канарских островов, также высокая вероятность ее встречаемости отмечена в Бразилии. Однако, несмотря на большое разнообразие мутаций в гене *FANCA*, клинические проявления одинаковы [16].

Мутации в гене *FANCC* выявляются в 10–14% случаев АФ, при этом основное их количество (90% случаев) приходится на две мутации: *c.711+4A>T* и *delG322*. Самой частой мутацией в гене *FANCC* у евреев-ашкенази является *c.711+4A>T*. Частота носительства данной мутации может варьировать от 1:89 до 1:100 в этой популяции [35, 51, 57, 61, 65]. Фенотипические проявления, ассоциированные с мутацией *c.711+4A>T*, включают в себя множественные врожденные пороки развития и ранний дебют гематологических нарушений. При этом внешне эти пациенты имеют

черты лица, напоминающие «лицо эльфа», и микрофтальмию [35]. Однако клиническая картина пациентов АФ, имеющих мутацию *delG322*, характеризуется менее выраженными изменениями, поскольку эта категория лиц редко имеет скелетные аномалии, и формирование апластической анемии происходит в более позднем возрасте [22, 65].

В гене *FANCG* мутации верифицируют в 10–12% случаев АФ [22, 57]. У этой когорты пациентов аплазия кроветворения носит неизбежно прогрессирующий характер, также характерным является более частое и быстрое развитие миелодиспластического синдрома (МДС) и ОМЛ [22]. Мутации в других генах встречаются гораздо реже [51].

Примечательно, что иногда определяют патогенные варианты в генах, ассоциированных с повышенным риском развития рака молочной железы, в виде биаллельных мутаций — *FANCS/BRCA1*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2*, *FANCJ/BRIP1* [28, 52]. Следует отметить, что в отношении гена *FANCJ/BRIP1* в литературе представлены противоречивые сведения, поскольку одни исследователи считают его геном предрасположенности к раку молочной железы, в то время как по данным других авторов убедительных доказательств получено не было [19, 44, 62]. Наиболее важной функцией этих генов является их участие в процессе гомологичной рекомбинации [28, 39]. У пациентов с биаллельными мутациями в генах *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2* заболевание характеризуется более тяжелым течением, в первую очередь, в связи с высоким риском формирования злокачественных новообразований у детей до 7 лет (опухоль Вильмса, медуллобластома, ОМЛ, описаны случаи диагностирования гепатобластомы, нейробластомы), а также грубыми врожденными пороками развития [24, 28, 64]. Более 90% пациентов умирают вследствие опухолевых процессов до 10 лет [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНЕМИИ ФАНКОНИ

Генетическая гетерогенность заболевания приводит к широкому спектру клинических проявлений, что в значительной мере определяет трудности диагностики АФ. В типичных случаях средний возраст на момент постановки диагноза составляет 7 лет, что совпадает с периодом возникновения аплазии кроветворения, которая возникает примерно у 90% больных в течение первого десятилетия жизни [4, 7, 38]. Наряду с гематологическими

изменениями в виде костно-мозговой недостаточности, проявляющейся цитопенией различной степени тяжести, у пациентов регистрируют диспластические стигмы и множественные врожденные пороки развития, которые определяют почти в 80% случаев [4, 38]. Большинство больных АФ имеют одну, а чаще несколько характерных аномалий развития, что может привести к ее диагностике еще в младенчестве. К основным клиническим проявлениям АФ большинство авторов относят микроцефалию, аномалии большого пальца и лучевой кости, низкий рост, диспигментацию кожи, микрофтальмию [4, 51, 54, 56, 64]. Часть из пороков развития, обнаруживаемых при АФ, включены в ассоциацию VACTERL-H.

Впервые термин VATER использовали ученые L. Quan и D.W. Smith в начале 1970-х годов как акроним для буквенного обозначения неслучайного формирования определенных аномалий развития [5]:

V (Vertebral defects) — врожденные дефекты позвоночника;

A (Anal atresia) — атрезия заднего прохода;

T-E (Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia) — трахеоэзофагеальная фистула с атрезией пищевода;

R (Renal anomaly and Radial dysplasia) — аномалии почек и дисплазия лучевой кости.

В течение следующих нескольких лет исследователи в ассоциацию VATER включили пороки сердца ("C" — cardiac malformations), дополнительные аномалии конечностей ("L" — limb anomalies), а также сосудистые аномалии — единственную пупочную артерию, расширив аббревиатуру до VACTERL. В настоящее время не существует общепринятой точки зрения в отношении диагностических критериев. Следует отметить, что одни клиницисты считают необходимым присутствие у новорожденного по крайней мере трех составляющих компонентов VACTERL, в то время как другие придают большое значение наличию определенных пороков — трахеоэзофагеальной фистулы и/или аноректальным аномалиям. Предполагаемая частота встречаемости данной ассоциации мальформаций варьирует от 1:10 000 до 1:40 000 живорожденных младенцев. Этиология данной ассоциации многофакторная, существуют предположения, что повреждения могут возникать на генно-молекулярном уровне [43, 55]. В научной литературе, посвященной проблеме ассоциации VACTERL, редко обсуждается вопрос возможной взаимосвязи

данной комбинации пороков с АФ. В крупном европейском исследовании с участием 245 лиц с АФ в 5% случаев (13 человек) был обнаружен фенотип VACTERL. При этом все 13 пациентов имели аномалии конечностей, 9 — атрезию ануса, 7 — врожденные пороки почек, 6 — врожденные пороки сердца, 4 — аномалии пищевода, 2 — аномалии позвоночника. Нужно отметить, что практически у всех больных с фенотипом VACTERL (12 человек) был верифицирован по крайней мере один из специфических признаков АФ, таких как пятна на коже цвета «кофе с молоком», задержка роста, микроцефалия или микрофтальмия [22, 23]. В ряде других работ были также описаны случаи верификации VATER/VACTERL у больных АФ [9, 21, 23, 29, 32, 46]. Есть сообщения о том, что у пациентов с АФ и фенотипом VACTERL наиболее часто встречались комплементационные группы -D1, -E, -F и реже -A, -C, -G. Следует отметить, что в этом направлении нужны дальнейшие исследования с участием большего количества больных [23].

Пациенты, имеющие комбинацию врожденных пороков, включенных в VACTERL, и сопутствующую гидроцефалию, формируют фенотип VACTERL-H. Он может возникать спорадически или наследоваться по аутосомно-рецессивному либо X-сцепленному типу [30]. В научной литературе есть сообщения, что у пациентов с ассоциацией VACTERL-H выявляют мутации в гене *FANCB* [42]. Нужно отметить, что частота АФ у лиц с ассоциацией VACTERL-H неизвестна [5]. У пациентов с данной патологией часто выявляют двусторонние симметричные пороки лучевой кости в виде аплазии, аномалии гениталий, поджелудочной железы, ушных раковин, расщепление нёба. Наиболее частой причиной гидроцефалии, вероятно, является стеноз силвиева водопровода, в качестве альтернативных вариантов может выступать мальформация Киари [30]. В крупном ретроспективном исследовании было отмечено, что больные АФ с фенотипом VATER наиболее часто имели врожденные пороки почек, лучевых костей/больших пальцев, структурные аномалии сердца. Это позволило авторам прийти к выводу о том, что пациенты с ассоциацией VATER/VACTERL-H, имеющие аномалии почек и/или лучевых костей, должны пройти целенаправленное обследование на АФ. Наличие у больных подобных органических пороков врожденного генеза для клиницистов должно стать сигналом, побуждающим

к проведению специфических тестов на АФ — Fanconi anemia VATER signal [8].

В исследовании B.P. Alter, N. Giri была установлена высокая частота встречаемости VACTERL-H у лиц с АФ в 33% случаев [5]. Интересно, что ранее в научной литературе встречались сообщения о более низкой частоте встречаемости данной комбинации пороков среди больных АФ — 5% случаев [8, 23]. Вероятно, это связано с тем, что данные о частоте основывались на результатах ретроспективного изучения медицинской информации, в то время как в исследовании, опубликованном B.P. Alter, N. Giri в 2016 году, авторы либо консультанты выполняли физикальное обследование пациентов, дополняя его необходимыми инструментальными методами диагностики. После анализа полученных сведений ученые предложили акроним PHENOS (P — skin Pigmentation abnormalities, H — small Head, E — small Eyes, N — structural central Nervous system abnormalities, not hydrocephalus, O — Otologic abnormalities, S — Short stature) для обозначения дизэмбриогенетических признаков и аномалий развития, характерных для АФ и не включенных в ассоциацию VACTERL-H: диспигментация кожи, микроцефалия, микрофтальмия, аномалии центральной нервной системы и органа слуха, низкорослость. Необходимо отметить, что аномалии конечностей были обнаружены в 100% случаев, врожденные пороки почек — в 70% случаев, сердца — в 55% случаев и в 90% — аномалии позвоночника. Было также определено, что пациенты с АФ и ассоциацией VACTERL-H чаще имеют признаки PHENOS [5]. В другом крупном недавно опубликованном исследовании, включавшем изучение 203 больных АФ, были продемонстрированы сходные результаты: верифицирована высокая частота встречаемости фенотипа VACTERL-H — 35% случаев в группе лиц, проходивших полное клинико-инструментальное обследование, также часто в этой когорте (56%) определяли признаки PHENOS (чаще выявляли диспигментацию кожи, микрофтальмию, аномалии центральной нервной системы), а сочетание фенотипов VACTERL-H и PHENOS идентифицировали в 31,6% случаев. Авторы отметили, что почти все пациенты (96,9% случаев) имели по крайней мере одну аномалию развития [10].

Таким образом, хотя на сегодняшний день нет точных сведений о частоте встречаемости АФ при ассоциации VACTERL-H, необходимы тщательная поэтапная диагностика таких

больных для возможного выявления определенного клинического профиля (PHENOS), детальное изучение анамнеза, в том числе семейного, которые могут быть опорными признаками в распознавании этого редкого заболевания на раннем этапе.

Поскольку АФ является мультисистемным заболеванием, у этой когорты пациентов возможны различные эндокринные нарушения. В ретроспективном исследовании N. Giri и соавт. проанализированы медицинские сведения 45 больных АФ с медианой возраста 16 лет (диапазон 2–49 лет), и установлено, что в 73% случаев были зарегистрированы эндокринопатии, такие как низкий рост и/или дефицит гормона роста (51%), гипотиреоз (37%), нарушение углеводного обмена (39%), ожирение (27%), дислипидемия (55%), метаболический синдром (21%), дисфункция половых желез (65%), а также остеопения или остеопороз у лиц старше 18 лет (92%) [27]. В литературе описаны больные АФ с врожденным синдромом пересеченного стебля гипофиза (Pituitary stalk interruption syndrome, PSIS), который может быть ассоциирован с недостаточностью соматотропного гормона, вторичным (центральным) гипотиреозом, гипогонадотропным гонадизмом [47].

Важно отметить, что, согласно данным Международного регистра анемии Фанкони (International Fanconi Anemia Registry, IFAR), примерно у трети пациентов, включенных в исследование, отсутствовали функционально значимые врожденные пороки развития, но большинство имели диспластические стигмы [26]. Эти результаты впоследствии нашли свое подтверждение и в других научных работах [4, 11]. Вариабельность клинической картины АФ позволяет выделять не только типичные, но и атипичные ее формы. Интересными представляются результаты, полученные С. Esmer и соавт. в процессе скринингового обследования 83 детей на АФ, имеющих одну патологию из перечисленных: апластическую анемию без характерного клинического фенотипа АФ, ассоциацию VACTERL или один врожденный порок развития (аномалии лучевых костей, атрезию ануса либо трахеопищеводный свищ) — без гематологических изменений, МДС. АФ была зарегистрирована у 1 больного с фенотипом VACTERL, при этом через год у него была выявлена тромбоцитопения в клиническом анализе крови; у 3 пациентов — с апластической анемией (при последующем целенаправленном обследовании у всех были диагностированы аномалии раз-

вития); у 2 обследуемых — с аномалиями лучевых костей. Исследователи пришли к выводу, что в случае обнаружения этих патологий следует выполнять тест на нестабильность хромосом с диэпоксидбутаном для исключения/подтверждения АФ [21].

Следует помнить, что диагностирование этого заболевания возможно не только у детей, но и у взрослых, в том числе в старших возрастных группах. Однако точной информации о распространенности АФ среди взрослого населения нет, поскольку данные представлены в научных публикациях в виде серии случаев либо клинических наблюдений. Согласно исследованию К. Нуск и соавт., возраст 18 пациентов из 291 (6,2%) был старше 20 лет на момент установления диагноза [31]. В литературе существуют описания нескольких случаев диагностирования АФ на пятом десятке лет [3, 37]. Нужно отметить, что при верификации АФ во взрослом возрасте, как правило, наблюдают атипичное течение болезни: фенотипические проявления менее выраженные, как и гематологические изменения. В большинстве случаев у таких больных нет грубых врожденных дефектов развития, однако при тщательном осмотре можно выявить диспластические стигмы (диспигментацию кожи, низкорослость, микрофтальмию и др.). М. Денну и соавт. сообщили о клинической манифестации АФ у 21-летней женщины с двусторонней окклюзионной васкулопатией сетчатки. При объективном осмотре были выявлены низкорослость и гиперпигментация кожи, а среди лабораторных показателей обращали на себя внимание анемия и тромбоцитопения [17]. Заподозрить АФ помогает также скупное изучение анамнеза, поскольку часто у пациентов или их близких родственников может быть выявлена цитопения неясного генеза, в семьях больных АФ — ОМЛ или МДС, злокачественные новообразования [38, 48]. Известно, что у больных АФ отмечена высокая предрасположенность к развитию злокачественных новообразований, наиболее частыми из которых являются плоскоклеточный рак головы, шеи, рак пищевода, половых органов у женщин, также ОМЛ и МДС [36]. При АФ плоскоклеточный рак развивается достаточно рано: средний возраст составляет 33 года. Этот показатель превышает аналогичный среди населения на 30–40 лет [60]. По данным некоторых исследований, к 40–50 годам кумулятивная частота солидных опухолей и ОМЛ/МДС у больных АФ может составлять 20–75% и 10–40% со-

ответственно [4, 6, 20, 45, 49]. Описаны случаи установления диагноза у взрослых после идентификации у них таких солидных опухолей, как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода, аногенитальной области, что заставило врачей заподозрить АФ [4, 7, 38]. Так, К. Нуск и соавт. описали верификацию АФ у пациентки 49 лет с двусторонним раком молочных желез. После первого курса химиотерапии у нее развился МДС с последующим вторичным ОМЛ, в анамнезе с 23 лет была зафиксирована цитопения (лейкопения, затем тромбоцитопения), что побудило клиницистов провести дальнейший диагностический поиск с применением молекулярно-генетических методов исследований [31].

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ БОЛЬНЫХ АНЕМИЕЙ ФАНКОНИ

В настоящее время эффективным методом лечения гематологических нарушений при АФ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В связи с введением флударабина в режим кондиционирования результаты ТГСК значительно улучшились, особенно в детском возрасте: выживаемость на протяжении 5 лет достигает 90–94%. При этом оптимальным возрастом проведения операции считается менее 10 лет [13, 41]. Исследование, проведенное М. Ауас и соавт., продемонстрировало, что отсутствие ОМЛ/МДС и молодой возраст определяют более благоприятный прогноз при выполнении алло-ТГСК больным АФ [12]. Симптоматическое лечение включает в себя использование андрогенов, способствующих достижению временного гематологического ответа у большинства больных — почти в 80% случаев. Однако терапия этими препаратами сопряжена с рядом нежелательных явлений в виде вирилизации, гепатотоксичности и возможным развитием аденомы печени [15]. В последние годы активно разрабатываются болезнь-модифицирующие подходы, ведутся исследования в области генной терапии для когорты больных группы комплементации FA-A. Однако пока она все еще остается экспериментальным методом лечения [18, 53]. При выявлении фенотипа VACTERL/VACTERL-H пациенты нуждаются в дальнейшем направлении в квалифицированный медицинский центр для выполнения оптимальной хирургической коррекции врожденных дефектов развития.

Таким образом, лечение пациентов с АФ является сложным комплексным мероприятием с привлечением врачей самых разных профилей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы анемия Фанкони является предметом активного исследования, особенно в области репарации ДНК, вследствие чего накопилось много новых знаний о механизмах, лежащих в основе этого заболевания. Однако точные молекулярно-генетические процессы, объясняющие наблюдаемый у этой когорты пациентов определенный клинический профиль, до конца не известны, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Анемия Фанкони является редким заболеванием с полиморфными клиническими проявлениями, обусловленными генетической гетерогенностью. Как показал анализ научных публикаций, врожденные аномалии у пациентов с анемией Фанкони носят мультисистемный характер, преобладающее большинство больных имеет по крайней мере одну аномалию развития. Наиболее распространенные врожденные пороки развития являются частью фенотипов VACTERL-H и PHENOS, что диктует проведение их целенаправленного диагностического поиска в случае обнаружения аномалии развития в сочетании или без аплазии кроветворения. Если ранее анемия Фанкони считалась прерогативой педиатров, то в настоящее время известно, что заболевание может манифестировать во взрослом возрасте, в том числе даже в старшей возрастной группе. Помимо разнообразных гематологических дебютов, такие пациенты будут иметь диспластический статус, осложненный по онкологическим заболеваниям семейный анамнез, что также должно послужить поводом к исключению/подтверждению одного из вариантов врожденной костномозговой недостаточности — анемии Фанкони. Ее следует включать в дифференциальный диагноз у взрослых при ведении пациентов с апластической анемией, необъяснимой цитопенией, а также у пациентов с верификацией специфических видов солидных опухолей в молодом возрасте. Своевременная диагностика этой редкой патологии позволит выбрать оптимальный персонифицированный протокол терапии, отказаться от заведомо неэффективных методов лечения, осуществлять мониторинг и профилактику негематологических прояв-

лений болезни на ранних этапах, для чего необходимы мультидисциплинарный и персонифицированный подход.

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. Дикин Д.С., Мазин А.В. Анемия Фанкони: на перекрестке репарации ДНК (обзор). Биохимия. 2011;76(1):46–61.
Dikin D.S., Mazin A.V. Fanconi Anemia: at the Crossroads of DNA Repair (review). Biokhimiya. 2011;76(1):46–61. (In Russian).
2. Aksu T., Gümrük F., Bayhan T. et al. Central nervous system lesions in Fanconi anemia: experience from a research center for Fanconi anemia patients. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2020;67(12):e28722. DOI: 10.1002/pbc.28722.
3. Alter B., Giri N., Hogan W. et al. Diagnosis of Fanconi Anemia in an asymptomatic adult with mosaicism and a molecular explanation. *Blood.* 2009;114:4213–4213. DOI: 10.1182/blood.V114.22.4213.4213.
4. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* Published online 2007:29–39. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.29.
5. Alter B.P., Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am. J. Med.*

- Genet. A. 2016;170(6):1520–1524. DOI:10.1002/ajmg.a.37637.
6. Alter B.P., Giri N., Savage S.A. et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br. J. Haematol.* 2010;150(2):179–188. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08212.x.
 7. Alter B.P., Joenje H., Oostra A.B. et al. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005;131(7):635–639. DOI: 10.1001/archotol.131.7.635.
 8. Alter B.P., Rosenberg P.S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Mol. Syndromol.* 2013;4(1-2):87–93. DOI: 10.1159/000346035.
 9. Alter B.P., Rosenberg P.S., Brody L.C. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J. Med. Genet.* 2007;44(1):1–9. DOI:10.1136/jmg.2006.043257.
 10. Altintas B., Giri N., McReynolds L.J. et al. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica.* 2023;108(1):69–82. DOI: 10.3324/haematol.2021.279981.
 11. Auerbach A.D. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane Analysis. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2015;85:8.7.1-8.7.17. DOI: 10.1002/0471142905.hg0807s85.
 12. Ayas M., Saber W., Davies S.M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(13):1669–1676. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9719.
 13. Bierings M., Bonfim C., Peffault De Latour R. et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br. J. Haematol.* 2018;180(1):100–109. DOI: 10.1111/bjh.15006.
 14. Brosh R.M., Bellani M., Liu Y. et al. Fanconi Anemia: A DNA repair disorder characterized by accelerated decline of the hematopoietic stem cell compartment and other features of aging. *Ageing Res Rev.* 2017;33:67–75. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.005.
 15. Calado R.T., Clé D.V. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2017;2017(1):96–101. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.96.
 16. Castella M., Pujol R., Callén E. et al. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood.* 2011;117(14):3759–3769. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299917.
 17. Denny M., Haug S.J., Cunningham E.T. et al. Fanconi anemia presenting as bilateral diffuse retinal occlusive vasculopathy. *Retin. Cases Brief. Rep.* 2016;10(2):171–174. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000219.
 18. Dufour C., Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2022;2022(1):649–657. DOI: 10.1182/hematology.2022000393.
 19. Easton D.F., Pharoah P.D.P., Antoniou A.C. et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(23):2243–2257. DOI: 10.1056/NEJMSr1501341.
 20. Elgohary M.A., Lim K.S., Siriwardena D. et al. Increased crystalline lens thickness and phacomorphic glaucoma in patients with Fanconi anemia. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2006;32(10):1771–1774. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.04.036.
 21. Esmer C., Sánchez S., Ramos S. et al. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004;124A(1):35–39. DOI: 10.1002/ajmg.a.20327.
 22. Faivre L., Guardiola P., Lewis C. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. *European Fanconi Anemia Research Group. Blood.* 2000;96(13):4064–4070.
 23. Faivre L., Portnoi M.F., Pals G. et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am. J. Med. Genet. A.* 2005;137(1):55–58. DOI: 10.1002/ajmg.a.30853.
 24. Fiesco-Roa M.O., Giri N., McReynolds L.J. et al. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood. Rev.* 2019;37:100589. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100589.
 25. Gadalla S.M., Cawthon R., Giri N. et al. Telomere length in blood, buccal cells, and fibroblasts from patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Aging (Albany NY).* 2010;2(11):867–874. DOI: 10.18632/aging.100235.
 26. Giampietro P.F., Verlander P.C., Davis J.G. et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi Anemia Registry Study. *Am. J. Med. Genet.* 1997;68(1):58–61.
 27. Giri N., Batista D.L., Alter B.P. et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(7):2624–2631. DOI: 10.1210/jc.2007-0135.
 28. Hanenberg H., Andreassen P.R. PALB2 (partner and localizer of BRCA2). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2018;22(12):484–490. DOI: 10.4267/2042/69016.
 29. Herman T.E., Siegel M.J. Fanconi's anemia, type A presenting as VACTERL association with atresia right external auditory canal. *J. Perinatol.* 2010;30(1):73–76. DOI: 10.1038/jp.2009.105.
 30. Herman T.E., Siegel M.J. VACTERL-H syndrome. *J. Perinatol.* 2002;22(6):496–498. DOI: 10.1038/sj.jp.7210765.
 31. Huck K., Hanenberg H., Gudowius S. et al. Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age—a paradigm. *Br. J. Haematol.* 2006;133(2):188–197. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.05998.x.

32. Kanemoto N., Fukushima T., Imoto N. et al. Sporadic neonatal Fanconi's anemia with VACTERL association. *Pediatr. Int.* 2010;52(1):141–142. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02945.x.
33. Kee Y., D'Andrea A.D. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J. Clin. Invest.* 2012;122(11):3799–3806. DOI: 10.1172/JCI58321.
34. Kimble D.C., Lach F.P., Gregg S.Q. et al. A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. *Hum. Mutat.* 2018;39(2):237–254. DOI: 10.1002/humu.23366.
35. Kutler D.I., Auerbach A.D. Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. *Fam. Cancer.* 2004;3(3-4):241–248. DOI: 10.1007/s10689-004-9565-8.
36. Kutler D.I., Singh B., Satagopan J. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003;101(4):1249–1256. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2170.
37. Kwee M.L., van der Kleij J.M., van Essen A.J. et al. An atypical case of Fanconi anemia in elderly sibs. *Am. J. Med. Genet.* 1997;68(3):362–366.
38. Lach F.P., Singh S., Rickman K.A. et al. Esophageal cancer as initial presentation of Fanconi anemia in patients with a hypomorphic FANCA variant. *Cold. Spring. Harb. Mol. Case Stud.* 2020;6(6):a005595. DOI: 10.1101/mcs.a005595.
39. Levitus M., Waisfisz Q., Godthelp B.C. et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat. Genet.* 2005;37(9):934–935. DOI: 10.1038/ng1625.
40. Lichtman M., Spivak J., Boxer L. et al. Commentary on and reprint of Fanconi G, Familiäre infantile perniziösaartige Anämie (pernizöses Blutbild und Konstitution), in *Jahrbuch für Kinderheilkunde.* 1927;117:257–280. In: Elsevier; 2000:127–166. DOI: 10.1016/B978-012448510-5/50106-0. (In Deutsch).
41. MacMillan M.L., DeFor T.E., Young J.A.H. et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 2015;125(24):3798–3804. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626002.
42. Mikat B., Roll C., Schindler D. et al. X-linked recessive VACTERL-H due to a mutation in FANCB in a preterm boy. *Clin. Dysmorphol.* 2016;25(2):73–76. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000111.
43. Moreno O.M., Sánchez A.I., Herreño A. et al. Phenotypic Characteristics and Copy Number Variants in a Cohort of Colombian Patients with VACTERL Association. *Mol. Syndromol.* 2020;11(5-6):271–283. DOI: 10.1159/000510910.
44. Moyer C.L., Ivanovich J., Gillespie J.L. et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4):857–867. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1991.
45. Peake J.D., Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Hum. Genet.* 2022;141(12):1811–1836. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.
46. Perel Y., Butenandt O., Carrere A. et al. Oesophageal atresia, VACTERL association: Fanconi's anaemia related spectrum of anomalies. *Arch. Dis. Child.* 1998;78(4):375–376. DOI: 10.1136/adc.78.4.375.
47. Petryk A., Kanakatti Shankar R., Giri N. et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(3):803–811. DOI: 10.1210/jc.2014-4357.
48. Pinto F.O., Leblanc T., Chamousset D. et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica.* 2009;94(4):487–495. DOI: 10.3324/haematol.13592.
49. Rosenberg P.S., Greene M.H., Alter B.P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 2003;101(3):822–826. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1498.
50. Rosenberg P.S., Tamary H., Alter B.P. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J. Med. Genet. A.* 2011;155A(8):1877–1883. DOI: 10.1002/ajmg.a.34087.
51. Savage S.A., Walsh M. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, and cancer surveillance in Fanconi Anemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018;32(4):657–668. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.04.002.
52. Seal S., Thompson D., Renwick A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet.* 2006;38(11):1239–1241. DOI: 10.1038/ng1902.
53. Sevilla J., Navarro S., Rio P. et al. Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021;22:66–75. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.06.001.
54. Shimamura A., Alter B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood. Rev.* 2010;24(3):101–122. DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.002.
55. Solomon B.D., Bear K.A., Kimonis V. et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012;158A(12):3087–3100. DOI: 10.1002/ajmg.a.35638.
56. Stivaros S.M., Alston R., Wright N.B. et al. Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging. *Br. J. Radiol.* 2015;88(1056):20150088. DOI: 10.1259/bjr.20150088.
57. Tischkowitz M., Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia — clinical and molecular aspects. *Br. J. Haem.*

- matol. 2004;126(2):176–191. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05023.x.
58. Triemstra J., Pham A., Rhodes L. et al. A Review of Fanconi Anemia for the Practicing Pediatrician. *Pediatr. Ann.* 2015;44(10):444–445, 448, 450passim. DOI: 10.3928/00904481-20151012-11.
59. Vanuytsel K., Cai Q., Nair N. et al. FANCA knockout in human embryonic stem cells causes a severe growth disadvantage. *Stem. Cell Res.* 2014;13(2):240–250. DOI: 10.1016/j.scr.2014.07.005.
60. Velleuer E., Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol. Cell. Pediatr.* 2014;1(1):9. DOI: 10.1186/s40348-014-0009-8.
61. Verlander P.C., Lin J.D., Udono M.U. et al. Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. *Am. J. Hum. Genet.* 1994;54(4):595–601.
62. Weber-Lassalle N., Hauke J., Ramser J. et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast. Cancer Res.* 2018;20(1):7. DOI: 10.1186/s13058-018-0935-9.
63. Wijker M., Morgan N.V., Herterich S. et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999;7(1):52–59. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200248.
64. Woodward E.R., Meyer S. Fanconi Anaemia, Childhood cancer and the BRCA genes. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1520. DOI: 10.3390/genes12101520.
65. Yamashita T., Wu N., Kupfer G. et al. Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood*. 1996;87(10):4424–4432.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.28.26.005
УДК 616-071.3+612.394+616-056.5-053.2

СКРИНИНГ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОГО РЕБЕНКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Анна Никитична Завьялова, Иван Александрович Лисица,
Полина Андреевна Панкратова, Ирина Сергеевна Новикова

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: Завьялова А.Н., Лисица И.А., Панкратова П.А., Новикова И.С. Скрининг нутритивного статуса госпитализированного ребенка: обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 54–70. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.26.005>

Поступила: 06.06.2024

Одобрена: 29.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Оценка нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического профиля при поступлении и в динамике играет ключевую роль в обеспечении безопасного лечения. Ранняя диагностика нутритивного дефицита позволяет своевременно внести изменения в содержание диеты, что позволяет предотвратить развитие осложнений и в ряде случаев сократить срок госпитализации. Недостаточность питания зависит не только от наличия исходной белково-энергетической недостаточности, но и региона проживания, профиля патологии, времени пребывания в стационаре. Для оценки риска развития нутритивного дефицита у детей разработаны скрининговые шкалы, каждая из которых имеет достоинства и недостатки. В отличие от клинических рекомендаций для взрослых, в педиатрической практике ни одна шкала не утверждена в качестве скринингового инструмента. Необходим поиск надежной шкалы оценки нутритивного риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивный статус, скрининг, шкалы риска нутритивной недостаточности, дети

SCREENING THE NUTRITIVE STATUS OF THE HOSPITALIZED CHILD: A REVIEW OF THE LITERATURE

© Anna N. Zavyalova, Ivan A. Lisitsa, Polina A. Pankratova, Irina S. Novikova

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: Zavyalova AN, Lisitsa IA, Pankratova PA, Novikova IS. Screening the nutritive status of the hospitalized child: a review of the literature. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):54–70. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.26.005>

Received: 06.06.2024

Revised: 29.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Assessment of the nutritional status of a hospitalized pediatric patient on admission and in dynamics plays a key role in ensuring safe treatment. Early diagnosis of nutritional deficiency makes it possible to make timely changes in the content of the diet, which can prevent the development of complications and, in some cases, reduce the duration of hospitalization. Nutritional deficiency depends not only on the presence of initial protein-energy deficiency, but also on the region of residence, the profile of pathology, and the time of hospitalization. To assess the risk of nutritional deficiency in children, screening scales have been developed, each of

which has advantages and disadvantages. In contrast to clinical recommendations for adults, no scale is approved as a screening tool in pediatric practice. A search for a reliable nutritional risk assessment scale is needed.

KEYWORDS: nutrition status, screening, nutritional deficiency risk scales, children

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время управление питанием госпитализированных пациентов является важнейшим компонентом лечебных мероприятий. Известны данные влияния нутритивной поддержки и ее дефицита на развитие осложнений, сокращение продолжительности пребывания в стационаре [38]. В частности это связано с увеличением нутритивного дефицита в детской популяции до 7,5–17% [27, 28], в связи с чем предложено проводить скрининг нарушения трофологического статуса госпитализированных пациентов в течение первых 24 часов после поступления [24, 38].

Отклонение статуса питания от средних значений по возрасту и росту ребенка влияет на течение острых заболеваний [19], может усугубляться при наличии хронической патологии [14, 23, 66]. Прогноз патологического процесса как у детей, так и у взрослых зависит от упитанности пациента [43]. Доказанным является факт увеличения длительности лечения [62], повторных госпитализаций [45] и неблагоприятных исходов у пациентов с крайними степенями как истощения [42, 53, 55], так и ожирения, особенно морбидного [61]. Отягчающим фактором является доказанное похудание пациентов педиатрического профиля во время госпитализации [28]. Для госпитализированных в стационары взрослых валидизированы скрининговые шкалы оценки риска нутритивного дефицита [43, 46, 58]. В педиатрической практике они не могут быть использованы ввиду заложенных в их структуру антропометрических показателей: индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча, а также клинико-лабораторных параметров, характерных для взрослого населения [3, 4, 17]. В педиатрической практике создание простых скрининговых шкал — аналогов версии для взрослых — затрудняют разные возрастные нормативы для имеющихся данных по ИМТ, окружности плеча, кожной складке над трицепсом, а также изменяющиеся в возрастном аспекте абсолютные значения лимфоцитов [17, 22, 41, 48, 67]. При этом авторы утверждают о необходимости использования простых инструментов оценки нутритивных

рисков для пациентов всех возрастных категорий [1, 7, 38, 67].

Целью нашего обзора было проанализировать и систематизировать данные литературы по определению преимуществ использования разработанных шкал оценки риска развития нутритивного дефицита в педиатрической практике. В анализ включены 84 полнотекстовые публикации, входящие в реферативные системы eLIBRARY, Cyberleninka, PubMed, Google Scholar, Cochrane library за период 2015–2024 гг. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов: «Nutritional assessment in children», «nutritional status», «risk assessment», «nutrition screening», «protein-energy deficiency», «risk factor».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБЗОРА

Оценка количественного и качественного питания, а также нутритивного статуса пациента является первым важным шагом в выявлении его дефицита. По данным систематического анализа проведенных скринингов питания, средняя распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) у детей составила 59,85% (диапазон от 14,6 до 96,9%) [17]. По результатам многоцентрового исследования частота алиментарного риска варьировала от 35,7 до 100% [5, 26], в Таиланде распространенность острой БЭН среди госпитализированных детей 6,22±4,72 года составила 12,9%, задержка роста — 20,5% [20]. По данным общенационального опроса о состоянии питания и распространенности недоедания у госпитализированных детей при поступлении и во время госпитализации в Южной Корее среди 872 детей (504 мальчика, 368 девочек) из 23 больниц выявили 17,2% недостаточной к росту массой, 20,2% с истощением и 19,6% с задержкой роста [40].

Развитие БЭН зависит не только от региона проживания [32, 38, 63], но и от профиля стационара [40] и уровня оказания медицинской помощи [47, 57, 59]. Чаще острая потеря массы тела и отказ от еды отмечали у хирургических, чем у соматических пациентов [40].

Известны инструменты оценки недостаточности питания у детей в соответствии

с полученными соматометрическими и анамнестическими данными (табл. 1, 2) [2, 11, 22]. Традиционно используется измерение роста или длины тела, массы тела, окружности плеча, кожно-жировой складки над трицепсом нерабочей руки, расчет ИМТ и окружности мышц плеча, а также их оценка в соответствии с нормативными показателями. Использование скрининговых шкал для оценки нутритивного статуса госпитализированных пациентов приводит к значительному увеличению диагностики недостаточности питания у детей с 15,4 до 28,8% [53].

Шкалы оценки риска развития нутритивного дефицита в педиатрии. Существует

большое количество скрининговых шкал для оценки нутритивного статуса (НС) и выявления пациентов высокого риска по развитию БЭН, часть этих шкал учитывает результаты изменения лабораторных маркеров [17]. Практически все шкалы связаны с исследованием антропометрических данных и анамнеза, что имеет значение в ретроспективном анализе и последующей коррекции протоколов оказания медицинской помощи по профилю патологии. Некоторые связаны с оценкой изменения питания в условиях госпитализации, что может служить методом контроля эффективности лечения. Проведенные исследования показали

Таблица 1

Показатели нутритивного статуса детей в зависимости от соматометрических показателей [2, 22]

Table 1

Indicators of nutritional status of children depending on anthropometry [2, 22]

Возраст, лет / Age, years	Z-score SD*	Длина / рост к возрасту / Length / height to age	Масса тела к длине / росту / Body weight to length/height	Индекс Кетле II (ИМТ) / Kettle II Index (BMI)	Клиническая оценка НС с учетом массо-ростовых показателей, МКБ-10 / Clinical assessment of nutritional status with regard to weight and height parameters, ICD-10
0–5	>3	Гигантизм / Gigantism	Избыток массы тела II степени (ожирение) / II degree overweight (obesity)		Ожирение / Obesity (E66)
5–19			Избыток массы тела / Overweight	Ожирение / Obesity	
0–5	+2 ... +3	Высокий рост / Tall stature	Избыток массы тела I степени / I degree overweight		Избыточное питание / Excessive power supply (E67)
5–19			Избыток массы тела / Overweight	Ожирение / Obesity	
0–5	+1 ... +2	Норма / Normal	Риск избыточной массы тела / Risk of overweight		Риск избыточного питания / Risk of overnutrition
5–19			Риск избыточной массы тела / Risk of overweight	Избыточное питание / Excessive power supply	
0–5	0±1		Норма / Normal		Норма / Normal
5–19					
0–5	–1 ... –2		Недостаточное питание легкой степени / Mild malnutrition		БЭН легкой степени / Mild PEM (E44.1)
5–19					
0–5	–2 ... –3	Низкий рост / Short stature	Недостаточное питание умеренной степени / Moderate malnutrition		БЭН умеренной степени / PEM of moderate degree (E44.0)
5–19					
0–5	<–3	Нанизм / Nanism	Недостаточное питание тяжелой степени / Severe malnutrition		БЭН тяжелой степени / Severe PEM (E43.0)
5–19					

* Оценка стандартного отклонения — SD (Standard Deviation) роста или длины тела, массы тела, ИМТ, окружности плеча, кожно-жировой складки нерабочей руки, окружности мышц плеча / SD estimates of height or body length, body weight, BMI, upper arm circumference, non-working arm skinfold, and upper arm muscle circumference.

Таблица 2

Классификация белково-энергетической недостаточности по степени тяжести [11]

Table 2

Classification of protein-energy malnutrition by severity [11]

Форма БЭН / Form of PEM	Показатель / Indicator	Норма / Normal	I степень (легкая) / I degree (mild)	II степень (среднетяжелая) / II degree (moderate)	III степень (тяжелая) / III degree (severe)
Острая / Acute	Соотношение массы к длине тела (%) / Ratio weight to length body length (%)	90–100	80–89	70–79	<70
	Соотношение массы к длине тела (z-score) / Weight-to-length ratio (z-score)	–2 < z-score < 2	–2 < z-score < –1	–3 < z-score < –2	z-score < –3
Хрони- ческая / Chronic	Показатель длины тела по возрасту (%) / Body length index by age (%)	95–100	90–94	85–90	<85
	Показатель длины тела по возрасту (z-score) / Body length by age (z-score)	–	–	–3 < z-score < –2	z-score < –3

Примечание: БЭН — белково-энергетическая недостаточность.
Note: PEM — protein-energy malnutrition.

достоинства и недостатки каждой из шкал на отдельных популяциях пациентов. Единой шкалы оценки риска развития нутритивного дефицита, используемой массово в педиатрической практике, в настоящее время нет.

Из более чем 20 разработанных в настоящее время скрининговых шкал риска развития нутритивного дефицита у детей используются: STAMP, STRONGkids, PYMS, PNRS, PNST [64]. Используются также скрининговые шкалы риска нутритивной недостаточности для общей популяции: NRS-2002 и MUST (Malnutrition Universal Screening Tool). Существуют шкалы, адаптированные к медицинской информационной системе: PeDiSMART (Paediatric Digital Scaled Malnutrition Risk Screening tool), CWNST (The Children’s Wisconsin Nutrition Screening Tool).

STAMP — инструмент скрининга недостаточности питания в педиатрии (Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics), разработанный McCarthy и соавт. и используемый для ранней диагностики и коррекции недостаточности питания у педиатрических пациентов, госпитализированных в стационары [17, 27, 52]. В структуру оцениваемых показателей входят три параметра (клинический диагноз, определяющий риск развития нутритивного дефицита,

оценка потребления питательных веществ и антропометрические показатели), каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов [67]. Реализация скрининга представлена в виде пятишагового алгоритма, в результате которого определяется риск развития нутритивного дефицита и рекомендации по питанию.

STRONGkids — скрининговый метод оценки риска недостаточности питания (Screening Tool Risk on Nutritional Status and Growth), предложенный для оценки в педиатрической популяции К. Joosten и соавт. [1, 17, 24, 43, 66]. Метод не требует оценки антропометрических данных, что позволяет широко использовать его в стационарах, начиная с приемных отделений. В рамках скрининга оценивается нутритивный статус пациента, включая анамнез снижения массы тела, тяжесть сопутствующих заболеваний и наличие или отсутствие нарушения поступления или потери питательных веществ [66]. На основании суммы баллов (0–5) стратифицируется риск развития нутритивного дефицита.

PYMS (Pediatric Yorkhill Malnutrition Score) — детская шкала оценки дефицита питания Йоркхила, предложенная К. Germa-simidis и соавт. и включающая в себя четыре параметра: оценка ИМТ, анамнез снижения массы тела, тяжесть основного заболевания

и его влияние на возможность приема пищи и изменения в потреблении пищи не менее одной недели [17, 20]. При этом шкалу невозможно использовать при отсутствии сведений анамнеза пациента. Суммирование баллов (0–7) позволяет классифицировать риск на высокий, средний и низкий.

PNRS (Pediatric Nutritional Risk Score) — шкала оценки рисков, связанных с питанием у детей, разработана и внедрена в 2000 г. Sermet-Gaudelus и соавт. [27, 59]. Скрининговая шкала включает в себя три параметра: наличие и характер боли, снижение потребления пищи и тяжесть заболевания, которые оцениваются в течение 48 ч после госпитализации пациента в стационар [1]. Исходя из суммы баллов (0–5) определяют риск развития или прогрессирования нутритивного дефицита. Учитывая длительность оценки, шкала редко применяется в клинической практике.

PNST (Pediatric Nutrition Screening Tool) — инструмент скрининга детского питания, разработан White и соавт. [59] и включает четыре вопроса с бинарным ответом (да/нет) о наличии дефицита массы тела, снижении или плохой прибавке массы тела в течение 7 дней, снижении самостоятельного питания. Наличие двух положительных ответов определяет наличие риска развития нутритивного дефицита.

У детей старшего возраста и взрослых можно использовать универсальные шкалы. К наиболее изученной у детей относится NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002) — шкала скрининга нутритивного риска, разработанная для определения наличия недоедания и риска развития нутритивного дефицита у госпитализированных в стационар пациентов [13, 30, 58]. Шкала состоит из четырех бинарных вопросов, касающихся интерпретации ИМТ, оценки тяжести заболевания и его влияния на развитие нутритивного дефицита, похудание на протяжении последних трех месяцев и снижение питания в течение 7 последних дней. При наличии одного положительного ответа и более стратифицируется риск развития нутритивной недостаточности.

Возможность интеграции скрининговых шкал в информационные системы. Учитывая уровень развития медицинских информационных технологий и активное использование электронного документооборота, крайне важной является интеграция скрининговых шкал оценки нутритивного статуса. При этом до последнего времени не существовало инструментов скрининга питания у детей, совместимых с электронной медицинской

картой [52]. Изучение 3553 медицинских карт стационарных пациентов, госпитализированных в педиатрические отделения с помощью EHR-STAMP, продемонстрировало выявление нутритивных рисков с точностью 85%, чувствительностью 89% и специфичностью 97%, с положительной прогностической ценностью 60% и отрицательной прогностической ценностью 94% [52]. Наиболее чувствительными к дефицитам питания являлись пациенты в отделениях интенсивной терапии. Учитывая дефекты заполнения медицинской документации как на бумажном, так и электронном носителях, ретроспективный анализ данных в ряде случаев невозможен. В связи с этим в Висконсине на 250 пациентах отработана электронная версия скрининга питания (The Children's Wisconsin Nutrition Screening Tool — CWNST), включавшего инструмент скрининга питания детей (PNST) и прогностические элементы из электронной медицинской карты. CWNST оказался более чувствительным, чем PNST, в отделениях интенсивной терапии и неотложной помощи [31], и согласован с электронной историей болезни.

Отсутствие знаний о роли скрининга недостаточного питания (35,9%), внедрения оценочных шкал в электронные медицинские карты (22,2%) и хорошей междисциплинарной формулировки (36,1%) являются препятствиями для расширения использования инструментов скрининга в стационарную сферу. При этом понимание распространенности БЭН оправдывает обязательность скрининга питания как механизма улучшения качества больничной помощи [58].

Для повышения эффективности выявления пациентов с БЭН разработаны цифровые скрининговые программы с проведением по заданным параметрам компьютерного расчета. Широкое распространение получила разработанная в Греции цифровая масштабируемая скрининговая система оценки риска недоедания (Pediatric Digital Scaled Malnutrition Risk Screening Tool — PeDiSMART), которая включила в себя не только оценку антропометрических данных пациентов, исходя из нормативов, установленных Всемирной организацией здравоохранения, но и оценку факторов формирования БЭН: количество потребляемой пищи, симптомы, влияющие на снижение приема пищи, а также тяжесть состояния болезни [36]. В Российской Федерации также существует программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализированного пациента педиатрического профиля (ЭВМ № 2018662238) [8].

Сравнительная характеристика используемых шкал риска нутритивного дефицита в педиатрической практике. Самый важный вопрос скрининга, валидный с антропометрическими данными и актуальный для всех возрастных групп — о потере аппетита [19]. Нарушение аппетита и голодание во время госпитализации наиболее характерно для пациентов хирургических отделений [2]. Дефицит массы тела и задержку роста у детей связывают с большим количеством физиологических проблем и осложнений, которые приводят к более длительному периоду госпитализации [29, 62], более высокому риску инфекций [29], росту смертности и увеличению расходов на лечение [47, 52]. Доказано увеличение средней продолжительности госпитализации у пациентов с неполноценным питанием ($p < 0,001$), что часто упускается из виду по данным турецких авторов [62]. Инструменты скрининга питания (Nutrition Screening Tools, NST) используются для выявления пациентов, подверженных риску ухудшения нутритивного статуса (НС) и связанных с этим клинических исходов. Важным условием использования скрининговых шкал является их прямая связь с антропометрическими показателями [44].

Наиболее часто используемыми являются инструмент скрининга риска для состояния питания и роста (Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth, STRONGkids), инструмент скрининга для оценки недостаточности питания в педиатрии (Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics, STAMP) и педиатрическая оценка недостаточности питания по Йоркхиллу (Paediatric Yorkhill Malnutrition Score — PYMS) [21, 38]. Эти же шкалы чаще других использованы и у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. Teixeira A.F. et al. (2016) справедливо полагают, что в этом случае чувствительность метода важнее специфичности, так как переоценка полученных показателей приводит к углубленному обследованию пациента, в то время как несвоевременная диагностика — к развитию и прогрессированию нутритивного дефицита [60].

Лучшую корреляцию с антропометрическими показателями по сравнению с другими инструментами скрининга нутритивного дефицита показала STRONGkids [24]. В России группой исследователей из ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ проведена лингвистическая ратификация опросника STRONGkids

на русском языке [12]. Для валидации проведено одноцентровое проспективное исследование среди 419 детей, поступавших на лечение в педиатрические и хирургические отделения с продолжительностью госпитализации более одного дня. Антропометрические показатели использовали для оценки текущей валидности, продолжительность госпитализации — для оценки прогностической валидности. Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту < -2 SD и рост к возрасту < -2 SD являлись критериями острой и хронической недостаточности питания соответственно [12, 25]. В это же время валидизацию STRONGkids среди 188 детей (средний возраст 4,6 лет) провели в районных больницах Португалии. По результатам, 54% детей были с умеренным риском и 2% — с высоким риском нутритивного дефицита, причем у 14% из них БЭН носила хронический характер [66].

Для госпитализированных 599 Бразильских детей (средний возраст 2,6 лет) частота пищевого риска (среднего или высокого) составила 83,6% [56]. По сравнению с антропометрическими показателями, STRONGkids является единственной системой подсчета баллов, обладающей дискриминационной способностью выявлять пациентов с более длительным пребыванием в больнице [12]. В то же время Klanjsek P. et al. (2019) отдали предпочтение шкале PYMS для госпитализированных педиатрических пациентов без хронических заболеваний в сочетании с полной оценкой питания [37].

Бразильские ученые и их коллеги из других стран также выделили шкалу STRONGkids как более практичную, быструю, простую и надежную в прогнозировании риска недоедания среди госпитализированных детей [5, 43, 56]. В более позднем систематическом анализе среди всех проанализированных инструментов оценки НС наилучшие диагностические показатели продемонстрировали STRONGkids и PYMS. В анализируемой литературе у STRONGkids выявлено больше всего исследований прогностической валидности, продемонстрировавших увеличение длительности госпитализации у пациентов с НС, осложнения со здоровьем во время госпитализации и необходимость коррекции питания [17].

Сравнение шкал STRONGkids и PYMS среди 211 тяжелобольных детей, поступивших в детское отделение интенсивной терапии клиники Сянья, Китай, продемонстрировало более высокую чувствительность

для шкалы STRONGkids (92,1% к 76,2%), без отсутствия существенной разницы для скрининга ($p > 0,05$) [51]. У онкологических пациентов более высокую чувствительность выявления неполноценного питания показала шкала PYMS [21]. В другом исследовании, проведенном на выборке 130 пациентов педиатрического профиля, PYMS показал лучшую чувствительность для выявления острой БЭН, чем STAMP, в то время как STAMP продемонстрировал большую чувствительность в диагностике хронического дефицита нутритивного статуса [27].

Сравнение STRONGkids и STAMP, проведенное при исследовании нутритивного статуса у 672 педиатрических пациентов, выявило существенное преимущество использования обеих шкал по сравнению с антропометрическими исследованиями [20]. Кроме этого, при оценке пациентов с высоким риском развития нутритивного дефицита, продемонстрировано преимущество STAMP. При этом, на основе систематического обзора 270 публикаций, именно STRONGkids и STAMP рекомендуются как эффективные скрининговые шкалы оценки рисков развития нутритивного статуса [60].

В 2015 году проведенный систематический обзор литературы и метаанализ, посвященный определению диагностической ценности скрининговых инструментов для оценки риска развития нутритивного дефицита, определил невозможность использования какого-либо одного из инструментов скрининга питания (PNRS, PYMS, STAMP, STRONGkids) по точности прогнозирования [35]. Кроме того, показано, что ввиду различий в исходных стандартах прямое сравнение прогностической точности инструментов скрининга не проводилось.

Проведенные Lee Y.J. et al. сравнительные исследования шкал скрининга питания у 559 пациентов (средний возраст $6,3 \pm 5,5$ лет) соматического педиатрического профиля (PNRS, STAMP, PYMS и STRONGkids) продемонстрировали более высокую диагностическую точность у PYMS и STAMP [39].

Шкала STAMP показала высокую чувствительность, почти идеальное соответствие между скринингом и эталонным стандартом [20, 39, 49, 50]; инструмент скрининга риска для состояния питания и роста STRONGkids показал высокую чувствительность, более низкий процент специфичности, соответствие между показателями в педиатрической практике и простоту использования в кли-

нической практике [60]. Согласно PYMS, до 34,3% и 30% детей при поступлении и на следующий день соответственно могут иметь высокий риск недоедания, но только 4% из них направляются на консультацию и обследование к специалистам группы нутриционной поддержки [40].

Сравнение STRONGkids и PNST показало, что ни один из инструментов не подходит для клинического применения в полной мере как единственно правильный инструмент. После корректировки пороговых значений PNST стал наиболее подходящим для клинического применения в детской популяции [24]. Наиболее тяжелые исходы у пациентов с БЭН наблюдаются в отделениях интенсивной терапии. По результатам 15 исследований с участием 4331 человека, общая распространенность неполноценного питания среди тяжелобольных детей составила 37,19% (95% ДИ; 35,89–38,49) со значительной статистической неоднородностью ($I^2=98,6$, $p<0,0001$). Страны с высоким уровнем дохода сообщили о более низкой совокупной распространенности недоедания среди тяжелобольных детей, которая составляет до 30,14%. Серьезные заболевания у детей, заслуживающие госпитализации в отделение интенсивной терапии, осложненные БЭН, могут приводить к более раннему летальному исходу, если недостаточность питания не устраняется одновременно с оказанием неотложной помощи [18]. Следовательно, конкретные стратегии по профилактике недоедания среди тяжелобольных детей должны быть интегрированы с существующими системами здравоохранения и программами питания. Сравнительная характеристика скрининговых шкал, используемых в педиатрической практике, представлена в таблице 3.

Различия в нозологии при сравнении шкал определяют высокую гетерогенность полученных результатов. Это не позволяет определить единственный скрининговый инструмент для оценки нутритивного статуса и рисков развития нутритивного дефицита. Ряд исследований определяют в качестве рассматриваемого эталона антропометрических данных диаграммы роста ВОЗ или Центров по контролю и профилактике заболеваний [1, 18, 37]. При этом необходимо помнить об использовании не только стандартных показателей (длина, масса, их индексы и показатели z-score), но и дополнительных (окружностей плеча, запястья, бедра, измерение окружностей мышц плеча,

Таблица 3

Сравнительная характеристика скрининговых шкал оценки нутритивного риска у детей

Table 3

Characteristics of screening scales for nutritional risk assessment in children

Фактор / Factor	Шкала / Scale							
	ИМТ / BMI	STAMP	STRONGkids	PYMS	NRS 2002	CWNST	PNST	PeDiSMART
Возраст, лет / Age, years	0–18	2–18	1 мес–18	1–16	0–17	0–18	0–16	0–18
Наличие диагноза (высокий риск развития), стресс / Presence of diagnosis (high risk of development), stress		+	+	+	+			+
Статус питания на момент обследования / Nutrition status at the time of the survey		+	+	+	+		+	+
Оценка поступления питательных веществ / Nutrient intake assessment		+	+	+				+
Снижение потребления или потери питательных веществ / Decreased intake or loss of nutrients		+	+	+	+	+	+	+
Пищевая аллергия / Food allergy						+		
Снижение или медленная прибавка массы тела / Decreased or slow weight gain			+	+	+	+		+
Антропометрические исследования (длина, масса, ИМТ) / Anthropometric studies (length, weight, BMI)	+	+		+	+	+	+	+
Способ введения питания (парентеральный / энтеральный) / Method of nutrition administration (parenteral/enteral)						+		
Влияние настоящей госпитализации на питание / Effect of present hospitalization on nutrition				+				
Баллы / Scores		0–9	0–5	0–7	0–6	0–11	0–4	0–18

кожной складки над трицепсом), что значительно увеличивает различия к подходам своевременной диагностики нарушений нутритивного статуса пациентов, особенно в частных разделах педиатрии [2].

Использование инструментов скрининга саркопении в педиатрической практике. Саркопения, являющаяся клинической моделью потери мышечной массы, характеризуется снижением мышечной силы и/или функционально снижением физической работоспособности, всегда является маркером наличия нутритивного дефицита у пациентов и может влиять на исход заболевания [6, 9, 54]. При этом необязательным является дефицит ИМТ, так как саркопения может сопровождаться ожирением [10, 67]. Разработанные и валидизированные для взрослых, шкалы оценки саркопении Mini Sarcopenia Risk Assessment (MSRA-7, MSRA-5), SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls) не могут быть использованы в педиатрической практике [10]. Оценка саркопении может включать большое количество клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, однако не все из них можно использовать в качестве скрининговых (табл. 4) [15, 16, 41, 65, 67]. Для определения объема мышечной массы предложено несколько методов, в том числе ультразвуковое исследование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансный анализ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, при этом последние два исследования считают «золотым стандартом» ввиду высокой точности результатов [67]. Несмотря на большое количество мышц, предложенных в качестве ориентира для выполнения измерений, в настоящее время у взрослых и у детей площадь поперечного сечения поясничной мышцы (psoas muscle area — PMA) подтверждена как суррогат общей мышечной массы, однако используемые в различных исследованиях анатомические ориентиры (уровни от L2–L3 до L4–L5) создают методологические трудности в стандартизации метода [54]. Технически проводится билатеральное измерение площади поперечного сечения PMA на выбранном уровне в см², с последующим сравнением с разработанными референсными значениями [54]. Большое значение уделяется оценке индекса мышечной массы тела (lean mass body index — LMBI), общей площади поясничных (total psoas muscle area — TPMA) или паравертебральных (total paravertebral muscle area — TPVM)

мышц, а также индекса поясничной мышцы. Визуализирующие методы позволяют оценить содержание внутримышечной жировой ткани (intramuscular adipose tissue — IMAT), что также позволяет дифференцированно подойти к определению качественного состава мышечной массы [33, 65, 67]. Таким образом, определение IMAT позволяет с высокой вероятностью судить о наличии саркопенического ожирения при нормальном ИМТ у пациентов с предполагаемым нутритивным дефицитом даже при нормальных показателях окружности середины плеча, измеренной с помощью MUAC (Mid Upper Arm Circumference).

В педиатрической практике потеря мышечной массы, силы и функции может быть связана с продолжительностью госпитализации, развитием инфекционных осложнений, в том числе инвазивных микозов у онкогематологических и иных пациентов с иммуносупрессией, а также повышением летальности [54, 65]. При оценке мышечной массы, силы и функции необходимо ориентироваться не только на возрастные особенности, но и на профиль пациента, путь госпитализации и технические возможности медицинской организации. Динапения и мышечная дисфункция, как правило, не оцениваются в стационарах общего профиля, особенно у детей дошкольного возраста.

Роль скрининговых шкал в оценке нутритивного статуса. Типичными для всех скрининговых исследований по оценке нутритивного статуса является завышение их результатов, которые вполне согласуются с оценкой антропометрии по диаграммам ВОЗ как эталона [37].

По данным опроса 120 медицинских работников из 15 больниц Канады (57,5% врачей, 26,7% диетологов (медицинских сестер) и 15,8% медсестер), 9,6% респондентов пользуются всеобъемлющим протоколом выявления и профилактики недостаточности питания у детей. Рутинный скрининг питания при поступлении проводят 58,8% опрошенных, при этом отмечается широкий диапазон используемых методов в зависимости от медицинской организации и профессии респондента [34]. Таким образом, широкой распространенности использования скрининга статуса питания в клинической практике нет. Учитывая отсутствие контроля назначений по улучшению нутритивного дефицита после выписки из стационара (по данным опроса — в 48,5%), невозможно установить сохранение приверженности лиц по уходу и медицинских

Таблица 4

Методы оценки нутритивного статуса у пациентов с саркопенией

Table 4

Methods for assessing nutritional status in patients with sarcopenia

Критерий / Criterion	Метод исследования / Study method	Особенности применения у детей / Specifics of use in children
Саркопения (снижение мышечной массы) / Sarcopenia (decreased muscle mass)	Компьютерная томография / Computerized tomography	У пациентов раннего возраста — только в условиях наркоза / In young children — only under anesthesia Лучевая нагрузка / Radiation exposure
	Магнитно-резонансная томография / Magnetic Resonance Imaging	У пациентов раннего возраста — только в условиях наркоза / In young children — only under anesthesia
	Двойная рентгеновская абсорбциометрия / Double X-ray absorptiometry	Отсутствие портативных аппаратов / Lack of portable devices Не измеряет массу скелетных мышц туловища / Does not measure torso skeletal muscle mass Зависимость от гидратации тканей / Dependence on tissue hydration
	Электроимпедансная миография / Electroimpedance myography	Особенностей выполнения у детей не выявлено / No specific features of performance in children were identified
	Ультразвуковое исследование / Ultrasonography	То же
	Биоимпедансный анализ / Bioimpedance Analysis	Возраст старше 5 лет / Age over 5 years Зависимость от гидратации тканей / Dependent on tissue hydration
	Определение выделения калия с мочой / Determination of urinary potassium excretion	Особенностей выполнения у детей не выявлено / No specific features of performance in children were identified
	Лабораторно: определение концентрации пропептида коллагена III типа в сыворотке / Laboratory: determination of collagen type III propeptide concentration in serum	То же
	Лабораторно: метод разведения D3-креатина / Laboratory: D3-creatinine dilution method	Необходимость сбора суточной мочи / Need to collect daily urine Зависимость результатов от диеты (употребление животного белка) / Dependence of results on diet (animal protein intake)
Динапения (снижение мышечной силы) / Dynapenia (decreased muscle strength)	Кистевая динамометрия / Carpal dynamometry	У детей со школьного возраста / In children from school age
	Становая динамометрия / Stanic dynamometry	У детей со школьного возраста / In children from school age
	Пиковая скорость выдоха / Peak expiratory flow rate	У детей с 5–6 лет / Children from 5-6 years of age
	Измерение силы сгибания и разгибания колена / Knee flexion and extension strength measurement	Особенностей выполнения у детей не выявлено / No specific features of performance in children were identified
Мышечная функция / Muscle function	Электромиография / Electromyography	То же
	SPPB (комплексы коротких физических показателей) / Short Physical Performance Bundles	Ограничения, связанные со сроками нервно-психического развития, наличия нейромышечных и иных заболеваний, ограничивающих подвижность ребенка / Restrictions related to the timing of neuropsychiatric development, neuromuscular and other diseases that limit the child's mobility
	Время подъема со стула и возвращения в сидячее положение 5 раз / Time to rise from a chair and return to a sitting position 5 times	
	Скорость ходьбы / Walking speed	
	Тест с 6-минутной ходьбой / 6-minute walk test	
	Тест восходящей нагрузки / Upward load test	Дети 2–12 лет / Children 2–12 years old
	Тест Брунинкса–Осерецкого на моторные навыки (BOT-2) / Bruninks-Oseretsky Motor Skills Test (BOT-2)	
	Тест общего моторного развития (TGMD-2) / Test of Gross Motor Development	Особенностей выполнения у детей не выявлено / No specific features of performance in children were identified

работников к обеспечению питания пациента. Более того, непрерывный уход за детьми с БЭН после выписки кажется опрошенным обязательным. Работа M. Richou показывает необходимость проведения интервенционных исследований, чтобы определить, каким детям диетотерапия может принести больше пользы для улучшения результатов лечения [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая недостаточность питания у детей, госпитализированных в стационары, определила необходимость поиска скрининговых инструментов своевременной диагностики нарушений нутритивного статуса. В настоящее время доказана диагностическая эффективность нескольких педиатрических инструментов (STAMP, PYMS и STRONGkids) у пациентов с конкретными нозологическими формами. При этом единой шкалы оценки риска развития нутритивной недостаточности у широкой популяции детей нет. В России валидизирована шкала STRONGkids, однако она не утверждена в качестве стандарта оценки нутритивного статуса. Необходимо проведение дополнительных исследований по вопросам интеграции в информационные медицинские системы и электронный документооборот калькуляторов и иных скрининговых инструментов оценки нутритивного статуса у детей, что в совокупности может повысить эффективность нутритивной поддержки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Н. Завьялова — общий контроль и научное руководство планированием и проведением исследования, редакционная подготовка рукописи; И.А. Лисица — выработка концепции, проектирование методологии исследования, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи; П.А. Панкратова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи; И.С. Новикова — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

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

Authors' contribution. A.N. Zavyalova — general control and scientific counselling over the study planning and conducting; I.A. Lisitsa — concept development, study methodology design, manuscript draft writing, manuscript editing; P.A. Pankratova — literature review on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing; I.S. Novikova — reference list preparation, manuscript writing.

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., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей. Вестник интенсивной терапии. 2015;3:24–31.
2. Вашура А.Ю., Кучер М.А., Ковтун Т.А. и др. Роль и актуальность нутрициологического диагноза в онкопедиатрии. Медицинский совет. 2023;17(12):99–109. DOI: 10.21518/ms2023-170.
3. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Издание 3-е, дополненное и переработанное. СПб.: Фолиант; 2009. EDN: QLSVXZ.
4. Гостимский А.В., Гавшук М.В., Завьялова А.Н., Барсукова И.М., Найденов А.А., Карпатский И.В., Петросян А.А., Лисовский О.В. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой. Медицина: теория и практика. 2018;3(2):3–10.
5. Грицинская В.Л., Губернаторова Т.Ю., Пермькова Е.С. и др. Скрининговая оценка нутритивного статуса школьников, проживающих в различных регионах Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(1):30–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-30-34.
6. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. Вариативность динамики соматометрических показателей у школьников с различным нутритивным статусом (лонгитудинальное исследование). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(5):68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72.
7. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., Гавшук М.В., Карпатский И.В., Погорельчук В.В., Миронова А.В. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. Педиатр. 2017;8(6):105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113.
8. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Чуйнышева С.А. и др. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018662238 Российская Федерация. Программный комплекс оценки и коррекции нутритивного статуса госпитализи-

- рованного пациента педиатрического стационара: № 2018611721. EDN: VKIZQD.
9. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Саркопения у детей: лекция. Медицинский совет. 2024;18(1):245–253. DOI: 10.21518/ms2023-470.
 10. Завьялова А.Н., Трошкина М.Е., Щербак Л.А. и др. Саркопеническое ожирение у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1):134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141.
 11. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. и др. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. Медицинский совет. 2019;2:200–208. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-200-208.
 12. Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Черников В.В. и др. Адаптация и валидация русскоязычной версии опросника STRONGkids для оценки нутритивного риска у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022;101(4):156–164. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-155-164.
 13. Лейдерман И.Н., Заболотских И.Б., Мазурок В.А. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;4:7–20. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20.
 14. Марковская И.Н., Лисица И.А., Кузнецова Ю.В., Абрамова Н.Н., Тризна Е.В., Мешков А.В., Новикова И.С., Белецкая Ю.А., Завьялова А.Н. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай. Детская медицина Северо-Запада. 2024;12(1):123–135. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>.
 15. Соколов И., Симонова О.И., Рославцева Е.А. и др. Нутритивный статус и состав тела детей с муковисцидозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-57-69.
 16. Шакурова М.Т., Ватура А.Ю., Ковтун Т.А. и др. Соматический пул белка, мышечная масса и саркопения как критерии нутритивного статуса в педиатрии. Лечащий Врач. 2023;9(26):22–30. DOI: 10.51793/OS.2023.26.9.003.
 17. Яковлева М.Н., Смирнова К.И., Лисица И.А. и др. Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности. Обзор литературы. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(1):79–89. DOI: 10.56871/UTJ.2024.38.70.007.
 18. Abera E.G., Sime H. The prevalence of malnutrition among critically ill children: a systematic review and meta-analysis. BMC pediatrics. 2023;23(1):583. DOI: 10.1186/s12887-023-04419-x.
 19. Atef H., Abdel-Raouf R., Zeid A.S. et al. Development of a simple and valid nutrition screening tool for pediatric hospitalized patients with acute illness. F1000Research. 2021;10:173. DOI: 10.12688/f1000research.51186.1.
 20. Barros T.A., Cruvel J.M.D.S., Silva B.M. et al. Agreement between nutritional risk screening tools and anthropometry in hospitalized pediatric patients. Clinical nutrition ESPEN. 2022;47:227–232. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.12.008.
 21. Bicakli D.H., Kantar M. Comparison of malnutrition and malnutrition screening tools in pediatric oncology patients: A cross-sectional study. Nutrition. 2021;86:111142. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111142.
 22. Bouma S. Diagnosing Pediatric Malnutrition. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2017;32(1):52–67. DOI: 10.1177/0884533616671861.
 23. Burek A.G., Liljestrom T., Porada K. et al. Nutritional Advancement in the Hospitalized Child After NPO: A Retrospective Cohort Study. Hospital pediatrics. 2020;10(1):90–94. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0251.
 24. Carter L.E., Shoyele G., Southon S. et al. Screening for Pediatric Malnutrition at Hospital Admission: Which Screening Tool Is Best? Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2020;35(5):951–958. DOI: 10.1002/ncp.10367.
 25. Castro J.D.S., Santos C.A.D., Rosa C.O.B. et al. STRONGkids nutrition screening tool in pediatrics: An analysis of cutoff points in Brazil. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2022;37(5):1225–1232. DOI: 10.1002/ncp.10807.
 26. Dos Santos C.A., Ribeiro A.Q., Rosa C.O.B. et al. Nutritional risk in pediatrics by Strong Kids: a systematic review. European journal of clinical nutrition. 2019;73(11):1441–1449. DOI: 10.1038/s41430-018-0293-9.
 27. Elif Öztürk M., Yabancı Ayhan N. Evaluation of malnutrition and screening tools in hospitalized children. Clinical nutrition ESPEN. 2023;57:770–778. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.031.
 28. Freijer K., van Puffelen E., Joosten K.F. et al. The costs of disease related malnutrition in hospitalized children. Clinical nutrition ESPEN. 2018;23:228–233. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.09.009.
 29. Gamba-Arzo M., Alonso-Cadenas J.A., Jiménez-Legido M. et al. Nutrition Risk in Hospitalized Pediatric Patients: Higher Complication Rate and Higher Costs Related to Malnutrition. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2020;35(1):157–163. DOI: 10.1002/ncp.10316.
 30. Hersberger L., Bargetzi L., Bargetzi A. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifi-

- able predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2020;39(9):2720–2729. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.041.
31. Hilbrands J., Feuling M.B., Szabo A. et al. Nutrition Screening in the Pediatric Intensive Care Unit: Evaluation of an Electronic Medical Record-Based Tool. *Nutrients*. 2023;15(21):4591. DOI: 10.3390/nu15214591.
 32. Hjelbakk V.K., Hailemariam H., Reta F. et al. Diet and nutritional status among hospitalised children in Hawassa, Southern Ethiopia. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):57. DOI: 10.1186/s12887-022-03107-6.
 33. Hulst J.M., Huysentruyt K., Gerasimidis K. et al. Special Interest Group Clinical Malnutrition of ESPGHAN. A Practical Approach to Identifying Pediatric Disease-Associated Undernutrition: A Position Statement from the ESPGHAN Special Interest Group on Clinical Malnutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2022;74(5):693–705. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003437.
 34. Huysentruyt K., Brunet-Wood K., Bandsma R. et al. On Behalf Of The Canadian Malnutrition Task Force-Pediatric Working Group. Canadian Nationwide Survey on Pediatric Malnutrition Management in Tertiary Hospitals. *Nutrients*. 2021;13(8):2635. DOI: 10.3390/nu13082635.
 35. Huysentruyt K., Devreker T., Dejonckheere J. et al. Accuracy of Nutritional Screening Tools in Assessing the Risk of Undernutrition in Hospitalized Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(2):159–66. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000810.
 36. Karagiozoglou-Lampoudi T., Daskalou E., Lampoudis D. et al. Computer-based malnutrition risk calculation may enhance the ability to identify pediatric patients at malnutrition-related risk for unfavorable outcome. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39(4):418–25. DOI: 10.1177/0148607114529161.
 37. Klanjsek P., Pajnikihar M., Marcun Varda N. et al. Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalised children: a systematic review of validation studies. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e025444. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025444.
 38. Lee Y.J. Nutritional Screening Tools among Hospitalized Children: from Past and to Present. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2018;21(2):79–85. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.2.79.
 39. Lee Y.J., Yang H.R. Comparison of four nutritional screening tools for Korean hospitalized children. *Nutrition research and practice*. 2019;13(5):410–414. DOI: 10.4162/nrp.2019.13.5.410.
 40. Lee Y.M., Ryoo E., Hong J. et al. Nationwide “Pediatric Nutrition Day” survey on the nutritional status of hospitalized children in South Korea. *Nutrition research and practice*. 2021;15(2):213–224. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.2.213.
 41. Li R.R., Chen W., Cao W. et al. An investigation on the nutritional status and support of in-patients with common variable immunodeficiency. *Chinese journal of preventive medicine*. 2023;57(12):2164–2170. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20221216-01207. (In Chinese).
 42. Li X.Y., Huang S., Zhou H.M. et al. Clinical application of the modified pediatric nutritional risk screening tool. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2021;23(2):186–191. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2010120. (In Chinese).
 43. Maciel J.R.V., Nakano E.Y., Carvalho K.M.B. et al. STRONGkids validation: tool accuracy. *Jornal de pediatria*. 2020;96(3):371–378. DOI: 10.1016/j.jped.2018.12.012.
 44. Malekiantaghi A., AsnaAshari K., Shabani-Mirzaee H. et al. Evaluation of the risk of malnutrition in hospitalized children by PYMS, STAMP, and STRONG-kids tools and comparison with their anthropometric indices: a cross-sectional study. *BMC nutrition*. 2022;8(1):33. DOI: 10.1186/s40795-022-00525-8.
 45. Mogensen K.M., Malone A., Becker P. et al. Malnutrition Committee of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Usability and Association With Outcomes. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;34(5):657–665. DOI: 10.1002/ncp.10310.
 46. Niehaus I.M., Kansy N., Stock S. et al. Applicability of predictive models for 30-day unplanned hospital readmission risk in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(3):e055956. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055956.
 47. Ong S.H., Chen S.T. Validation of Paediatric Nutrition Screening Tool (PNST) among Hospitalized Malaysian Children. *Journal of tropical pediatrics*. 2020;66(5):461–469. DOI: 10.1093/tropej/fmz085.
 48. Pereira D.S., da Silva V.M., Luz G.D. et al. Nutrition risk prevalence and screening tools' validity in pediatric patients: A systematic review. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2023;47(2):184–206. DOI: 10.1002/jpen.2462.
 49. Pérez Moreno J., de la Mata Navazo S., López-Herce Arteta E. et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes in hospitalised children. *Anales de pediatria*. 2019;91(5):328–335. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.01.014. (In Spanish).
 50. Pérez-Solís D., Larrea-Tamayo E., Menéndez-Arias C. et al. Assessment of Two Nutritional Screening Tools in Hospitalized Children. *Nutrients*. 2020;12(5):1221. DOI: 10.3390/nu12051221.

51. Qiao J.Y., Guo F.F., Li F. et al. Nutritional assessment and clinical application of nutritional risk screening tools in critically ill children. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2019;21(6):528–533. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.006. (In Chinese).
52. Reed M., Mullaney K., Ruhmann C. et al. Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP) in the Electronic Health Record: A Validation Study. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;35(6):1087–1093. DOI: 10.1002/ncp.10562.
53. Richou M., Mantha O.L., Peretti N. et al. ePINUT Study Group. Impact of the HAS 2019 French guidelines on the frequency of hospital undernutrition in children. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2023;30(1):36–41. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.11.009.
54. Ritz A., Lurz E., Berger M. Sarcopenia in Children with Solid Organ Tumors: An Instrumental Era. *Cells*. 2022;11(8):1278. DOI: 10.3390/cells11081278.
55. Saengnipanthkul S., Phosuwattanakul J., Thepsuthammarat K. et al. Epidemiological data on nutritional disorders and outcomes in hospitalized Thai children: an analysis of data from the National Health Database 2015–2019. *Epidemiology and health*. 2022;44:e2022047. DOI: 10.4178/epih.e2022047.
56. Santos C.A.D., Rosa C.O.B., Franceschini S.D.C.C. et al. StrongKids for pediatric nutritional risk screening in Brazil: a validation study. *European journal of clinical nutrition*. 2020;74(9):1299–1305. DOI: 10.1038/s41430-020-0644-1.
57. Semsawat N., Dumrongwongsiri O., Phoonlapdacha P. The Low Sensitivity and Specificity of a Nutrition Screening Tool in Real Circumstances in a Tertiary Care Hospital Setting. *Children (Basel, Switzerland)*. 2023;10(4):747. DOI: 10.3390/children10040747.
58. Taipa-Mendes A.M., Amaral T.F., Gregório M. Undernutrition risk and nutritional screening implementation in hospitals: Barriers and time trends (2019–2020). *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;45:192–199. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.08.029.
59. Taşcı O., Bekem Soylu Ö., Kıran Taşcı E. et al. Validity and reliability analysis of the Turkish version of pediatric nutritional risk score scale. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2020;31(4):324–330. DOI: 10.5152/tjg.2020.18637.
60. Teixeira A.F., Viana K.D. Nutritional screening in hospitalized pediatric patients: a systematic review. *Journal de pediatria*. 2016;92(4):343–52. DOI: 10.1016/j.jped.2015.08.011.
61. Thavamani A., Umapathi K.K., Sankararaman S. et al. Effect of obesity on mortality among hospitalized paediatric patients with severe sepsis. *Pediatric obesity*. 2021;16(8):e12777. DOI: 10.1111/ijpo.12777.
62. Topal A., Tolunay O. Effect of malnutrition on length of hospital stay in children. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(1):37–43. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.46354.
63. Tsegaye A.T., Pavlinac P.B., Turyagyenda L. et al. The Role of Food Insecurity and Dietary Diversity on Recovery from Wasting among Hospitalized Children Aged 6–23 Months in Sub-Saharan Africa and South Asia. *Nutrients*. 2022;14(17):3481. DOI: 10.3390/nu14173481.
64. Ventura J.C., Silveira T.T., Bechard L. et al. Nutritional screening tool for critically ill children: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2022;80(6):1392–1418. DOI: 10.1093/nutrit/nuab075.
65. Verwaaijen E.J., van Hulst A.M., Molinger J. et al. The utility of a portable muscle ultrasound in the assessment of muscle alterations in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023;14(5):2216–2225. DOI: 10.1002/jcsm.13305.
66. Vieira Gonçalves L., Oliveira A.G., Barracosa M. et al. Nutritional Risk and Malnutrition in Paediatrics: From Anthropometric Assessment to Strongkids® Screening Tool. *Acta medica portuguesa*. 2023;36(5):309–316. DOI: 10.20344/amp.16768.
67. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Aleksandrovich I.V., Pshenishnov K.V. Screening methods for nutritional risk assessment in hospitalized children. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2015;3:24–31. (In Russian).
2. Vashura A.Yu., Kucher M.A., Kovtun T.A. i dr. The role and relevance of nutritional diagnosis in pediatric oncology. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(12):99–109. DOI: 10.21518/ms2023-170. (In Russian).
3. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Saint Petersburg: Foliant; 2009. EDN QLSVXZ. (In Russian).
4. Gostimskij A.V., Gavshchuk M.V., Zav'yalova A.N., Barsukova I.M., Najdenov A.A., Karpatskij I.V., Petrosyan A.A., Lisovskij O.V. Features of nutritional support and care for patients with gastrostomy. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018;3(2):3–10. (In Russian).
5. Gritsinskaya V.L., Gubernatorova T.Yu., Permyakova E.S. i dr. Assessment of nutritional status of school-children residing in different regions of the Russian Federation. *Voprosy prakticheskoy pediatrii (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020;15(1):30–34. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-30-34. (In Russian).
6. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Variability of the dynamics of somatometric parameters

- in schoolchildren with different nutritional status (longitudinal study). *Voprosy prakticheskoy pediatrii* (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(5):68–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-68-72. (In Russian).
7. Zav'yalova A.N., Gostimskij A.V., Lisovskij O.V., Gavshchuk M.V., Karpatskij I.V., Pogorel'chuk V.V., Mironova A.V. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatr.* 2017;8(6):105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113. (In Russian).
 8. Zav'yalova A.N., Gostimskii A.V., Chujnysheva S.A. i dr. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM № 2018662238 Rossijskaja Federacija. Programmnyj kompleks ocenki i korekcii nutritivnogo statusa gositalizirovannogo pacienta pediatričeskogo stacionara: № 2018611721. EDN: VKIZQD. (In Russian).
 9. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Sarcopenia in children: lecture. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;18(1):245–253. DOI: 10.21518/ms2023-470. (In Russian).
 10. Zav'yalova A.N., Troshkina M.E., Shcherbak L.A. i dr. Sarcopenic obesity in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;209(1):134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141. (In Russian).
 11. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Sugyan N.G. i dr. Malnutrition in pediatric practice: differential diagnosis and possibilities for nutritional support. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;2:200–208. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-200-208. (In Russian).
 12. Zvonkova N.G., Borovik T.E., Chernikov V.V. i dr. Adaptation and validation of the STRONGkids nutritional risk screening tool for the Russian language speaking audience. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022;101(4):155–164. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-155-164. (In Russian).
 13. Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B. i dr. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care.* 2021;4:7–20. DOI:10.21320/1818-474X-2021-4-7-20. (In Russian).
 14. Markovskaya I.N., Lisica I.A., Kuznecova Yu.V., Abramova N.N., Trizna E.V., Meshkov A.V., Novikova I.S., Beleckaya Yu.A., Zav'yalova A.N. Dynamics of the microbiome development of a child hospitalized for a long time in the intensive care unit. A clinical case. *Detskaya medicina Severo-Zapada.* 2024;12(1):123–135. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.50.20.013>. (In Russian).
 15. Sokolov I., Simonova O.I., Roslavitseva E.A. i dr. Nutritional status and body composition in children with Cystic Fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;189(5):57–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-57-69. (In Russian).
 16. Shakurova M.T., Vashura A.Yu., Kovtun T.A. i dr. Somatic protein pool, muscle mass and sarcopenia as criteria for nutritional status in pediatrics. *Lechaschi Vrach.* 2023;9(26):22–30. DOI: 10.51793/OS.2023.26.9.003. (In Russian).
 17. Yakovleva M.N., Smirnova K.I., Lisitsa I.A. i dr. Laboratory markers of protein and energy insufficiency. Literature review. *University therapeutic journal.* 2024;6(1):79–89. DOI: 10.56871/UTJ.2024.38.70.007. (In Russian).
 18. Abera E.G., Sime H. The prevalence of malnutrition among critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics.* 2023;23(1):583. DOI: 10.1186/s12887-023-04419-x.
 19. Atef H., Abdel-Raouf R., Zeid A.S. et al. Development of a simple and valid nutrition screening tool for pediatric hospitalized patients with acute illness. *F1000Research.* 2021;10:173. DOI: 10.12688/f1000research.51186.1.
 20. Barros T.A., Cruvel J.M.D.S., Silva B.M. et al. Agreement between nutritional risk screening tools and anthropometry in hospitalized pediatric patients. *Clinical nutrition ESPEN.* 2022;47:227–232. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.12.008.
 21. Bicakli D.H., Kantar M. Comparison of malnutrition and malnutrition screening tools in pediatric oncology patients: A cross-sectional study. *Nutrition.* 2021;86:111142. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111142.
 22. Bouma S. Diagnosing Pediatric Malnutrition. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2017;32(1):52–67. DOI: 10.1177/0884533616671861.
 23. Burek A.G., Liljestrom T., Porada K. et al. Nutritional Advancement in the Hospitalized Child After NPO: A Retrospective Cohort Study. *Hospital pediatrics.* 2020;10(1):90–94. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0251.
 24. Carter L.E., Shoyele G., Southon S. et al. Screening for Pediatric Malnutrition at Hospital Admission: Which Screening Tool Is Best? *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2020;35(5):951–958. DOI: 10.1002/ncp.10367.
 25. Castro J.D.S., Santos C.A.D., Rosa C.O.B. et al. STRONGkids nutrition screening tool in pediatrics: An analysis of cutoff points in Brazil. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2022;37(5):1225–1232. DOI: 10.1002/ncp.10807.
 26. Dos Santos C.A., Ribeiro A.Q., Rosa C.O.B. et al. Nutritional risk in pediatrics by Strong Kids: a systematic review. *European journal of clinical nutrition.* 2019;73(11):1441–1449. DOI: 10.1038/s41430-018-0293-9.
 27. Elif Öztürk M., Yabancı Ayhan N. Evaluation of malnutrition and screening tools in hospitalized children.

- Clinical nutrition ESPEN. 2023;57:770–778. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.031.
28. Freijer K., van Puffelen E., Joosten K.F. et al. The costs of disease related malnutrition in hospitalized children. *Clinical nutrition ESPEN*. 2018;23:228–233. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.09.009.
 29. Gamba-Arzo M., Alonso-Cadenas J.A., Jiménez-Legido M. et al. Nutrition Risk in Hospitalized Pediatric Patients: Higher Complication Rate and Higher Costs Related to Malnutrition. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;35(1):157–163. DOI: 10.1002/ncp.10316.
 30. Hersberger L., Bargetzi L., Bargetzi A. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2020;39(9):2720–2729. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.041.
 31. Hilbrands J., Feuling M.B., Szabo A. et al. Nutrition Screening in the Pediatric Intensive Care Unit: Evaluation of an Electronic Medical Record-Based Tool. *Nutrients*. 2023;15(21):4591. DOI: 10.3390/nu15214591.
 32. Hjellbakk V.K., Hailemariam H., Reta F. et al. Diet and nutritional status among hospitalised children in Hawassa, Southern Ethiopia. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):57. DOI: 10.1186/s12887-022-03107-6.
 33. Hulst J.M., Huysentruyt K., Gerasimidis K. et al. Special Interest Group Clinical Malnutrition of ESPGHAN. A Practical Approach to Identifying Pediatric Disease-Associated Undernutrition: A Position Statement from the ESPGHAN Special Interest Group on Clinical Malnutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2022;74(5):693–705. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003437.
 34. Huysentruyt K., Brunet-Wood K., Bandsma R. et al. On Behalf Of The Canadian Malnutrition Task Force-Pediatric Working Group. Canadian Nationwide Survey on Pediatric Malnutrition Management in Tertiary Hospitals. *Nutrients*. 2021;13(8):2635. DOI: 10.3390/nu13082635.
 35. Huysentruyt K., Devreker T., Dejonckheere J. et al. Accuracy of Nutritional Screening Tools in Assessing the Risk of Undernutrition in Hospitalized Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(2):159–66. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000810.
 36. Karagiozoglou-Lampoudi T., Daskalou E., Lampoudis D. et al. Computer-based malnutrition risk calculation may enhance the ability to identify pediatric patients at malnutrition-related risk for unfavorable outcome. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39(4):418–25. DOI: 10.1177/0148607114529161.
 37. Klanjssek P., Pajnkihar M., Marcun Varda N. et al. Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalised children: a systematic review of validation studies. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e025444. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025444.
 38. Lee Y.J. Nutritional Screening Tools among Hospitalized Children: from Past and to Present. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2018;21(2):79–85. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.2.79.
 39. Lee Y.J., Yang H.R. Comparison of four nutritional screening tools for Korean hospitalized children. *Nutrition research and practice*. 2019;13(5):410–414. DOI: 10.4162/nrp.2019.13.5.410.
 40. Lee Y.M., Ryoo E., Hong J. et al. Nationwide “Pediatric Nutrition Day” survey on the nutritional status of hospitalized children in South Korea. *Nutrition research and practice*. 2021;15(2):213–224. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.2.213.
 41. Li R.R., Chen W., Cao W. et al. An investigation on the nutritional status and support of in-patients with common variable immunodeficiency. *Chinese journal of preventive medicine*. 2023;57(12):2164–2170. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20221216-01207. (In Chinese).
 42. Li X.Y., Huang S., Zhou H.M. et al. Clinical application of the modified pediatric nutritional risk screening tool. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2021;23(2):186–191. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2010120. (In Chinese).
 43. Maciel J.R.V., Nakano E.Y., Carvalho K.M.B. et al. STRONGkids validation: tool accuracy. *Jornal de pediatria*. 2020;96(3):371–378. DOI: 10.1016/j.jped.2018.12.012.
 44. Malekiantaghi A., AsnaAshari K., Shabani-Mirzaee H. et al. Evaluation of the risk of malnutrition in hospitalized children by PYMS, STAMP, and STRONGkids tools and comparison with their anthropometric indices: a cross-sectional study. *BMC nutrition*. 2022;8(1):33. DOI: 10.1186/s40795-022-00525-8.
 45. Mogensen K.M., Malone A., Becker P. et al. Malnutrition Committee of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Consensus Malnutrition Characteristics: Usability and Association With Outcomes. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019;34(5):657–665. DOI: 10.1002/ncp.10310.
 46. Niehaus I.M., Kansy N., Stock S. et al. Applicability of predictive models for 30-day unplanned hospital readmission risk in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12(3):e055956. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055956.
 47. Ong S.H., Chen S.T. Validation of Paediatric Nutrition Screening Tool (PNST) among Hospitalized Malaysian Children. *Journal of tropical pediatrics*. 2020;66(5):461–469. DOI: 10.1093/tropej/fmz085.
 48. Pereira D.S., da Silva V.M., Luz G.D. et al. Nutrition risk prevalence and screening tools' validity in pediatric

- patients: A systematic review. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2023;47(2):184–206. DOI: 10.1002/jpen.2462.
49. Pérez Moreno J., de la Mata Navazo S., López-Herce Arteta E. et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes in hospitalised children. *Anales de pediatria*. 2019;91(5):328–335. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.01.014. (In Spanish).
 50. Pérez-Solís D., Larrea-Tamayo E., Menéndez-Arias C. et al. Assessment of Two Nutritional Screening Tools in Hospitalized Children. *Nutrients*. 2020;12(5):1221. DOI: 10.3390/nul12051221.
 51. Qiao J.Y., Guo F.F., Li F. et al. Nutritional assessment and clinical application of nutritional risk screening tools in critically ill children. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2019;21(6):528–533. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.06.006. (In Chinese).
 52. Reed M., Mullaney K., Ruhmann C. et al. Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics (STAMP) in the Electronic Health Record: A Validation Study. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;35(6):1087–1093. DOI: 10.1002/ncp.10562.
 53. Richou M., Mantha O.L., Peretti N. et al. ePINUT Study Group. Impact of the HAS 2019 French guidelines on the frequency of hospital undernutrition in children. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2023;30(1):36–41. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.11.009.
 54. Ritz A., Lurz E., Berger M. Sarcopenia in Children with Solid Organ Tumors: An Instrumental Era. *Cells*. 2022;11(8):1278. DOI: 10.3390/cells11081278.
 55. Saengnipanthkul S., Phosuwattanakul J., Thepsuthammarat K. et al. Epidemiological data on nutritional disorders and outcomes in hospitalized Thai children: an analysis of data from the National Health Database 2015–2019. *Epidemiology and health*. 2022;44:e2022047. DOI: 10.4178/epih.e2022047.
 56. Santos C.A.D., Rosa C.O.B., Franceschini S.D.C.C. et al. StrongKids for pediatric nutritional risk screening in Brazil: a validation study. *European journal of clinical nutrition*. 2020;74(9):1299–1305. DOI: 10.1038/s41430-020-0644-1.
 57. Semsawat N., Dumrongwongsiri O., Phoonlapdacha P. The Low Sensitivity and Specificity of a Nutrition Screening Tool in Real Circumstances in a Tertiary Care Hospital Setting. *Children (Basel, Switzerland)*. 2023;10(4):747. DOI: 10.3390/children10040747.
 58. Taipa-Mendes A.M., Amaral T.F., Gregório M. Under-nutrition risk and nutritional screening implementation in hospitals: Barriers and time trends (2019–2020). *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;45:192–199. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.08.029.
 59. Taşçı O., Bekem Soylu Ö., Kıran Taşçı E. et al. Validity and reliability analysis of the Turkish version of pediatric nutritional risk score scale. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2020;31(4):324–330. DOI: 10.5152/tjg.2020.18637.
 60. Teixeira A.F., Viana K.D. Nutritional screening in hospitalized pediatric patients: a systematic review. *Journal de pediatria*. 2016;92(4):343–52. DOI: 10.1016/j.jped.2015.08.011.
 61. Thavamani A., Umapathi K.K., Sankararaman S. et al. Effect of obesity on mortality among hospitalized paediatric patients with severe sepsis. *Pediatric obesity*. 2021;16(8):e12777. DOI: 10.1111/ijpo.12777.
 62. Topal A., Tolunay O. Effect of malnutrition on length of hospital stay in children. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(1):37–43. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.46354.
 63. Tsegaye A.T., Pavlinac P.B., Turyagyenda L. et al. The Role of Food Insecurity and Dietary Diversity on Recovery from Wasting among Hospitalized Children Aged 6–23 Months in Sub-Saharan Africa and South Asia. *Nutrients*. 2022;14(17):3481. DOI: 10.3390/nul14173481.
 64. Ventura J.C., Silveira T.T., Bechard L. et al. Nutritional screening tool for critically ill children: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2022;80(6):1392–1418. DOI: 10.1093/nutrit/nuab075.
 65. Verwaaijen E.J., van Hulst A.M., Molinger J. et al. The utility of a portable muscle ultrasound in the assessment of muscle alterations in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2023;14(5):2216–2225. DOI: 10.1002/jcsm.13305.
 66. Vieira Gonçalves L., Oliveira A.G., Barracosa M. et al. Nutritional Risk and Malnutrition in Paediatrics: From Anthropometric Assessment to Strongkids® Screening Tool. *Acta medica portuguesa*. 2023;36(5):309–316. DOI: 10.20344/amp.16768.
 67. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.24.36.006
УДК 616.1-007.24-053.1+616.7-07-08-092

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Арина Александровна Кулаева¹, Марат Риатович Гафиатулин²,
Ксения Александровна Гафиатулина², Линард Юрьевич Артюх^{2, 3},
Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано², Аделя Руслановна Искалиева²,
Анастасия Дмитриевна Гурлева⁴

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, ул. Литовская, д. 2

³ Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

⁴ Городская поликлиника № 114, Детское поликлиническое отделение № 75.
197350, г. Санкт-Петербург, ул. Шаврова, д. 21/2

Контактная информация: Марат Риатович Гафиатулин — клинический ординатор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. профессора С.А. Рейнберга.
E-mail: gafiatuln_2000@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-1717> SPIN: 5832-4224

Для цитирования: Кулаева А.А., Гафиатулин М.Р., Гафиатулина К.А., Артюх Л.Ю., Оппедизано М.Д.Л., Искалиева А.Р., Гурлева А.Д. Сравнительная характеристика краниовертебральных аномалий. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.24.36.006>

Поступила: 10.08.2024

Одобрена: 22.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Представлен литературный обзор некоторых врожденных аномалий краниовертебрального перехода, частота встречаемости которых сильно варьирует (чаще всего выбранные для анализа аномалии являлись случайной диагностической находкой), а также обзор коморбидных заболеваний и их симптоматических проявлений. Проанализированные патологии могут быть обнаружены у пациентов любой возрастной группы, так как патологии костно-мышечной и нервной системы и связанные с ними жалобы, в частности боль в голове и шее, могут беспокоить как взрослых, так и детей. Имеются коморбидные признаки, встречающиеся только при определенной аномалии, что может помочь заподозрить конкретную нозологическую форму. Болезненность в области головы и шеи — одна из наиболее частых жалоб при обращении к специалистам как общей практики, так и к неврологам. Первопричиной таких симптомов могут служить различные патологии сосудов и костной системы, в частности краниовертебральные аномалии (КВА). В менее чем половине случаев КВА проявляются клинически, причем симптомы часто схожи с симптомами других заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниовертебральные аномалии, аномалия Киммерли, синдром Клиппеля–Фейля, мальформация Киари

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CRANIOVERTEBRAL ABNORMALITIES. LITERATURE REVIEW

© Arina A. Kulaeva¹, Marat R. Gafiatuln², Ksenia A. Gafiatulina², Linard Yu. Artyukh^{2, 3},
Mikhail G.L. Oppedizano², Adelia R. Iskalieva², Anastasia D. Gurleva⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

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

³ City Mariinsky Hospital. 56 Liteiny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

⁴ City Polyclinic № 114 Children's Polyclinic Department № 75. 21/2 Shavrov str., Saint Petersburg 197350 Russian Federation

Contact information: Marat R. Gafiatulin — Resident of the Department of Modern Diagnostic Methods and Radiotherapy named after Professor S.A. Reinberg. E-mail: gafiatulin_2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-1717> SPIN: 5832-4224

For citation: Kulaeva AA, Gafiatulin MR, Gafiatulina KA, Artyukh LYu, Oppedizano M.G.L., Iskalieva AR, Gurleva AD. Comparative characteristics of craniovertebral abnormalities. Literature review. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):71–83. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.24.36.006>

Received: 10.08.2024

Revised: 22.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. The article presents a literary review of some congenital anomalies of the craniovertebral junction, the frequency of which varies greatly (most often the anomalies selected for analysis were an accidental diagnostic finding), as well as a review of comorbid diseases and their symptomatic manifestations. The analyzed pathologies can be found in patients of any age group, since pathologies of the musculoskeletal and nervous systems and related complaints, in particular pain in the head and neck, can bother both adults and children. There are comorbid signs that occur only with a certain anomaly, which may help to suspect a specific nosological form. Soreness in the head and neck is one of the most frequent complaints when contacting specialists in both general practice and neurologists. The root cause of such symptoms may be various vascular and bone system pathologies, in particular craniovertebral abnormalities (CVA). In less than half of cases, CVA is manifested clinically, and the symptoms are often similar to those of other diseases.

KEYWORDS: craniovertebral anomalies, Kimmerli anomaly, Klippel–Feil syndrome, Chiari malformation

ВВЕДЕНИЕ

Краниовертебральные аномалии (КВА) — дефекты развития структур, локализующихся в районе краниовертебрального перехода, которые могут вовлекать структуры головного и спинного мозга или костные образования основания черепа и двух первых шейных позвонков [5]. Врожденные аномалии краниовертебрального перехода включают неврологические мальформации (сирингомиелия), костные мальформации (атлантаксия, дислокация), базилярная инвагинация, плоское основание черепа и неполную шейную сегментацию, а также пороки развития мягких тканей (короткая шея) [2, 49]. Ключевым моментом в улучшении качества жизни и ее продолжительности является своевременная диагностика таких состояний. В большинстве случаев (80–90%) КВА протекают бессимптомно, что значительно осложняет их диагностику, однако манифестация признаков, возникающая зачастую либо в раннем возрасте, либо в периоде 20–30 лет на фоне провоцирующего фактора, например травмы, клинически проявляется полиморфизмом, что во многом объясняется вовлечением в процесс позвоночной артерии и ее нервных образований [1, 6, 23, 38]. Обладая такой информацией, становится очевидна роль педиатра как специалиста, который

первым может столкнуться с проявлениями этих заболеваний, а значит, раньше направить пациента на углубленное дообследование с использованием современных методов визуализации, окончательно верифицирующих клинический диагноз. В данной статье собраны наиболее частые как неспецифические, так и патогномоничные симптомы, помогающие заподозрить КВА.

АНОМАЛИЯ КИММЕРЛИ

Аномалия Киммерли (АК) — наиболее часто встречающаяся аномалия краниовертебрального перехода, которая заключается в оссификации задней атлантозатылочной мембраны, в результате чего формируется костная перемычка, образующая из борозды атланта канал или полуканал, через который проходят позвоночная артерия (ПА) и затылочный нерв (рис. 1). Общая распространенность АК, по данным ряда авторов, варьирует от 5,5 до 9,6%, при этом нет однозначных сведений о преобладании этой патологии у мужского или женского пола [3, 4, 43, 48].

АК классифицируется следующим образом.

1. По расположению мостика:

- *ponticulus posterior atlantis* — задний мостик над ПА между суставным отростком и задней дугой атланта (встречается в 10–15,5% случаев);

- *ponticulus lateralis atlantis* — латеральный мостик между суставным и поперечным отростками атланта (встречается в 7% случаев);
- *ponticulus posterolateralis* — мостик между поперечным отростком и задней дугой атланта (встречается в 5% случаев) [20].

2. По полноте кольца:

- полностью закрытое кольцо (встречается в 9,1% случаев);
- неполное кольцо (встречается в 13,6% случаев) [32].

3. По расположению дуги справа или слева:

- полная правосторонняя дуга — 11,4% случаев;
- полная левосторонняя дуга — 7,7% случаев;
- полная двусторонняя дуга — 24,9% случаев;
- неполная двусторонняя дуга — 17,25% случаев;
- неполная правосторонняя дуга — 18,7% случаев;

- неполная левосторонняя дуга — 20,05% случаев [36].

В ходе анализа литературы было выявлено 10 наиболее часто встречающихся патологий у пациентов с аномалией Киммерли (табл. 1). При этом у большинства пациентов отмечались хроническая головная боль и головокружения, которые могут иметь как сосудистую, так и неврологическую этиологию.

МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ

Мальформации Киари представляют собой гетерогенную группу аномалий задней черепной ямки и краниовертебрального соединения, характеризующихся грыжей миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия, обычно в сочетании с различной степенью опущения ствола мозга. Эти пороки развития были описаны в конце XVIII века австрийским патологоанатомом Хансом Киари, проводившим вскрытия детей [14, 16, 33, 42]. Классификация, изначально состоящая из трех вариантов этой патологии, сегодня насчитывает 9 подтипов (табл. 2).



a/a



б/б

Рис. 1. Рентгенограммы пациентов с аномалией Киммерли: а — рентгенограмма мужчины 40 лет с неполной односторонней аномалией Киммерли (указана стрелкой); б — рентгенограмма мужчины 64 лет с полной односторонней аномалией Киммерли (указана стрелкой)

Fig. 1. Radiographs of patients with Kimmerli anomaly: a — radiograph of a 40-year-old man with incomplete unilateral Kimmerli anomaly (indicated by the arrow); b — radiograph of a 64-year-old man with complete unilateral Kimmerli anomaly (indicated by the arrow)

Таблица 1

Table 1

Наиболее частые патологии при аномалии Киммерле

The most common pathologies in Kimmerle anomaly

Автор и год публикации / Author and year of publication	Патология / Pathology							
	Хроническая головная боль / Chronic headache	Головокружение / Dizziness	Тошнота / Nausea	Нарушение ритма по данным ЭКГ / Crash of rhythm on ECG	Вертебробазилярная недостаточность / Craniovertebral failure	Дроп-атака / Drop attack	Мозжечковая атака / Cerebellar ataxia	Сопутствующие ДДЗШОП / Collateral DDDCS
Чертков и соавт. (2005) [7] / Chertkov et al. (2005) [7]	80% (n=205)	98% (n=251)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	60% (n=154)	98% (n=251)	НД / ND
Przemysław A. et al. (2018) [34] / Przemysław A. et al. (2018) [34]	41% (n=168)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Янова Э. и соавт. (2021) [8] / Yanova E. et al. (2021) [8]	69% (n=31)	69% (n=31)	69% (n=31)	НД / ND	18% (n=8)	НД / ND	НД / ND	60% (n=27)
Split W. et al. (2004) [40] / Split Wi et al. (2004) [40]	83% (n=90)	59% (n=63)	10% (n=11)	40% (n=43)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Lutsik A.A. et al. (2016) [21] / Lutsik A.A. et al. (2016) [21]	100% (n=11)	100% (n=11)	–	82% (n=9)	6% (n=1)	НД / ND	НД / ND	45% (n=5)
Всего / Total	644	346	42	52	8	154	251	27

Примечание: ДДЗШОП — дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, НД — нет данных.
Note: DDDCS — degenerative-dystrophic diseases of the cervical spine, ND — no data available.

Несмотря на многочисленные формы, наиболее распространенным является 1-й тип, выделенный самим Киари. Долгое время мальформация Киари 1-го типа считалась спорадическим заболеванием и, к сожалению, одно из немногочисленных упоминаний о встречаемости этой нозологии имеется в статье 2000 года, где авторы ретроспективно оценили более 22 500

Таблица 2

Современная классификация типов мальформации Киари

Table 2

Modern classification of types of Chiari malformation

Тип / Type	Автор и год публикации / Author and year of publication	Признаки данного варианта / The signs of this variant
Мальформация Киари 0-го типа / Chiari malformation type 0	Таббс и соавт. (2001) [44] / Tubbs et al. (2001) [44]	Низкое расположение мозжечка, увеличение затылочного отверстия в переднезаднем размере, наличие сирингомиелии / Low location of the cerebellum, enlargement of the occipital foramen in anteroposterior size, the presence of syringomyelia
Мальформация Киари 0,5-го типа / Chiari malformation type 0.5	Моргенштерн и соавт. (2020) [27] / Morgenstern et al. (2020) [27]	Вентральное обвитие миндалин вокруг продолговатого мозга / Ventral entanglement of the tonsils around the medulla oblongata
Мальформация Киари 1-го типа / Chiari malformation type 1	Киари (1891) [14] / Chiari (1891) [14]	Грыжевое выпячивание мозжечка в спинномозговой канал через большое затылочное отверстие / Herniated protrusion of the cerebellum into the spinal canal through the large occipital foramen
Мальформация Киари 1,5-го типа / Chiari malformation type 1.5	Таббс и соавт. (2004) [44] / Tubbs et al. (2004) [44]	Дистопия миндалин мозжечка, небольшое растяжение IV желудочка и ствола головного мозга / Herniated protrusion of the cerebellum into the spinal canal through the large occipital foramen
Мальформация Киари 2-го типа / Chiari malformation type 2	Киари (1891) [14] / Chiari (1891) [14]	Смещение миндалин, нижней части червя мозжечка, моста, продолговатого мозга, растянутого IV желудочка / Displacement of the tonsils, the lower part of the cerebellar worm, the bridge, the medulla oblongata, the stretched fourth ventricle
Мальформация Киари 3-го типа / Chiari malformation type 3	Киари (1891) [14] / Chiari (1891) [14]	Выраженное каудальное смещение всех образований задней черепной ямки с формированием подзатылочного или высокого шейного энцефаломенингоцеле / Pronounced caudal displacement of all formations of the posterior cranial fossa with the formation of an occipital or high cervical encephalomeningocele
Мальформация Киари 3,5-го типа / Chiari malformation type 3.5	Фисан и соавт. (2016) [17] / Fisan et al. (2016) [17]	Мозжечково-шейное энцефалоцеле, соединенное с передней кишкой / Cerebellar-cervical encephalocele connected to the anterior intestine
Мальформация Киари 4-го типа / Chiari malformation type 4	Киари (1895) [13] / Chiari (1895) [13]	Гипоплазия или аплазия мозжечка без смещения / Hypoplasia or aplasia of the cerebellum without displacement
Мальформация Киари 5-го типа / Chiari malformation type 5	Таббс и соавт. (2012) [45] / Tubbs et al. (2012) [45]	Грыжа затылочной доли через большое затылочное отверстие / Hernia of the occipital lobe through the large occipital foramen

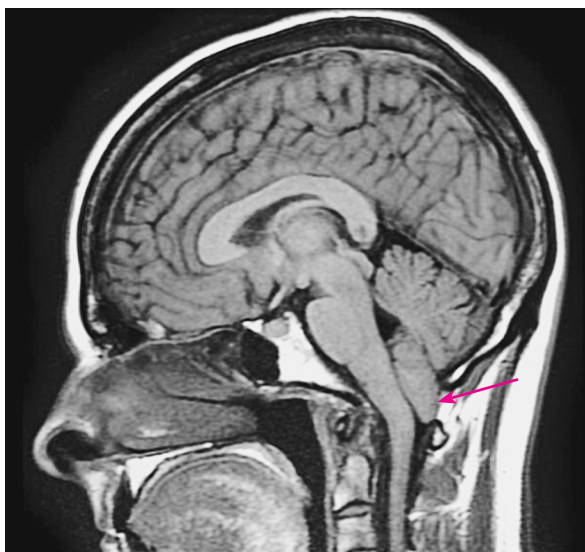


Рис. 2. Мальформация Киари 1-го типа (выпячивание миндалин мозжечка указано стрелкой)

Fig. 2. Chiari malformation type 1 (bulging of the tonsils of the cerebellum is indicated by an arrow)

магнитно-резонансных томограмм (МРТ) головного мозга, а распространенность составила 0,8% [24]. Однако сами авторы утверждают, что исследовались пациенты исключительно с неврологическими проявлениями, а это значит, что пациентов без симптоматики может быть гораздо больше.

В таблице 3 представлены наиболее частые клинические проявления, например цефалгия и цервикалгия. Однако помимо перечисленных коморбидных состояний существует множество более редких проявлений. Так, например, гидроцефалия встречается у 4–18% больных, страдающих мальформацией Киари, у 5–20% снижено количество гормона роста [28, 29]. Были найдены публикации, в которых имел место паралич голосовых связок у детей до года, а также дисфагия у нескольких взрослых [10, 11, 25, 46, 47].

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ–ФЕЙЛЯ

В основе синдрома Клиппеля–Фейля лежит аномальное сращение шейных позвонков, часто на уровне C_{II} и C_{III} , что обусловлено нарушением деления или нормальной сегментации позвонков шейного отдела позвоночника в раннем внутриутробном развитии. Это состояние приводит к характерному появлению трех самых распространенных симптомов: короткой шее, низкой линии роста волос, асимметрии лица и ограниченной подвижности шеи [19]. Синдром Клиппеля–Фейля — редкое

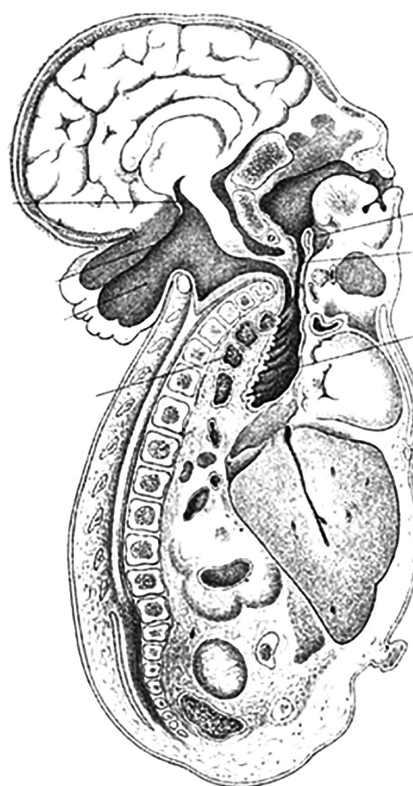


Рис. 3. Сагиттальный разрез головы, шеи и туловища пациента с мальформацией Киари 3,5-го типа [17]: 1 — мост и продолговатый мозг; 2 — просвет пищевода; 3 — желудок; 4 — кишечник; 5 — пещера энцефаломieloцистоцеле, соединяющаяся с пищеводом; 6 — голосовая щель; 7 — передняя мозговая оболочка; 8 — четырехглавые тела; 9 — сердце; 10 — печень

Fig. 3. Sagittal incision of the head, neck and trunk of a patient with Chiari malformation type 3.5 [17]: 1 — pons cerebelli and medulla oblongata; 2 — lumen of the esophagus; 3 — stomach; 4 — intestines; 5 — cave of encephalomyelocystocele connecting to the esophagus; 6 — glottis; 7 — anterior meninges; 8 — quadriceps; 9 — heart; 10 — liver

заболевание (встречается приблизительно в 1 случае из 40 000), однако имеющиеся данные основаны на наблюдениях за пациентами с неврологическими симптомами. И поэтому реальная распространенность синдрома, как и мальформации Арнольда–Киари, вероятно, значительно выше [18].

По рентгенологической классификации, предложенной Самарцисом и соавт. в 2006, синдром Клиппеля–Фейля подразделяют на три типа:

- 1) наличие одного сросшегося сегмента шейного отдела;
- 2) несколько несмежных сросшихся сегментов шейного отдела;

Таблица 3

Наиболее частые патологии при мальформации Киари 1-го типа

Table 3

The most common pathologies in type 1 Chiari malformation

Патология / Pathology														
Автор и год публикации / Author and year of publication	Костно-мышечная система / Musculoskeletal system		Нервная система / Nervous system						Боль / Pain				Другое / Other	
	СКФ / KFS	Сколиоз / Scoliosis	Нистагм / Nystagmus	ДК / DE	СТЧ / DTS	ОК / NE	МА / CA	Голова / Head	Шея / Neck	Тело / Body	Конечности / Limbs	Апноэ во сне / Sleep apnea	Дисфагия / Dysphagia	НФ I-го типа / NF I type
K. S. Paul et al. (1983) [31]	НД / ND	НД / ND	26% (n=19)	56% (n=40)	40% (n=28)	52% (n=57)	НД / ND	34% (n=24)	13% (n=9)	11% (n=8)	11% (n=8)	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Bart D. and co-author. (2000) [15]	НД / ND	НД / ND	НД / ND	64% (n=14)	68% (n=15)	23% (n=5)	27% (n=6)	36% (n=8)	36% (n=8)	64% (n=14)	64% (n=14)	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Aitken L. A. et al. (2009) [9]	НД / ND	2% (n=1)	НД / ND	2% (n=1)	НД / ND	6% (n=3)	8% (n=4)	55% (n=28)	12% (n=86)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Milhorat, T H et al. (1999) [25]	НД / ND	НД / ND	26% (n=96)	19% (n=64)	22% (n=81)	33% (n=120)	НД / ND	63% (n=230)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	38% (n=140)	43% (n=157)	НД / ND
Tubbs et al. (2011) [46]	3% (n=15)	18% (n=90)	НД / ND	НД / ND	НД / ND	8% (n=41)	4% (n=19)	40% (n=200)	40% (n=200)	40% (n=200)	НД / ND	5% (n=25)	4% (n=20)	5% (n=25)
Miraglia et al. (2016) [26]	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	НД / ND	2% (n=9)
Всего / Total	15	91	115	119	124	226	29	490	303	222	22	165	177	34

Примечание: ДК — дистония конечностей; МА — мозжечковая атаксия; НД — нет данных; НФ 1 — нейрофиброматоз 1-го типа; ОК — онемение конечностей; СКФ — синдром Клиппеля-Фейля; СТЧ — снижение температурной чувствительности.

Note: DE — dystonia of the extremities; CA — cerebellar ataxia; ND — no data; NF 1 — neurofibromatosis type 1; NE — numbness of the extremities; KFS — Klippel-Feil syndrome; DTS — decrease in temperature sensitivity.

Таблица 4

Коморбидные патологии, найденные при анализе статей с описанием клинических случаев синдрома Клиппеля–Фейля

Table 4

Comorbid pathologies found in the analysis of articles clinical cases of Klippel–Feil syndrome

Автор и год публикации / Author and year of publication	Патология / Pathology							Сердечно-сосудистая система / The cardiovascular system
	Внешние признаки / External signs		Костно-мышечная система / Musculoskeletal system			Нервная система / The nervous system		
	Низкая линия роста волос / Low hairline	Короткая шея / Short neck	Ограничение подвижности шеи / Limitation of neck mobility	Сколиоз / Scoliosis	Деформация Шпренгеля / Deformation of the Sprengel		Миелопатия ШОП / Myelopathy CS	
Bejiqi R. et al. (2011) [12]	100% (n=5)	100% (n=5)	100% (n=5)	НД / ND	40% (n=2)	НД / ND	НД / ND	100% (n=5)
Srinivasan E.S. et al. (2020) [41]	86% (n=6)	86% (n=6)	100% (n=7)	86% (n=6)	НД / ND	86% (n=6)	43% (n=3)	НД / ND
Rouvreau P. et al. (1998) [35]	47% (n=9)	47% (n=9)	47% (n=9)	21% (n=4)	63% (n=12)	НД / ND	НД / ND	НД / ND
Xu N et al. (2023) [48] Öner A and co. (1976) [30] Mahirogullari et al. (2006) [22] Schaverien et al. (2004) [39] Morrison S.G. et al. (1968) [28]	54% (n=375)	54% (n=375)	54% (n=380)	35% (n=246)	26% (n=182)	86% (n=603)	43% (n=303)	14% (n=95)
Bcero / Total	395	395	401	256	196	609	306	100

Примечание: ВПС — врожденный порок сердца; НД — нет данных; ШОП — шейный отдел позвоночника.
Note: CHD — congenital heart disease; ND — no data available; CS — cervical spine.

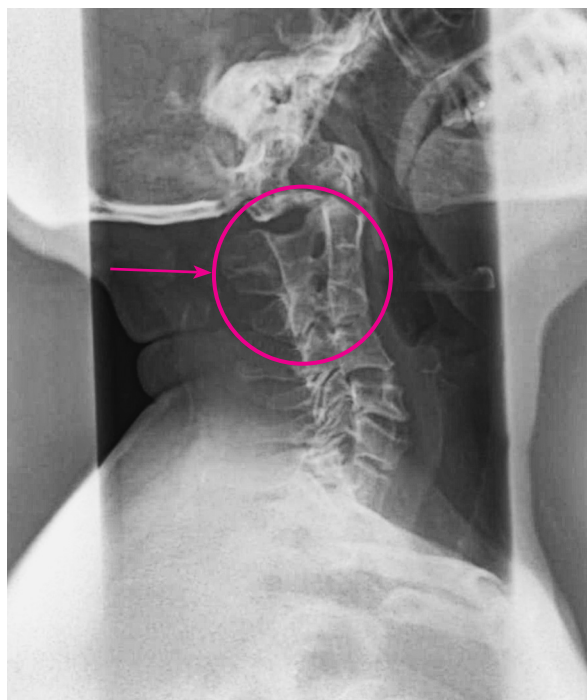


Рис. 4. Синдром Клиппеля–Фейля (сросшиеся позвонки расположены в круге)

Fig. 4. Klippel–Feil syndrome (fused vertebrae are located in a circle)

3) несколько смежных сросшихся сегментов шейного отдела [18].

Клинические проявления данного синдрома имеют характерную картину, которая помогает в постановке диагноза: короткая шея, низкая линия роста волос и ограниченное движение шеи. Однако симптоматическая триада проявляется менее чем у 50% пациентов, и может присутствовать широкий спектр иных аномалий (табл. 4). Среди наиболее часто встречающихся сопутствующих патологий были выявлены: деформация Шпренгеля (20–30%), сопутствующие врожденные пороки сердца (5–30%), сколиоз (50%) [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор исследований, посвященных проблеме врожденных патологий краниовертебрального перехода, показал, что несмотря на нередко бессимптомное течение мальформация Киари, аномалия Киммерли и синдром Клиппеля–Фейля имеют схожие симптомы, затрудняющие дифференциальную диагностику до проведения инструментального исследования. Несмотря на это существуют и некоторые патогномоничные проявления, помогающие специалистам в постановке пра-

вильного диагноза и, как следствие, в выборе верной тактики лечения. Результаты, полученные нами, могут быть использованы в клинической практике врачей при дифференциальной диагностике этих нозологий или помогут заподозрить какую-либо из них, ориентируясь на жалобы и объективный осмотр пациента.

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

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология: национальное руководство. Том 1. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. EDN: YPWACF.
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Издание 3-е, дополненное и переработанное. СПб.: Фолиант; 2009. EDN: QLSVXZ.
3. Гафиатулин М.Р., Забинский В.Д., Яценко Е.В. Аномалия Киммерле. *Forcipe*. 2021;4(1):130.
4. Гафиатулин М.Р., Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю., Абаканович Е.В. О распространенности аномалии Киммерли. *Forcipe*. 2022;5(3):61–62.
5. Лобзин С.В., Юркина Е.А. Краниовертебральные аномалии: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). *Вестник Северо-Западного государственного*

- медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014;6(4):86–93.
6. Ульрих Э.В. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2002. EDN: VTGEGN.
 7. Чертков А.К., Климов М.Е., Нестерова М.В. К вопросу о хирургическом лечении больных с вертебробазилярной недостаточностью при аномалии Киммерле. Хирургия позвоночника. 2005;(1):69–73. DOI: 10.14531/ss2005.1.69-73.
 8. Янова Э.У., Мардиева Г.М., Юлдашев Р.А. Оценка кровообращения при аномалии Киммерле. Re-health journal. 2021;1(9).
 9. Aitken L.A. et al. Chiari type I malformation in a pediatric population. Pediatric neurology. 2009;40(6):449–454.
 10. Almotairi Fawaz S. et al. Swallowing Dysfunction in Adult Patients with Chiari I Malformation. Journal of neurological surgery. 2018;79(6):606–613. DOI: 10.1055/s-0038-1655758.
 11. Arora Nikhil et al. Bilateral Vocal Cord Palsy with Arnold Chiari Malformation: A Rare Case Series. Journal of clinical and diagnostic research. JCDR. 2016;10(9):MR01–MR03. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20135.8443.
 12. Bejiqi R. et al. How often is Klippel-Feil Syndrome associated with congenital heart disease presentation of five cases and a review of the literature. Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. 2019;4(3):110–116.
 13. Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns, des pons und der medulla oblongata. Folge von congenitaler hydrocephalie des grosshirns. Deskschr Akad Wiss Wien. 1895;63:71–116.
 14. Chiari H. Ueber veränderungen des kleinhirns infolge von hydrocephalie des grosshirns. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1891;42:1172–1175.
 15. Depreitere B et al. Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with a Chiari malformation: a retrospective analysis of 22 patients. Clinical neurology and neurosurgery. 2000;102(2):91–96. DOI: 10.1016/s0303-8467(00)00073-1.
 16. Dyste G.N. et al. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. Journal of neurosurgery. 1989;71(2):159–68. DOI: 10.3171/jns.1989.71.2.0159.
 17. Fisahn C. et al. The Chiari 3.5 malformation: a review of the only reported case. Child's Nervous System. 2016;32:2317–2319.
 18. Frikha Rim. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. Clinical Dysmorphology. 2020;29(1):55–37. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000301.
 19. Gruber Jillian et al. The Prevalence of Klippel-Feil Syndrome: A Computed Tomography-Based Analysis of 2,917 Patients. Spine deformity. 2018;6(4):448–453. DOI: 10.1016/j.jspd.2017.12.002.
 20. KR D., Parashuram R. Morphological Study Of Ponticuli In Adult Human Atlas Vertebrae. Int J Anat Res. 2020;8(1):7320–7323.
 21. Lutsik A.A., Peganov A.I., Kazantsev V.V., Ratkin I.K. Vertebrobasilar insufficiency due to osseous abnormalities of the craniovertebral junction. Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika). 2016;13(4):49–55. DOI: 10.14531/ss2016.4.49-55.
 22. Mahiroğullari Mahir et al. Klippel-Feil sendromu ve eşlik eden doğumsal anomaliler: 23 olgunun incelenmesi [Klippel-Feil syndrome and associated congenital anomalies: study of 23 cases]. Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2006;40(3):234–239. (In Turkish).
 23. Mark V et al. Independent factors associated with outcomes of parachute mitral valve in 84 patients. Circulation. 2004;109(19):2309–2313. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129269.98460.C8.
 24. Meadows J. et al. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. Journal of neurosurgery. 2000;92(6):920–926.
 25. Milhorat T.H. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery. 1999;44(5):1005–1017. DOI: 10.1097/00006123-199905000-00042.
 26. Miraglia E. et al. “Chiari type 1 malformation in Neurofibromatosis type 1: experience of a center and review of the literature”. La Clinica terapeutica. 2016;167(1):e6–10. DOI: 10.7417/T.2016.1912.
 27. Morgenstern P.F. et al. Ventrolateral tonsillar position defines novel Chiari 0.5 classification. World Neurosurgery. 2020;136:444–453.
 28. Morrison S.G., Perry L.W., Scott L.P. 3rd. Congenital brevicollis (Klippel-Feil syndrome) and cardiovascular anomalies. Am J Dis Child. 1968;115(5):614–20. DOI: 10.1001/archpedi.1968.02100010616015.
 29. Mulroy Eoin et al. Syringomyelia-Associated Dys-tonia: Case Series, Literature Review, and Novel Insights. Movement disorders clinical practice. 2019;6(5):387–392. DOI: 10.1002/mdc3.12772.
 30. Öner A., Aşansu M.A., Akman Y.E. Sprengel Deformity: Comprehensive Evaluation of Concomitant Spinal and Extraspinal Anomalies in 90 Patients. Spine (Phila Pa 1976). 2020;45(18):1150–1157. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003523.
 31. Paul K.S. et al. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. Journal of neurosurgery. 1983;58(2):183–187. DOI: 10.3171/jns.1983.58.2.0183.
 32. Pękala P.A. et al. Presence of a foramen arcuale as a possible cause for headaches and migraine: Systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience. 2018;54:113–118.
 33. Poretti A. et al. Chiari type 1 deformity in children: pathogenetic, clinical, neuroimaging, and management aspects. Neuropediatrics. 2016;293–307.
 34. Pękala P.A., Henry B.M., Phan K., Pękala J.R., Tattera D., Walocha J.A., Tubbs R.S., Tomaszewski K.A.

- Presence of a foramen arcuale as a possible cause for headaches and migraine: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2018;54:113–118. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.05.008.
35. Rouvreau P. et al. Assessment and neurologic involvement of patients with cervical spine congenital synostosis as in Klippel-Feil syndrome: study of 19 cases. *Journal of pediatric orthopedics*. 1985;7(3):179–185. DOI: 10.1097/01202412-199807000-00001.
 36. Saleh A. et al. How Common Is the Ponticulus Posticus? *Spine*. 2018;43(8):436–441.
 37. Samartzis D.D., Herman J., Lubicky J.P., Shen F.H. Classification of congenitally fused cervical patterns in Klippel-Feil patients: epidemiology and role in the development of cervical spine-related symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):798–804. DOI: 10.1097/01.brs.0000239222.36505.46.
 38. Santalova G.V., Tuturova E.A., Sluzhaeva O.V., Serezhkina Yu.V., Sofina A.V. Multifaceted autonomic dysfunction syndrome: A case of combined Kimmerle's anomaly and Chiari malformation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1):129–134. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-129-134.
 39. Schaverien Mark V. et al. Independent factors associated with outcomes of parachute mitral valve in 84 patients. *Circulation*. 2004;10(19):2309–2313. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129269.98460.C8.
 40. Split W., Sawrasiewicz-Rybak M. Zespół objawów klinicznych w anomalii Kimmerlego [Clinical symptoms and signs in Kimmerle anomaly]. *Wiad Lek*. 2002;55(7-8):416–422. (In Polish).
 41. Srinivasan E.S. et al. Klippel-Feil Syndrome with Cervical Diastematomyelia in an Adult with Extensive Cervicothoracic Fusions: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2020;139:274–280.
 42. Thompson D.N.P. Chiari I-a 'not so' congenital malformation? *Child's Nervous System*. 2019;35(10):1653–1664.
 43. Tubbs R.S. et al. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery*. 2001;48(5):1050–1055.
 44. Tubbs R.S. et al. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2004;101(2):179–183.
 45. Tubbs R.S. et al. A new form of herniation: the Chiari V malformation. *Child's Nervous System*. 2012;28:305–307.
 46. Tubbs R Shane et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 2011;7(3):248–56. DOI: 10.3171/2010.12.PEDS10379.
 47. Xu N., Tian Y., Yue L., Yan M., Hung K.L., Hou X., Li W., Wang S. Clinical and Surgical Characteristics of Patients with Atlantoaxial Dislocation in the Setting of Sandwich Fusion: A Case-Control Analysis of Over 500 Patients with Mid-Term to Long-Term Follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2023;105(10):771–778. DOI: 10.2106/JBJS.22.01004.
 48. Xu Xiaoyan et al. Research Progress of Ponticulus Posticus: A Narrative Literature Review. *Frontiers in surgery*. 2022;9. DOI:10.3389/fsurg.2022.834551
 49. Yu Y., Li G.Q., Xu Y.L., Zhang Y.N. [Research Progress on the Application of Goel Technique in Craniovertebral Junction Anomalies]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2023;45(1):101–107. DOI: 10.3881/j.issn.1000.503X.14637.

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. i dr. *Neurology: a national guide*. Tom 1. 2-e izdanie, perebotannoe i dopolnennoe. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. EDN YPWACF. (In Russian).
2. Voroncov I.M., Mazurin A.V. *Propaedeutics of childhood diseases*. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Saint Petersburg: Foliant; 2009. EDN: QLSVXZ. (In Russian).
3. Gafiatulin M.R., Zabinskij V.D., Yacenko E.V. Anomaly Kimmerle. *Forcipe*. 2021;4(1):130. (In Russian).
4. Gafiatulin M.R., Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu., Abakanovich E.V. On the prevalence of the Kimmerli anomaly. *Forcipe*. 2022;5(3):61–62. (In Russian).
5. Lobzin S.V., Yurkina E.A. Craniovertebral anomalies: principles of systematization, theories of occurrence, clinical manifestations (literature review). *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova*. 2014;6(4):86–93. (In Russian).
6. Ul'rih E.V. *Vertebrology in terms, figures, drawings*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2002. EDN: VTGEGN. (In Russian).
7. Chertkov A.K., Klimov M.E., Nesterova M.V. On the issue of surgical treatment of patients with vertebrobasilar insufficiency in Kimmerle anomaly. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2005;1:69–73. DOI: 10.14531/ss2005.1.69-73. (In Russian).
8. Yanova E.U., Mardieva G.M., Yuldashev R.A. Assessment of blood circulation in Kimmerli anomaly *Re-health journal*. 2021;1(9). (In Russian).
9. Aitken L.A. et al. Chiari type I malformation in a pediatric population. *Pediatric neurology*. 2009;40(6):449–454.
10. Almotairi Fawaz S. et al. Swallowing Dysfunction in Adult Patients with Chiari I Malformation. *Journal of neurological surgery*. 2018;79(6):606–613. DOI: 10.1055/s-0038-1655758.
11. Arora Nikhil et al. Bilateral Vocal Cord Palsy with Arnold Chiari Malformation: A Rare Case Series. *Journal of clinical and diagnostic research. JCDR*. 2016;10(9):MR01–MR03. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20135.8443.

12. Bejiqi R. et al. How often is Klippel-Feil Syndrome associated with congenital heart disease presentation of five cases and a review of the literature. *Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2019;4(3):110–116.
13. Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns, des pons und der medulla oblongata. Folge von congenitaler hydrocephalie des grosshirns. *Deskschr Akad Wiss Wien*. 1895;63:71–116.
14. Chiari H. Ueber veränderungen des kleinhirns infolge von hydrocephalie des grosshirns. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1891;42:1172–1175.
15. Depreitere B et al. Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with a Chiari malformation: a retrospective analysis of 22 patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2000;102(2):91–96. DOI: 10.1016/s0303-8467(00)00073-1.
16. Dyste G.N. et al. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. *Journal of neurosurgery*. 1989;71(2):159–68. DOI: 10.3171/jns.1989.71.2.0159.
17. Fisahn C. et al. The Chiari 3.5 malformation: a review of the only reported case. *Child's Nervous System*. 2016;32:2317–2319.
18. Frikha Rim. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clinical Dysmorphology*. 2020;29(1):55–37. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000301.
19. Gruber Jillian et al. The Prevalence of Klippel-Feil Syndrome: A Computed Tomography-Based Analysis of 2,917 Patients. *Spine deformity*. 2018;6(4):448–453. DOI: 10.1016/j.jspd.2017.12.002.
20. KR D., Parashuram R. Morphological Study Of Ponticuli In Adult Human Atlas Vertebrae. *Int J Anat Res*. 2020;8(1):7320–7323.
21. Lutsik A.A., Peganov A.I., Kazantsev V.V., Ratkin I.K. Vertebrobasilar insufficiency due to osseous abnormalities of the craniovertebral junction. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2016;13(4):49–55. DOI: 10.14531/ss2016.4.49-55.
22. Mahiroğullari Mahir et al. Klippel-Feil sendromu ve eşlik eden doğumsal anomaliler: 23 olgunun incelenmesi [Klippel-Feil syndrome and associated congenital anomalies: study of 23 cases]. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2006;40(3):234–239. (In Turkish).
23. Mark V et al. Independent factors associated with outcomes of parachute mitral valve in 84 patients. *Circulation*. 2004;109(19):2309–2313. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129269.98460.C8.
24. Meadows J. et al. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. 2000;92(6):920–926.
25. Milhorat T.H. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1005–1017. DOI: 10.1097/00006123-199905000-00042.
26. Miraglia E. et al. “Chiari type 1 malformation in Neurofibromatosis type 1: experience of a center and review of the literature”. *La Clinica terapeutica*. 2016;167(1):e6–10. DOI: 10.7417/T.2016.1912.
27. Morgenstern P.F. et al. Ventrolateral tonsillar position defines novel Chiari 0.5 classification. *World Neurosurgery*. 2020;136:444–453.
28. Morrison S.G., Perry L.W., Scott L.P. 3rd. Congenital brevicollis (Klippel-Feil syndrome) and cardiovascular anomalies. *Am J Dis Child*. 1968;115(5):614–20. DOI: 10.1001/archpedi.1968.02100010616015.
29. Mulroy Eoin et al. Syringomyelia-Associated Dys-tonia: Case Series, Literature Review, and Novel Insights. *Movement disorders clinical practice*. 2019;6(5):387–392. DOI: 10.1002/mdc3.12772.
30. Öner A., Aşansu M.A., Akman Y.E. Sprengel Deformity: Comprehensive Evaluation of Concomitant Spinal and Extraspinal Anomalies in 90 Patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(18):1150–1157. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003523.
31. Paul K.S. et al. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *Journal of neurosurgery*. 1983;58(2):183–187. DOI: 10.3171/jns.1983.58.2.0183.
32. Pękala P.A. et al. Presence of a foramen arcuale as a possible cause for headaches and migraine: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;54:113–118.
33. Poretti A. et al. Chiari type 1 deformity in children: pathogenetic, clinical, neuroimaging, and management aspects. *Neuropediatrics*. 2016;293–307.
34. Pękala P.A., Henry B.M., Phan K., Pękala J.R., Tattera D., Walocha J.A., Tubbs R.S., Tomaszewski K.A. Presence of a foramen arcuale as a possible cause for headaches and migraine: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2018;54:113–118. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.05.008.
35. Rouvreau P. et al. Assessment and neurologic involvement of patients with cervical spine congenital synostosis as in Klippel-Feil syndrome: study of 19 cases. *Journal of pediatric orthopedics*. 1985;7(3):179–185. DOI: 10.1097/01202412-199807000-00001.
36. Saleh A. et al. How Common Is the Ponticulus Posticus? *Spine*. 2018;43(8):436–441.
37. Samartzis D.D., Herman J., Lubicky J.P., Shen F.H. Classification of congenitally fused cervical patterns in Klippel-Feil patients: epidemiology and role in the development of cervical spine-related symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(21):798–804. DOI: 10.1097/01.brs.0000239222.36505.46.
38. Santalova G.V., Tuturova E.A., Sluzhaeva O.V., Serezhkina Yu.V., Sofina A.V. Multifaceted autonomic dysfunction syndrome: A case of combined Kimmerle's anomaly and Chiari malformation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1):129–134. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-129-134.

39. Schaverien Mark V. et al. Independent factors associated with outcomes of parachute mitral valve in 84 patients. *Circulation*. 2004;10(19):2309–2313. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129269.98460.C8.
40. Split W., Sawrasewicz-Rybak M. Zespół objawów klinicznych w anomalii Kimmerlego [Clinical symptoms and signs in Kimmerle anomaly]. *Wiad Lek*. 2002;55(7-8):416-422. (In Polish).
41. Srinivasan E.S. et al. Klippel–Feil Syndrome with Cervical Diastematomyelia in an Adult with Extensive Cervicothoracic Fusions: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2020;139:274–280.
42. Thompson D.N.P. Chiari I-a ‘not so’ congenital malformation? *Child's Nervous System*. 2019;35(10):1653–1664.
43. Tubbs R.S. et al. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery*. 2001;48(5):1050–1055.
44. Tubbs R.S. et al. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2004;101(2):179–183.
45. Tubbs R.S. et al. A new form of herniation: the Chiari V malformation. *Child's Nervous System*. 2012;28:305–307.
46. Tubbs R Shane et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*. 2011;7(3):248–56. DOI: 10.3171/2010.12.PEDS10379.
47. Xu N., Tian Y., Yue L., Yan M., Hung K.L., Hou X., Li W., Wang S. Clinical and Surgical Characteristics of Patients with Atlantoaxial Dislocation in the Setting of Sandwich Fusion: A Case-Control Analysis of Over 500 Patients with Mid-Term to Long-Term Follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2023;105(10):771–778. DOI: 10.2106/JBJS.22.01004.
48. Xu Xiaoyan et al. Research Progress of Ponticulus Posticus: A Narrative Literature Review. *Frontiers in surgery*. 2022;9. DOI: 10.3389/fsurg.2022.834551
49. Yu Y., Li G.Q., Xu Y.L., Zhang Y.N. [Research Progress on the Application of Goel Technique in Craniovertebral Junction Anomalies]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2023;45(1):101–107. DOI: 10.3881/j.issn.1000.503X.14637.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.74.93.007

УДК 615.19+581.13+547.595.9+616.12-008.46-036.12-092

ГАРМОНИЯ И РИСК: РОЛЬ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

© Андрей Сергеевич Галенко, Михаил Константинович Рагозин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2**Контактная информация:** Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542**Для цитирования:** Галенко А.С., Рагозин М.К. Гармония и риск: роль сердечных гликозидов в современной кардиологии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 84–92.DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.93.007>**Поступила:** 12.08.2024**Одобрена:** 20.08.2024**Принята к печати:** 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. В представленной работе рассматривается значимость и актуальность применения сердечных гликозидов в современной кардиологии. Основываясь на обзоре актуальных научных публикаций, произведен анализ эффективности данной группы препаратов в лечении сердечно-сосудистой патологии. Обсуждаются как преимущества, так и недостатки применения сердечных гликозидов, с фокусом на их роль в улучшении сократительной функции миокарда и контроле электрофизиологических параметров сердца. Работа призвана обновить знания о сердечных гликозидах, а также определить перспективы как для дальнейшего научного поиска, так и для их клинического применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечные гликозиды, дигоксин, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий

HARMONY AND RISK: THE ROLE OF CARDIAC GLYCOSIDES IN MODERN CARDIOLOGY

© Andrey S. Galenko, Mikhail K. Ragozin

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

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2931-8413> SPIN: 7727-2542**For citation:** Galenko AS, Ragozin MK. Harmony and risk: the role of cardiac glycosides in modern cardiology. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):84–92. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.93.007>**Received:** 12.08.2024**Revised:** 20.08.2024**Accepted:** 01.09.2024

ABSTRACT. The article discusses the importance and relevance of the use of cardiac glycosides in modern cardiology, as well as the efficacy and safety of these medications in managing of cardiovascular disease. The article analyzes recent scientific literature to explore the advantages and disadvantages of using these drugs, focusing on their role in improving myocardial contractility and controlling heart electrophysiological parameters. The aims of the study are to update our understanding of cardiac glycosides and to identify potential areas for further research and clinical application.

KEYWORDS: cardiac glycosides, digoxin, chronic heart failure, atrial fibrillation

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные гликозиды (СГ) представляют собой важный класс лекарственных средств, широко используемых в кардиологии. Препараты данного класса, прежде всего дигоксин, имеют долгую историю применения в медицинской практике, и, несмотря на разнообразные новые методы лечения, они и по сей день остаются актуальными и эффективными. Воздействуя на различные факторы, СГ имеют широкий спектр эффектов, от улучшения сократительной функции миокарда до влияния на электрофизиологические параметры сердца. В нашей работе мы обсудим механизмы действия и фармакологические эффекты СГ, а также рассмотрим особенности их клинического применения в историческом аспекте и современной клинической практике.

Целью данного обзора было оценить роль СГ в лечении кардиоваскулярной патологии на современном этапе и определить перспективы их применения в обозримом будущем. Мы решили проанализировать динамику показаний к назначению СГ за последние тридцать лет, выяснить причины существенного сокращения частоты их применения, оценить современную роль в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также рассмотреть вероятные перспективы их применения в обозримом будущем. Проведен анализ статей, обзоров, исследований в научной медицинской литературе по обозначенной теме. Сбор материалов проводился в электронных библиотеках Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, использованы статьи информационных ресурсов PubMed, Embase, eLIBRARY, Google Scholar, The Lancet, а также международные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП).

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

История применения сердечных гликозидов (СГ) насчитывает более полутора тысяч лет. Так, в древности (500–1200 гг. н.э.) наперстянка — основной природный источник СГ — находила применение в народной медицине в качестве средства, вызывающего рвоту. В тот же период появилось первое упоминание об использовании наперстянки для лечения периферических отеков в ирландском справочнике Mediggon midwai. В 1542 г.

Леонард Фукс в своем учебнике по ботанике *De historia stirpium* впервые описал и художественно изобразил наперстянку, присвоив ей латинское название *Digitalis purpurea* [20]. В 1775 г. Эразм Дарвин, дед знаменитого ученого Чарльза Дарвина, опубликовал работы, в которых описал шесть успешных случаев лечения «сердечной водянки» препаратом из наперстянки, который применял его отец, прадед Чарльза Дарвина. Через 10 лет английский ботаник, физиолог и практикующий врач Уильям Уитеринг представил свою знаменитую монографию «Сообщение о наперстянке и некоторых лечебных сторонах ее действия: заметки из практики при лечении отеков и некоторых других заболеваний», содержащую данные о терапевтических свойствах и токсичности наперстянки [33]. В то время, в XVIII столетии, активные компоненты листьев наперстянки пурпурной были одним из немногих эффективных средств от водянки и чуть ли не единственным препаратом, который продолжает применяться в кардиологии и по сей день. В Центральном государственном историческом архиве СССР в Ленинграде была найдена рукопись русского хирурга С.А. Рейха «О пользе *digitalis purpurea* при водянке», из которой стало известно, что изучение лечебных свойств наперстянки в России началось в 1785 г. С.П. Боткин называл дигиталис «наперстяночной травой» и считал его одним из самых ценных лекарственных средств, имевшихся в его распоряжении [1].

Сэр Джеймс Маккензи, один из наиболее известных кардиологов начала прошлого века, говорил: «Мое личное мнение относительно дигиталиса, как правило, заключается в том, что он имеет поразительное воздействие на те изменения у пациента, которые вызываются сердечной недостаточностью, и это воздействие проявляется независимо от того, регулярный пульс или нет» [27].

К ставшей крылатой фразе Дэвида Шерфа: «Я не знаю противопоказаний к назначению дигиталиса, за исключением тех случаев, где он не показан», — следует лишь добавить: «кроме дигиталисной интоксикации» [1].

В отечественной монографии Б.Е. Вотчала и М.Е. Слуцкого также четко и однозначно сформирована позиция относительно этой группы препаратов: «Пожалуй, более правильно было бы говорить не о “противопоказаниях”, а о “противопоказании”, так как имеется лишь одно абсолютное противопоказание к назначению СГ — дигиталисная интоксикация. При так называемых относительных

противопоказаниях к гликозидной терапии в действительности речь идет либо о повышенной чувствительности к токсическому действию препаратов наперстянки, либо просто об отсутствии показаний к их назначению» [1].

Ниже представлен перечень показаний к назначению СГ на основании отечественных монографий прошлых лет, в частности В.И. Метелицы [5] и уже упоминавшейся работы Б.Е. Вотчала и М.Е. Слуцкого.

1. Сердечная недостаточность: независимо от формы (острой или хронической), локализации (правожелудочковой или левожелудочковой) и причин (гипертоническая болезнь, кардиосклероз, врожденные или приобретенные пороки сердца) — главное показание для применения сердечных гликозидов.

2. Суправентрикулярные тахикардии и тахикардии: при невозможности устранения причин пароксизмов мерцания предсердий (например, ангиогенный кардиосклероз), СГ могут быть использованы для попытки преобразования пароксизмального мерцания в постоянную форму.

3. Профилактика сердечной недостаточности: СГ, замедляя частоту сердечных сокращений и улучшая эффективность миокарда, могут предотвращать или замедлять развитие сердечной недостаточности.

4. Пароксизмальная мерцательная аритмия: применяются для контроля сердечного ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии.

Как мы видим, область применения СГ в относительно недалеком прошлом была крайне обширна, соответственно, применялись они так же широко.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Коротко остановимся на механизмах действия СГ. Нормальная сократительная функция кардиомиоцита опирается на три ключевых элемента: потенциал действия, саркоплазматический ретикулум и сократительные белки, взаимосвязь и взаимодействие между которыми происходит посредством ионных токов, прежде всего за счет ионов кальция (Ca^{2+}). Так, сокращение кардиомиоцита начинается с деполяризации клеточной мембраны, вызванной потенциалом действия. Это происходит за счет внутреннего тока натрия (Na^+). Затем открываются кальциевые каналы, позволяя войти Ca^{2+} в цитоплазму клетки [25]. Увеличение уровня Ca^{2+} в цитоплазме стимулирует взаимодействие сократительных бел-

ков, актина и миозина, что вызывает сокращение. Саркоплазматический ретикулум играет ключевую роль в релаксации, перекачивая Ca^{2+} из цитоплазмы обратно в пространство ретикулума с помощью аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимого кальциевого насоса. СГ усиливают сократительную функцию миокарда путем изменения внутриклеточного баланса ионов Ca^{2+} и активации саркоплазматического ретикулума. Они подавляют активность Na-K-ATFазы , что приводит к накоплению натрия внутри клетки. Это замедляет активность Na/Ca-обменника , повышая уровень Ca^{2+} в цитоплазме. Высвобожденный Ca^{2+} взаимодействует с сократительными белками, актином и миозином, увеличивая силу сокращения миокарда и повышая эффективность выброса крови из сердца. Кроме того, СГ воздействуют на проводящую систему сердца, замедляя проводимость в атриовентрикулярном (АВ) соединении и увеличивая его рефрактерность, чем объясняется их эффективность при некоторых видах аритмий. СГ усиливают также парасимпатическое воздействие, стимулируя вагус и воздействуя на барорецепторы, что может приводить к брадикардии и дополнительным изменениям в сердечной активности [7, 19, 24].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

СГ обладают сложным воздействием на механические и электрофизиологические процессы в сердце. Влияя на обмен Na-K-ATFазы в кардиомиоцитах, они увеличивают внутриклеточные концентрации натрия, стимулируя мембранный потенциал покоя и активируя кальциевые каналы. Этот процесс, в свою очередь, приводит к усилению положительного инотропного эффекта. При избыточных уровнях дигоксина насыщается саркоплазматический ретикулум, вызывая высвобождение Ca^{2+} и его обратный захват. Это ведет к перегрузке Ca^{2+} , вызывая перемещение Ca^{2+} и Na^+ внутрь клетки во время диастолы, что приводит к незначительной подпороговой электрической деполяризации, известной как постдеполяризация. Но эти колебания могут суммироваться, достигая порога и вызывая быстрые электрические импульсы. Последующие деполяризации, обусловленные избытком Ca^{2+} , лежат в основе тахикардий, вызванных дигоксином.

Дигоксин также обладает парасимпатическим действием, проявляющимся в увеличении активности блуждающего нерва в

действию на синусовый и АВ-узлы, что замедляет деполяризацию синусово-предсердного узла и увеличивает рефрактерный период АВ-узла, приводя к снижению сердечной частоты и замедлению проводимости через АВ-соединение. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) дигоксин также обладает антисимпатическим эффектом, включая восстановление чувствительности барорецепторов, сниженной при сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом. В случае токсичности увеличение притока натрия снижает порог мембранного потенциала покоя и увеличивает автоматизм, что может привести к проаритмогенным эффектам. СГ специфически воздействуют на предсердия и АВ-соединение, приводя к улучшению сердечной функции, однако при токсических уровнях могут возникнуть серьезные электрофизиологические изменения, включая блокаду синусового и АВ-узлов [6, 24, 31].

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Из всего бывшего разнообразия сердечных гликозидов, имевшихся в арсенале врача 40–50 лет назад, сегодня в практике остался лишь один дигоксин. Поворотной точкой к изменению тенденции в применении дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью является исследование DIG (Digitalis Investigation Group) 1997 г. [18]. В ходе него было установлено, что пациенты, принимающие дигоксин, имеют меньший риск госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности. Пациенты, получавшие плацебо вместо дигоксина, имели более высокий процент госпитализаций. Эффект дигоксина был подтвержден независимо от предыдущего приема. Группа дигоксина также показала меньшее количество госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, в то время как в группе плацебо было меньше смертей от других сердечных причин. Однако самым важным заключением из результатов исследования стало то, что дигоксин не оказывал влияния на общую смертность, не снижал ее, хотя снижал как общую частоту госпитализаций, так и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Необходимо также отметить длительное наблюдение за почти 1700 пациентами после прекращения приема дигоксина: в течение двух лет госпитализаций было больше

на 18%, но различий в общей смертности не зафиксировано. Эти данные более точно определяют значение дигоксина в терапии ХСН [3, 4, 11].

Одной из основных причин снижения тенденции к назначению дигиталиса стали данные, которые указывали на отсутствие влияния дигоксина на смертность, а следовательно, на прогноз пациента. К тому времени для лечения ХСН уже широко использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые существенно снижали смертность среди пациентов с этим заболеванием. Так, например, в рамках исследования CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) I [17], первого из серии исследований, направленного на оценку воздействия иАПФ на смертность пациентов с ХСН, установлено, что при приеме эналаприла смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса снизилась на 40%.

В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [30] было установлено, что иАПФ эффективны не только у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, но также у тех, у кого отмечается бессимптомное снижение сократительной функции левого желудочка.

После публикации результатов исследования DIG заметно уменьшилась частота назначений дигиталиса: доля пациентов с сердечной недостаточностью, получавших дигиталис, снизилась с 68% в 1996–1997 гг. до 61% в 1998–1999 гг. [16]. Со временем назначение дигиталиса еще более значительно сократилось, и эта тенденция сохраняется и по сей день, независимо от пола, возраста или среднего уровня креатинина в сыворотке крови, о чем свидетельствует работа Digoxin Use and Digoxin Toxicity in the Post-DIG Trial Era [22].

Помимо DIG, влияние на судьбу дигоксина оказали и другие исследования, которые как поддерживали, так и, порой, ухудшали репутацию препарата. В частности, к ним относится перспективное исследование Analysis From the AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Study [32], в ходе которого был получен интересный результат, касающийся применения дигоксина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В нем принимали участие 4060 пациентов с ФП и высоким риском инсульта, проводилось сравнение контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений на протяжении четырех лет. Среди участников

2816 человек (69,4%) принимали дигоксин. В течение среднего периода наблюдения в 3,5 года умерло 666 пациентов, при этом использование дигоксина ассоциировалось с повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая клинические и демографические факторы. Анализ подгрупп показал, что эффект дигоксина был одинаков для пациентов как с сердечной недостаточностью, так и без нее, подчеркивая необходимость переосмысления его роли в лечении ФП.

Важно также отметить ретроспективное исследование Digoxin Use and Heart Failure Outcomes [15], в котором оценивалась эффективность дигоксина у пациентов с ХСН. Те, кто принимал дигоксин, показали худшие показатели в сравнении с теми, кто его не принимал: более низкая фракция выброса левого желудочка, систолическое давление, высокая частота сердечных сокращений, а также больше случаев ФП, отеков и других негативных событий, включая более высокую смертность и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Анализ данных исследования SOLVD также подтвердил увеличение смертности и неблагоприятных исходов при использовании дигоксина [23].

Резюмируя, можно выделить следующие основные причины, по которым назначение СГ имеет низкую популярность среди практикующих специалистов.

1. Появление новых препаратов: в настоящее время существуют более современные и безопасные альтернативы для лечения ХСН и аритмий. Использование иАПФ, бета-адреноблокаторов и других классов препаратов предпочтительнее в силу их более предсказуемого действия и меньшего риска токсичности.

2. Возможные побочные эффекты и токсичность: дигоксин может вызывать различные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, аритмии, а также имеет выраженную токсичность при превышении терапевтической дозы.

3. Узкий терапевтический индекс: дигоксин имеет узкий диапазон доз, что означает, что между терапевтической и токсичной дозой существует очень небольшой интервал. Это делает его применение сложным и требует тщательного контроля концентрации в крови.

4. Трудности в контроле дозы: из-за различий в индивидуальной чувствительности и фармакокинетике дигоксина достижение оптимальной дозы может быть затруднительным.

5. Проблемы с фармакодинамикой препарата: при пероральном применении дигоксин плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что также создает трудности в поддержании стабильной концентрации в крови.

Однако имеются и веские аргументы, свидетельствующие в пользу дигоксина. Так, например, *post-hoc* анализ данных исследования DIG — Digoxin and Reduction in Mortality and Hospitalization in Heart Failure: a Comprehensive *post-hoc* Analysis of the DIG Trial [12] — вносит большой вклад в понимание потенциальных эффектов при назначении дигоксина. Согласно этому исследованию, при достижении концентрации дигоксина в плазме крови (SDC) 0,5–0,9 нг/мл снижается смертность и госпитализации у всех пациентов с сердечной недостаточностью, включая пациентов с сохраненной систолической функцией. При более высоком SDC дигоксин снижает количество госпитализаций при ХСН, но не влияет на смертность или госпитализации по всем причинам.

Важным является исследование Mechanisms, Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era [14], которое демонстрирует значительное снижение токсичности дигоксина в течение нескольких десятилетий, что коррелирует с широким внедрением мониторинга концентрации препарата в сыворотке крови, усовершенствованными методами дозирования и повышенной осведомленностью о лекарственном взаимодействии.

Почему, несмотря на это, все еще возникают случаи токсичности дигоксина? Предполагается, что эти случаи связаны с медицинскими ошибками, совершенными врачами или пациентами, и, следовательно, большинство из них могли бы быть предотвращены.

Важным пунктом является также открытие Fab-антител (фрагмент антитела, который взаимодействует с антигенными детерминантами) к дигоксину. Fab-фрагменты быстро связывают дигоксин в крови и интерстициальную жидкость, перераспределяя его из внутриклеточных запасов ткани в центральный компартмент. Несмотря на большой объем распределения дигоксина, начало действия Fab-фрагментов происходит всего за несколько минут. Применение антидигоксиновых Fab-антител у пациентов с его передозировкой характеризуется очень высокой эффективностью, достигая полного избавления от токсичности в течение 4 часов в 80–90% случаев [13, 21].

В настоящее время показаниями к применению дигоксина, в свете современных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, являются [9]:

ХСН у пациентов с синусовым ритмом:

- стабильная хроническая ХСН II–IV функционального класса при наличии симптомов, несмотря на оптимальное применение других лекарственных препаратов (иАПФ / антагонисты рецепторов к ангиотензину / валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики).

У пациентов с ФП [8]:

- при ФП или трепетании предсердий (ТП) с сохраненной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 40\%$) рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС); для случаев со сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВЛЖ $< 40\%$) в пределах ФП или ТП предпочтительными вариантами для контроля ЧСС являются бета-адреноблокаторы и дигоксин.

Клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ФП [10] дают следующие указания касательно применения дигоксина:

- У пациентов с ФП и быстрым желудочковым ответом, у которых бета-блокаторы и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов неэффективны или противопоказаны, для контроля ЧСС можно рассмотреть возможность применения дигоксина, отдельно или в сочетании с вышеупомянутыми препаратами. Эти рекомендации имеют класс обоснованности 2А.

Работы последних лет показали неожиданные и все еще мало изученные эффекты СГ. Так, в эксперименте СГ продемонстрировали противоопухолевую [26], противовирусную [28] и иммуномодулирующую [29] активность, что может открыть совершенно новые области применения данной группы препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение СГ в медицине прошло сложный и неоднозначный путь — от препаратов для лечения патологии желудочно-кишечного тракта до основных средств лечения сердечно-сосудистой патологии, достигнув пика своей популярности во второй половине XX века, а затем в кратчайшие сроки перейдя в разряд

«препаратов-изгоев», практически выйдя из клинической практики. Проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований и внедрение в практику данных медицины, основанной на доказательствах, привело и приводит к пересмотру показаний к назначению многих лекарственных средств. Но, как справедливо заметил великий немецкий философ Гегель, развитие различных явлений и феноменов происходит по спирали [2]. И мы видим, что, по мере накопления новых данных и переосмысления уже имеющихся, появления новых технологий, позволяющих добиваться более безопасного применения препарата, повышения относительной ценности качества жизни в сравнении с ее продолжительностью, дигоксин как основной представитель класса СГ постепенно начинает возвращаться из клинического забвения в повседневную практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дигоксин представляет собой сложный препарат с большим количеством ограничений, но его безопасное и эффективное применение возможно при точном соблюдении дозы и контроле. У пациентов с ХСН, достигших целевой концентрации (0,5–0,9 нг/мл), дигоксин оптимально воздействует на Na-K-АТФазную помпу, вызывая положительные инотропные эффекты. В случае ФП дигоксин замедляет проводимость в АВ-соединении, влияя на хронотропные параметры. Но при всей эффективности, дигоксин подвержен изменчивой фармакокинетике, требующей тщательного контроля, особенно у пожилых и у пациентов с нарушениями почечной функции и низкой мышечной массой. Несмотря на узкий терапевтический индекс и переменный профиль фармакокинетики, правильное дозирование и мониторинг, основанный на учете индивидуальных факторов, делают дигоксин эффективным и безопасным. СГ в целом и дигоксин в частности еще далеко не исчерпали свой терапевтический потенциал и, вероятно, в ближайшем будущем вновь займут достойное место в арсенале средств лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

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

1. Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. Сердечные гликозиды. М.: Медицина; 1973.
2. Гегель Г.В.Ф. Наука логики. СПб.: Наука; 1997.
3. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
4. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. EDN: RPWCXZ.
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М.: МИА; 2005.
6. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Опыт применения интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда. Педиатр. 2018;9(5):21–26. DOI: 10.17816/PED9521-26.
7. Федорец В.Н., Жабина Р.М., Майстренко Д.Н., Вологодина И.В., Красильникова Л.А., Василенко В.С., Овчинников И.В. Хроническая сердечная недостаточность как проявление кардиотоксичности у онкологических больных. Медицина: теория и практика. 2022;7(4):78–87.
8. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
10. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2024;83(1):109–279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
11. Ahmed A., Gambassi G., Weaver M.T., Young J.B., Wehrmacher W.H., Rich M.W. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. Am J Cardiol. 2007;100(2):280–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.099.
12. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E., Lloyd-Jones D.M., Aban I.B., Colucci W.S., Adams K.F., Gheorghiade M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. European Heart Journal. 2006;178–186. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687.
13. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P.-Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81(6):1744–52. DOI: 10.1161/01.cir.81.6.1744.
14. Bauman J.L., Didomenico R.J., Galanter W.L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(2):77–86. DOI: 10.2165/00129784-200606020-00002.
15. Butler J., Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T., Carson P., Cohn J.N. Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Congest Heart Fail. 2010;16(5):191–5. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00161.x.
16. Camerini A., Griffo R., Fabbri G., Aspromonte N., Ingrilli F., Lucci D., Naccarella F., Maggioni A.P. Use of digitalis in the treatment of heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). Italian Heart Journal. 2004;5(7):523–529.
17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429–1435. DOI: 10.1016/S0002-9149(88)80087-0.
18. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
19. Fozzard H.A., Sheets M.F. Cellular mechanism of action of cardiac glycosides. J Am Coll Cardiol. 1985;5(Suppl A):10A–15A. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80458-7.
20. Fuchs L. De historia stirpium commentarii insignes, Basileae: In officinal singriniana. 1542.

21. Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., Tilson H.H., Hlatky M.A., Furberg C.D., Kirkpatrick C.H., Strauss H.C., Smith T.W. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):590–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80170-6.
22. Hussain Z., Swindle J., Hauptman P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail.* 2006;12(5):343–6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.02.005.
23. Johnstone D., Limacher M., Rousseau M., Liang C.S., Ekelund L., Herman M., Stewart D., Guillothe M., Bjerken G., Gaasch W., Held P., Verter J., Stewart D., Yusuf S. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol.* 1992;70(9):894–900. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90734-g.
24. Kanji S., MacLean R.D. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):527–35. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.005.
25. Kelly R.A. Cardiac glycosides and congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1990;65(10):10E–16E; discussion 22E–23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90245-v.
26. Kumavath R., Paul S., Pavithran H., Paul M.K., Ghosh P., Barh D., Azevedo V. Emergence of Cardiac Glycosides as Potential Drugs: Current and Future Scope for Cancer Therapeutics. *Biomolecules.* 2021;11(9):1275. DOI: 10.3390/biom11091275.
27. Mackenzie J. The future of medicine. London: Oxford University Press; 1919.
28. Newman R.A., Sastry K.J., Arav-Boger R., Cai H., Matos R., Harrod R. Antiviral Effects of Oleandrin. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:503–515. DOI: 10.2147/JEP.S273120.
29. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules.* 2021;11(5):659. DOI: 10.3390/biom11050659.
30. SOLVD Investigators; Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
31. Sonnenblick M., Abraham A.S., Meshulam Z., Eyalath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6371):1089–91. DOI: 10.1136/bmj.286.6371.1089.
32. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M., Shah J., Morales G., Macaulay T., Sorrell V.L., Campbell C.L., Gurley J., Anaya P., Nasr H., Bai R., Di Biase L., Booth D.C., Jondeau G., Natale A., Roy D., Smyth S., Moliterno D.J., Elayi C.S. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J.* 2013;34(20):1481–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
33. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other disease. In: Willius F.A., Keys T.E. *Classics of Cardiology.* New York: Henry Schuman, 1941;1:231–252.

REFERENCES

1. Votchak B.E., Sluckij M.E. Cardiac glycosides. Moscow: Medicina; 1973. (In Russian).
2. Gegel' G.V.F. The Science of Logic. Saint Petersburg: Nauka; 1997. (In Russian).
3. Glushchenko V.A., Irkliencko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. *Medicina i organizaciya zdravoohraneniya.* 2019;4(1):56–63 (In Russian).
4. Medik V.A., Yur'ev V.K. Public health and healthcare. Second edition, revised and expanded. *Izdanie vtoroe, ispravlennoe i dopolnennoe.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. EDN: RPWCXZ. (In Russian).
5. Metelica V.I. Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Medicines. 3rd ed. Moscow: MIA; 2005. (In Russian).
6. Timofeev E.V., Abdaliev Ch.A., Zemcovskij E.V. The experience of using an Internet ECG to optimize the timing of hospitalization of patients with acute myocardial infarction. *Pediatr.* 2018;9(5):21–26. DOI: 10.17816/PED9521-26. (In Russian).
7. Fedorec V.N., Zhabina R.M., Majstrenko D.N., Vologdina I.V., Krasil'nikova L.A., Vasilenko V.S., Ovchinnikov I.V. Chronic heart failure as a manifestation of cardiotoxicity in cancer patients. *Medicina: teoriya i praktika.* 2022;7(4):78–87. (In Russian).
8. Atrial Fibrillation. Russian clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594. (In Russian).
9. Chronic Heart Failure. Russian clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russian).
10. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC.* 2024;83(1):109–279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
11. Ahmed A., Gambassi G., Weaver M.T., Young J.B., Wehrmacher W.H., Rich M.W. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):280–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.099.
12. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E., Lloyd-Jones D.M., Aban I.B., Colucci W.S., Adams K.F., Gheorghiade M.

- Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal*. 2006;178–186. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687.
13. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P.-Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*. 1990;81(6):1744–52. DOI: 10.1161/01.cir.81.6.1744.
 14. Bauman J.L., Didomenico R.J., Galanter W.L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(2):77–86. DOI: 10.2165/00129784-200606020-00002.
 15. Butler J., Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T., Carson P., Cohn J.N. Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):191–5. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00161.x.
 16. Camerini A., Griffo R., Fabbri G., Aspromonte N., Ingrilli F., Lucci D., Naccarella F., Maggioni A.P. Use of digitalis in the treatment of heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). *Italian Heart Journal*. 2004;5(7):523–529.
 17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429–1435. DOI: 10.1016/S0002-9149(88)80087-0.
 18. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
 19. Fozzard H.A., Sheets M.F. Cellular mechanism of action of cardiac glycosides. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(Suppl A):10A–15A. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80458-7.
 20. Fuchs L. De historia stirpium commentarii insignes, Basileae: In officinal singriniana. 1542.
 21. Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., Tilson H.H., Hlatky M.A., Furberg C.D., Kirkpatrick C.H., Strauss H.C., Smith T.W. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):590–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80170-6.
 22. Hussain Z., Swindle J., Hauptman P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail*. 2006;12(5):343–6. DOI: 10.1016/j.card-fail.2006.02.005.
 23. Johnstone D., Limacher M., Rousseau M., Liang C.S., Ekelund L., Herman M., Stewart D., Guillothe M., Bjerken G., Gaasch W., Held P., Verter J., Stewart D., Yusuf S. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol*. 1992;70(9):894–900. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90734-g.
 24. Kanji S., MacLean R.D. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):527–35. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.005.
 25. Kelly R.A. Cardiac glycosides and congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1990;65(10):10E–16E; discussion 22E–23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90245-v.
 26. Kumavath R., Paul S., Pavithran H., Paul M.K., Ghosh P., Barh D., Azevedo V. Emergence of Cardiac Glycosides as Potential Drugs: Current and Future Scope for Cancer Therapeutics. *Biomolecules*. 2021;11(9):1275. DOI: 10.3390/biom11091275.
 27. Mackenzie J. The future of medicine. London: Oxford University Press; 1919.
 28. Newman R.A., Sastry K.J., Arav-Boger R., Cai H., Matos R., Harrod R. Antiviral Effects of Oleandrin. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:503–515. DOI: 10.2147/JEP.S273120.
 29. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. *Biomolecules*. 2021;11(5):659. DOI: 10.3390/biom11050659.
 30. SOLVD Investigators; Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
 31. Sonnenblick M., Abraham A.S., Meshulam Z., Ey-lath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6371):1089–91. DOI: 10.1136/bmj.286.6371.1089.
 32. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M., Shah J., Morales G., Macaulay T., Sorrell V.L., Campbell C.L., Gurley J., Anaya P., Nasr H., Bai R., Di Biase L., Booth D.C., Jon-deau G., Natale A., Roy D., Smyth S., Moliterno D.J., Elayi C.S. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1481–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
 33. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other disease. In: Willius F.A., Keys T.E. *Classics of Cardiology*. New York: Henry Schuman, 1941;1:231–252.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.98.17.008

УДК 551.464.796+616.1+616.61-036.12-07-084-08+616-006

РОЛЬ БЕЛКА КЛОТО В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Татьяна Вячеславовна Чивиргина, Елена Николаевна Чернышева,
Оксана Эседуллаевна Султанова

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

Контактная информация: Татьяна Вячеславовна Чивиргина — ассистент кафедры кардиологии факультета последипломного образования. E-mail: tanushka1096@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1113-0294> SPIN: 8038-4240

Для цитирования: Чивиргина Т.В., Чернышева Е.Н., Султанова О.Э. Роль белка Клото в патогенезе некоторых заболеваний. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 93–99.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.98.17.008>

Поступила: 11.08.2024

Одобрена: 20.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Обзорная статья посвящена влиянию белка Клото на возникновение и течение некоторых заболеваний (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания). Ген Клото локализуется в хромосомах 5, 12, 13 и состоит из кодирующей последовательности в виде пяти экзонов и четырех интронов, экспрессируется в наибольшем объеме дистальными почечными канальцами. Белок Клото относят к классу гормональных белков, он определяет функции и состояние многих обменных процессов, некоторых ионных каналов, ряда органов — паращитовидной железы, печени, сердца, поджелудочной железы. Экспрессия белка Клото динамически регулируется в зависимости от внешних факторов, возраста и наличия заболеваний, и механизмы регуляции его синтеза представляют большой интерес. Результаты клинических исследований, посвященных изучению белка Клото, показывают, что значительное количество патологических состояний сопровождается снижением его синтеза. К ним относятся нефропатии различного происхождения, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Данный обзор посвящен детализации возможных механизмов влияния белка Клото на развитие указанной нозологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Белок Клото, сердечно-сосудистая система, хроническая болезнь почек, онкология

THE ROLE OF THE CLOTHO PROTEIN IN PATHOGENESIS OF CERTAIN DISEASES. LITERATURE REVIEW

© Tatyana V. Chivirgina, Elena N. Chernysheva, Oksana E. Sultanova

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

Contact information: Tatyana V. Chivirgina — Assistant of the Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Education. E-mail: tanushka1096@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1113-0294>
SPIN: 8038-4240

For citation: Chivirgina TV, Chernysheva EN, Sultanova OE. The role of the Clotho protein in pathogenesis of certain diseases. Literature review. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):93–99. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.98.17.008>

Received: 11.08.2024

Revised: 20.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. The review article is devoted to the effect of Clotho protein on the occurrence and course of certain diseases (arterial hypertension, chronic kidney disease, oncological diseases). The Klotho gene is localized in chromosomes 5, 12 and 13 and consists of a coding sequence

in the form of five exons and four introns, expressed in the largest volume by distal renal tubules. Clotho protein belongs to the class of hormonal proteins, it determines the functions and condition of many metabolic processes, some ion channels, and a number of organs — the parathyroid gland, liver, heart, and pancreas. The expression of the Clotho protein is dynamically regulated depending on external factors, age and the presence of diseases, and the mechanisms of regulation of its synthesis are of great interest. The results of clinical studies devoted to the study of Clotho protein show that a significant number of pathological conditions are accompanied by a decrease in its synthesis. These include nephropathies of various origins, hypertension and diabetes mellitus. This review is devoted to detailing the possible mechanisms of the influence of the Clotho protein on the development of this nosology.

KEYWORDS: Clotho protein, cardiovascular system, chronic kidney disease, oncology

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все чаще причиной инвалидизации, нетрудоспособности, раннего снижения качества жизни становятся болезни сердечно-сосудистой системы, почек и онкологические заболевания. Эти заболевания характеризуются системным воспалительным процессом, приводящим к фенотипическому старению. Одним из важнейших маркеров этого процесса в настоящее время является белок Клото. В данной статье рассматривается его потенциальная роль в патогенезе данных состояний.

В 1997 году профессор Макото Куро-о идентифицировал новый ген, который был назван Клото в честь древнегреческой богини, продлевающей нить жизни [4]. Данный ген был обнаружен при исследовании трансгенных мышей, экспрессирующих натрий-водородный обменник, когда японскими исследователями непреднамеренно был поврежден локус близлежащего гена. Это привело к развитию клинических признаков, напоминающих раннее старение, которые проявлялись атрофией кожи, замедлением роста, уменьшением массы тела и множественными изменениями (поражениями) внутренних органов: инволюцией тимуса, гипогонадизмом, бесплодием, кальцификацией сосудов и мягких тканей, атеросклерозом, остеопорозом, легочной эмфиземой, нейродегенерацией. У животных отмечалось значительное сокращение продолжительности жизни, а при усиленной экспрессии данного гена, наоборот, ее увеличение [20].

Ген Клото локализуется в хромосомах 5, 12, 13 и состоит из кодирующей последовательности в виде пяти экзонов и четырех интронов [3, 4]. Кодирование белка Клото происходит при помощи разных видов мРНК. Одна из них кодирует трансмембранную форму белка, другая — укороченную раство-

римую [3, 7]. Ген Клото экспрессируется в наибольшем объеме дистальными почечными канальцами и, таким образом, также связан с метаболизмом фосфора, кальция и регуляцией работы ионных каналов. Дефицит белка Клото усугубляет повреждение почек и их последующий фиброз [14].

Белок Клото в основном продуцируется в почках, непосредственно выделяется во внеклеточное пространство и присутствует в биологических жидкостях, таких как кровь, ликвор и моча. Белок Клото относят к классу гормональных белков, он определяет функции и состояние многих обменных процессов, некоторых ионных каналов, ряда органов — паращитовидной железы, печени, сердца, поджелудочной железы [4]. Данный белок принадлежит семейству 1-гликозидаз (подсемейство β -глюкуронидаз) и включает в себя α -Клото, β -Клото и родственный Клото. Вышеуказанные белки имеют достаточно высокое сходство между собой, однако они различны по своим функциям и преимущественной локализации в организме [9].

Растворимый α -Клото функционирует как ко-рецептор фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), оказывая, таким образом, опосредованное влияние на минеральный обмен и участвуя в поддержании гомеостаза эндокринной системы. Обнаруживается белок преимущественно в почках, головном мозге и различных биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча и спинномозговая жидкость [18, 20]. β -Клото локализуется, как правило, в жировой ткани организма, реже — в печени. Строение данного белка в своем аминокислотном порядке повторяет строение α -Клото на 41%. Функциональная роль β -Клото заключается в синтезе и метаболизме жирных кислот [16]. Так называемый родственный Клото представляет собой трансмембранный белок с невыясненной функцией, образующий при

контакте с различными рецепторами сложные комплексные структуры [3, 4].

Экспрессия белка Клото динамически регулируется в зависимости от внешних факторов, возраста и наличия заболеваний. В силу этого механизмы регуляции синтеза белка Клото представляют большой интерес в медицине. Целью данного обзора было изучение вопросов влияния белка Клото на здоровье человека, на возникновение и течение некоторых заболеваний.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ О ВЛИЯНИИ БЕЛКА КЛОТО НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Результаты клинических исследований, посвященных изучению белка Клото, показывают, что значительное количество патологических состояний сопровождается снижением его синтеза. К ним, в первую очередь, относятся нефропатии различного происхождения и такие заболевания, как артериальная гипертензия и сахарный диабет [4].

Известно, что хронические болезни почек вызывают интоксикацию уремическими токсинами, которые, в свою очередь, подавляют синтез белка Клото. Фиброзные изменения в тубулярном почечном эпителии, вызванные заболеваниями почек, сопровождаются падением как локальной экспрессии в тканях пораженной почки, так и снижением уровня этого белка в крови. Низкий уровень белка Клото связан с хронической болезнью почек, и его дефицит ассоциирован с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при данной патологии [3]. Важно отметить, что эти ассоциации сохраняются и среди обследованных с сохранной функцией почечной паренхимы.

P. Savvoulidis и соавт. обнаружили наличие корреляционных связей между уровнями кальцитонина, паратиреоидного гормона и белка Клото. Было обнаружено, что белок Клото снижается при ухудшении течения хронической болезни почек, однако выраженной корреляции между уровнем белка Клото и степенью кальцификации коронарных артерий учеными обнаружено не было [20]. Установлено, что экспрессия мРНК Клото в почке начинает уменьшаться на ранних стадиях хронической болезни почек, впоследствии прогрессивно снижаясь до 5% от нормального уровня у больных на диализе. Эти данные с учетом системных биологических эффектов Клото позволяют некоторым авторам формулировать «Клото-центрические» гипотезы о первичности снижения содержания этого бел-

ка в развитии кардиоренального синдрома как модели преждевременного старения [3].

Учеными предпринимались попытки искусственной коррекции уровня белка Клото в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек. При этом были обнаружены выраженное улучшение гистологической картины клубочкового аппарата почек и нормализация костного обмена, что подтверждает ренопротективные свойства белка Клото. Это позволило предположить, что белок Клото можно использовать и в кардиопротективных целях [4, 19].

Несмотря на значительный прогресс профилактических, лечебных и реабилитационных мер в медицине, распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в России остаются высокими [1]. Среди факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, выделяют модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся возраст, пол, отягощенная наследственность, к модифицируемым — дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, а также ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов [2]. Данные обстоятельства определяют необходимость поиска маркера сосудистых катастроф. Белок Клото может стать потенциальным маркером.

Ассоциации полиморфизмов гена Клото и его белка с сердечно-сосудистой патологией в настоящее время представляют большой научный интерес и активно исследуются [20]. Есть данные, согласно которым можно предполагать, что белок Клото способен подавлять окислительный стресс и кальцификацию [18] — центральные процессы, которые прочно закрепились в развитии сосудистой дисфункции и атеросклероза. Участие белка Клото в регулировании продукции оксида азота и ингибировании множества белков, включая ангиотензиноген, ренин, ангиотензин-превращающий фермент и рецепторы ангиотензина II, может оказывать существенное влияние на артериальное давление. Белок Клото рассматривается как важный гуморальный фактор в системном метаболизме глюкозы *in vitro* и *in vivo*. После экспериментальных и клинических исследований было установлено, что низкий уровень белка Клото ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, и, возможно, может являться биомаркером сердечно-сосудистого риска.

Имеются исследования, подтверждающие, что белок Клото экспрессируется в кардиомиоцитах человека. При этом кардиомиоциты пациентов с более высоким сердечно-сосудистым риском показали более низкую экспрессию белка Клото, а высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, в свою очередь, связан с влиянием окислительного стресса [15].

J. Donate-Correa и соавт. проанализировали наличие потенциальной связи между полиморфизмом гена Клото и уровнем его экспрессии в сосудистой стенке, что может свидетельствовать о влиянии уровня белка Клото на частоту заболеваний сердца и риск развития сердечно-сосудистых катастроф [16]. Как независимый предиктор степени тяжести ишемической болезни сердца белок Клото был выделен K. Gosse и соавт. в 2020 году, наряду с сывороточным FGF-23, остеопротегерином и остеопонтином [17].

Была также обнаружена корреляционная связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови и такими ранними предикторами атеросклероза, как толщина интима-медиа сонной артерии, поток-опосредованная дилатация плечевой артерии, толщина эпикардального жира. Таким образом, более низкий уровень белка Клото в сыворотке крови является недавно идентифицированным предиктором атеросклероза наравне с ранее изученными [20].

В исследовании R.S. Paula и соавт. изучалась связь между уровнем белка Клото в сыворотке крови пациентов и анамнезом сердечно-сосудистых событий. С помощью корреляционного и дисперсионного анализа была обнаружена положительная корреляционная связь между низким уровнем белка Клото и предшествующим возникновением инфаркта миокарда [17].

Немалый интерес представляют исследования по изучению позитивного влияния экспрессии гена Клото и уровня белка Клото в сыворотке крови на работу синоатриального узла. Это важно в аспекте изучения причин внезапной сердечной смерти вследствие нарушений сердечного ритма, вызванных дисфункцией синусового узла [15, 16]. Результаты морфологического исследования миокарда лабораторных мышей, подвергшихся введению белка Клото, показали отсутствие дегенеративных изменений. Была также обнаружена достоверная функциональная стабильность работы синусового узла [16].

Снижение экспрессии гена Клото и, как следствие, снижение уровня белка Клото в сыворотке крови приводит к стойким когнитивным нарушениям. Обнаружено зна-

чительное влияние белка Клото на функции олигодендроцитов, включая миелинизацию. Исследования на лабораторных мышах со сниженной экспрессией гена Клото показали значительное снижение синтеза миелина, а количество зрелых олигодендроцитов было значительно ниже у мышей с низким уровнем белка Клото. При этом у подопытных мышей наблюдались выраженные изменения в виде нарушения миелинизации зрительного нерва и мозолистого тела, а также серьезные отклонения от нормы в узлах Ранвье. Данные результаты доказывают, что белок Клото также является ключевым фактором в синтезе и распаде миелина и может быть полезной терапевтической мишенью в вопросах защиты головного мозга от возрастных изменений и восстановления пациентов при рассеянном склерозе [10].

Современные работы свидетельствуют об участии α -Клото не только в процессе старения, но и в регуляции механизмов, задействованных в развитии многих заболеваний, в том числе опухолевых. В соответствии с GLOBOCAN 2020 (Global cancer statistics), общее количество новых случаев онкологических заболеваний для лиц старше 50 лет составляло 15 380 886 в сравнении с 3 312 203 эпизодами для людей до 50 лет (GLOBOCAN 2021: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020). Известно, что канцерогенез и старение объединяют общие биологические механизмы, которые ведут к дегенеративным и гиперпластическим изменениям клеток и тканей, обусловленным антагонистически плеiotропным действием одних и тех же генов [6]. Кроме того, в процессе старения происходит накопление повреждений ДНК, которые вместе с геномной нестабильностью вносят вклад в онкогенез. При этом происходит потеря или ингибирование генов, ответственных за выявление и репарацию повреждений ДНК, что стимулирует постоянную активацию сигнальных путей, поддерживающих онкогенез [5].

При изучении свойств белка Клото было замечено, что его экспрессия в опухолевых тканях значительно отличается (в основном в сторону снижения) от экспрессии в соседних прилегающих здоровых тканях. Это продемонстрировано на препаратах злокачественных опухолей поджелудочной железы и желудка, колоректального, эзофагеального, гепатоцеллюлярного рака и др.

Исследование, проведенное X. Tang и соавт. (2016), выявило значительно повышенную концентрацию растворимого бел-

ка Клото у 40 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода в сравнении с контролем ($p < 0,001$) [17]. Они также показали, что экспрессия белка Клото в опухолевой ткани снижается и обратно коррелирует с клинической и гистологической стадиями злокачественного новообразования, а также с длительностью жизни пациентов после обнаружения опухоли ($p < 0,01$). В то же время авторы отмечали высокий уровень экспрессии β -катенина в клетках плоскоклеточного рака пищевода по сравнению со здоровыми клетками и обратную зависимость по его отношению к уровню экспрессии белка Клото. Результаты твердофазного иммуноферментного анализа показали, что уровень растворимого белка Клото у пациентов с опухолью был значительно выше ($461,50 \pm 43,30$ пг/мл), чем в контрольной группе ($239,37 \pm 20,65$ пг/мл) ($p < 0,001$). Таким образом, предполагается, что растворимый (циркулирующий) белок Клото может использоваться как новый маркер для оценки прогноза и прогрессии злокачественного процесса.

L. Wang и соавт. (2011), изучая белок Клото и развитие рака желудка, выявили, что экспрессия белка Клото в тканях первичной карциномы желудка, а также во всех исследуемых клеточных культурах рака желудка (линии AGS, KATO III, MKN28, MKN45, NCI-N87, SNU1, SNU16) была снижена. При этом продемонстрировано, что эктопическая экспрессия белка Клото подавляла рост опухоли через индукцию апоптоза, супрессию фосфорилирования и экспрессию p21. Снижение экспрессии белка Клото объяснялось гиперметилированием цитозин-гуаниновых островков промотора транскрипции белка Клото, что вело к ускоренному росту опухолевых клеток рака желудка. Применение диметилирующего агента — азануклеотида — повышало экспрессию белка Клото. Важно отметить, что, согласно L. Wang и соавт., гиперметилированный промотор гена белка Клото коррелировал с менее благоприятным прогнозом развития опухолевого процесса. Мультивариантная регрессия Кокса показала, что гиперметилирование промотора Клото является независимым прогностическим фактором развития рака желудка и может быть использовано в качестве маркера данного заболевания [15].

В. Chen и соавт. (2010) в своем исследовании, выполненном на клетках рака легких линии A549 (human lung adenocarcinoma cell line), продемонстрировали, что экспрессия мембранного белка Клото в них была значи-

тельно ниже в сравнении со здоровой легочной тканью ($p < 0,05$). При экспрессии трансмембранного и растворимого белка Клото с использованием плазмидного вектора рост клеток значительно замедлялся, начинался апоптоз, снижалась инвазивная активность. Другая важная клиническая находка заключалась в том, что эффект белка Клото зависел от дозы и/или концентрации его в клетке. Последнее может стать новым прогностическим маркером прогрессирования злокачественного новообразования [13].

Также обнаружено, что белок Клото играет особую роль в регуляции Wnt/ β -катенин-зависимого сигнального пути, повышенная стимуляция которого считается одним из основных путей легочного канцерогенеза. С помощью вестерн-блоттинга было выявлено, что повышенная экспрессия белка Клото в клетках линий аденокарциномы легких A549 и H1975 привела к существенному снижению активных форм β -катенина и экспрессии лиганда Wnt/ β -катенин-зависимого пути — Wnt3a, а также к ингибированию экспрессии генов-мишеней Wnt-пути — c-Мус, Циклин D1, что характеризуется замедлением ракового роста [12].

Позднее В. Chen и соавт. (2018) в своей другой работе продемонстрировали, что повышение экспрессии белка Клото в стареющих легочных фибробластах играет положительную роль в супрессии роста и прогрессирования немелкоклеточного рака легких через регуляцию SASP (senescence-associated secretory phenotype) и подавление продукции и секреции IL-6 и IL-8 стареющими легочными фибробластами, что приводит к значительному угнетению роста раковых клеток, их мезенхимально-эпителиальной трансформации и инвазивной активности [11].

Замечена связь белка Клото с мелкоклеточным раком легких и крупноклеточной нейроэндокринной карциномой легкого. J. Usuda и соавт. (2011) и В. Brominska и соавт. (2019), анализируя клинические данные и результаты, полученные иммуногистохимическим методом, продемонстрировали, что сохраненная экспрессия белка Клото коррелирует с более высокой послеоперационной выживаемостью. Авторы указывают на то, что это может служить маркером благоприятного прогноза [8]. В другой работе Т. Ibi и соавт. (2017) отмечают, что у пациентов с продвинутой стадией сквамозного рака легких экспрессия белка Клото была обнаружена только в 13% случаев, в то время как при карциноме *in situ* выявлялась в 100% случаев [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обзора литературы, следует подчеркнуть, что при развитии различных патологических состояний изменяется уровень экспрессии белка Клото. В силу данного положения регистрация изменения количества белка Клото, несомненно, может быть использована не только для понимания патофизиологических основ развития конкретного заболевания, но и для поиска молекулярно-генетических подходов к его ранней диагностике и лечению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Авторы декларируют ответственность своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика 2017. М.; 2017.
2. Ежов М.В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекоменда-
- ции, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22.
3. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Крюкова Д.В. и соавт. Клиническое значение фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho при хронической болезни почек. Клин. фармакол. и терапия. 2013;2(4):1–5.
4. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и соавт. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме. Успехи физиологических наук. 2020;51(2):88–104.
5. Нестерова К.И., Глинка Е.Ю., Перфилова В.Н. и соавт. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста. Вестник РАМН. 2023;78(1):24–44. DOI: 10.15690/vramn2242.
6. Berben L., Floris G., Wildiers H. et al. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. Cancers (Basel). 2021;13(6):1400. DOI: 10.3390/cancers13061400.
7. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Sci. (Lond.). 2019;133(7):885–904.
8. Brominska B., Gabryel P., Jarmołowska-Jurczyszyn D. et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma. Arch Med Sci. 2019;15(4):1010–1016. DOI: 10.5114/aoms.2018.75889.
9. Buendia-Roldan I., Machuca M.M. et al. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities Sci Rep. 2019;9(1):10801.
10. Chen C.D., Sloane J.A., Li H. et al. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. J. Neurosci. 2013;33:1927–1939.
11. Chen B., Liang Y., Chen L. et al. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. J Cancer. 2018;9(7):1248–1258. DOI: 10.7150/jca.23967.
12. Chen B., Ma X, Liu Sh. et al. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. Cancer Biol Ther. 2012;13(12):1221–1228. DOI: 10.4161/cbt.21420.
13. Chen B., Wang X., Zhao W. et al. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29(1):99. DOI: 10.1186/1756-9966-29-99.
14. Coelho F.O., Jorge L.B., de Braganca A.C. et al. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in Klotho-haploinsufficient mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2018;314(5):F992–F998.

15. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(8):701–711.
16. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R. et al. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):128–33.
17. Gocer K., Aykan C., Kilinc M. et al. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(4):277–281.
18. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47–63.
19. Ibi T., Usuda J., Inoue T. et al. Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5526–5532. DOI: 10.3892/ol.2017.6862.
20. Keles N., Caliskan M., Dogan B. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2015;237(1):17–23.
8. Brominska B., Gabryel P., Jarmołowska-Jurczyszyn D. et al. Klotho expression and nodal involvement as predictive factors for large cell lung carcinoma. *Arch Med Sci*. 2019;15(4):1010–1016. DOI: 10.5114/aoms.2018.75889.
9. Buendia-Roldan I., Machuca M.M. et al. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities *Sci Rep*. 2019;9(1):10801.
10. Chen C.D., Sloane J.A., Li H. et al. The antiaging protein Klotho enhances oligodendrocyte maturation and myelination of the CNS. *J. Neurosci*. 2013;33:1927–1939.
11. Chen B., Liang Y., Chen L. et al. Overexpression of Klotho Inhibits HELF Fibroblasts SASP-related Protumoral Effects on Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. *J Cancer*. 2018;9(7):1248–1258. DOI: 10.7150/jca.23967.
12. Chen B., Ma X, Liu Sh. et al. Inhibition of lung cancer cells growth, motility and induction of apoptosis by Klotho, a novel secreted Wnt antagonist, in a dose-dependent manner. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(12):1221–1228. DOI: 10.4161/cbt.21420.
13. Chen B., Wang X., Zhao W. et al. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29(1):99. DOI: 10.1186/1756-9966-29-99.
14. Coelho F.O., Jorge L.B., de Braganca A.C. et al. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in Klotho-haploinsufficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):F992–F998.

REFERENCES

1. Bojcov S.A. Nacional'nye rekomendacii. Cardiovascular prevention 2017. Moscow; 2017. (In Russian).
2. Ezhov M.V. i soavt. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2017;3(28):5–22. (In Russian).
3. Milovanova L.Yu., Milovanov Yu.S., Kryukova D.V. et al. Clinical significance of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho protein in chronic kidney disease. *Klin. farmakol. i terapiya*. 2013;2(4):1–5. (In Russian).
4. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N. et al. Clotho protein is a universal regulator of physiological processes in the body. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020;51(2):88–104. (In Russian).
5. Nesterova K.I., Glinka E.Yu., Perfilova V.N. et al. Clotho anti-aging protein as a new potential suppressor of tumor growth. *Vestnik RAMN*. 2023;78(1):24–44. DOI: 10.15690/vramn2242. (In Russian).
6. Berben L., Floris G., Wildiers H. et al. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1400. DOI: 10.3390/cancers13061400.
7. Brassington K., Selemidis S., Bozinovski S. et al. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2019;133(7):885–904.
15. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M. et al. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(8):701–711.
16. Donate-Correa J., Martin-Nunez E., Martinez-Sanz R. et al. Influence of Klotho gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):128–33.
17. Gocer K., Aykan C., Kilinc M. et al. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(4):277–281.
18. Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47–63.
19. Ibi T., Usuda J., Inoue T. et al. Klotho expression is correlated to molecules associated with epithelial-mesenchymal transition in lung squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(5):5526–5532. DOI: 10.3892/ol.2017.6862.
20. Keles N., Caliskan M., Dogan B. et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2015;237(1):17–23.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.13.47.009
УДК 615.874.2+616.74+616.89+616-002.77+616-009.7

ДИЕТА ПРИ ФИБРОМИАЛГИИ

© Андрей Вячеславович Сантимов, Марина Владимировна Жданова,
Геннадий Айзикович Новик

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

Контактная информация: Андрей Вячеславович Сантимов — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова. E-mail: a.santimoff@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623> SPIN: 1362-9140

Для цитирования: Сантимов А.В., Жданова М.В., Новик Г.А. Диета при фибромиалгии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 100–122. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.47.009>

Поступила: 17.06.2024

Одобрена: 11.07.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Многие пациенты с ревматическими заболеваниями считают, что диета влияет на их симптомы и, обращаясь на прием ревматолога, рассчитывают получить подробные рекомендации по коррекции питания. При этом практикующие врачи далеко не всегда располагают достоверными данными о роли питания в возникновении и течении различных ревматических заболеваний. Рекомендации по диете при ревматоидном артрите, остеоартрите и, особенно, при подагре представлены в отечественной научной литературе достаточно хорошо, тогда как вопросы питания при фибромиалгии в русскоязычной печати практически не обсуждаются. В настоящей статье представлен обзор современных публикаций, преимущественно англоязычных, посвященных диетотерапии при фибромиалгии. Обобщен опыт применения вегетарианских диет, в том числе веганской сыроедческой диеты, лечебного голодания, исключения глутамата натрия и аспартама из рациона питания, средиземноморской, аюрведической, безглютеновой, гипоаллергенной диеты, гипокалорийных диет, в том числе кетогенной диеты, противовоспалительной диеты, диеты с низким содержанием короткоцепочечных углеводов и полиолов, а также применения пробиотиков, хорасанской пшеницы и красного вина в лечении фибромиалгии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диетотерапия, фибромиалгия, хроническая боль

DIET FOR FIBROMYALGIA

© Andrey V. Santimov, Marina V. Zhdanova, Gennadiy A. Novik

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

Contact information: Andrey V. Santimov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I.M. Vorontsov. E-mail: a.santimoff@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623> SPIN: 1362-9140

For citation: Santimov AV, Zhdanova MV, Novik GA. Diet for fibromyalgia. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):100–122. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.47.009>

Received: 17.06.2024

Revised: 11.07.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Many patients with rheumatic diseases believe that diet affects their symptoms and, when contacting a rheumatologist, expect to receive detailed recommendations on nutrition correction. At the same time, practitioners do not always have reliable data on the role of nutrition in the occurrence and course of various rheumatic diseases. Dietary recommendations for rheumatoid arthritis, osteoarthritis and, especially, for gout are presented quite well in the Russian scientific literature, whereas nutrition issues for fibromyalgia are practically not discussed in the

Russian-language press. This article presents an overview of modern publications, mainly in English, devoted to dietary therapy of fibromyalgia. The experience of using vegetarian diets, including a vegan raw food diet, therapeutic fasting, exclusion of sodium glutamate and aspartame from the diet, Mediterranean, Ayurvedic, gluten-free, hypoallergenic diets, hypocaloric diets, including ketogenic diets, anti-inflammatory diets, diets low in short-chain carbohydrates and polyols, as well as the use of probiotics, Khorasan wheat and red wine in the treatment of fibromyalgia is summarized.

KEYWORDS: diet therapy, fibromyalgia, chronic pain

ВВЕДЕНИЕ

Многие пациенты с ревматическими заболеваниями считают, что диета влияет на симптомы их заболевания и рассчитывают получить на приеме ревматолога подробные рекомендации по коррекции питания, однако практикующие врачи далеко не всегда располагают достоверными данными о роли питания в возникновении и течении различных ревматических заболеваний [1, 4, 18]. Фибромиалгия была признана Всемирной организацией здравоохранения ревматологическим заболеванием в 1993 году, однако до сих пор остается одним из наиболее сложных для курации заболеваний в практике ревматолога [16]. Фибромиалгия — это синдром хронической мышечно-скелетной боли, сопровождающийся такими проявлениями, как хроническая усталость, нарушения сна, желудочно-кишечные симптомы, и другими физическими и психологическими коморбидностями, например тревога, депрессия и алекситимия. Распространенность фибромиалгии в мире колеблется от 1,8 до 8%, значимо чаще страдают женщины [23]. Несмотря на усилия, прилагаемые в многочисленных проводимых исследованиях, патогенез фибромиалгии и «золотой стандарт» ее эффективного лечения остаются неизвестными [10, 31]. В последнее время все большее внимание уделяется возможной роли рациона питания и/или его компонентов в лечении фибромиалгии.

ОБЗОР ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Нами выполнен обзор оригинальных исследований, посвященных эффективности диеты при фибромиалгии. Выполнен поиск отечественных и зарубежных статей, опубликованных на 7 июня 2024 года. По запросу «диета, фибромиалгия» в научной электронной библиотеке eLIBRARY найдено всего пять публикаций 2008–2022 годов, из них четыре обзорных статьи, ни одна из которых не была прицельно сфокусирована на роли ди-

ты при фибромиалгии, и одно оригинальное исследование, предложившее модель магний-зависимой гипералгезии у животных с помощью безмагниевого диеты и на основе анализа экспериментального материала обосновавшее целесообразность применения препаратов магния в терапии первичной фибромиалгии, однако эффективность диеты у пациентов с фибромиалгией в данном исследовании не оценивалась. С учетом полного отсутствия русскоязычных статей, удовлетворяющих критериям включения в обзор, дополнительно были просмотрены все 330 публикаций, обнаруженных в научной электронной библиотеке eLIBRARY по максимально широкому запросу «фибромиалгия», дополнительно найдено одно оригинальное исследование 2023 года, включавшее 203 пациентов с фибромиалгией и показавшее высокую распространенность различных гастроэнтерологических симптомов у данных пациентов, что может косвенно предполагать возможную роль диетотерапии в лечении фибромиалгии [5]. Однако оригинальных русскоязычных исследований, оценивающих эффективность диеты при фибромиалгии, нам так и не встретилось. По запросу «diet, fibromyalgia» в базе данных PubMed было обнаружено 186 статей 1991–2024 годов, из них 86 статей не являлись оригинальными исследованиями, 45 оригинальных статей включали пациентов с фибромиалгией, но не касались вопросов влияния диеты на ее течение, 12 статей изучали эффективность диеты при других заболеваниях, полный текст трех оригинальных исследований роли диеты при фибромиалгии оказался недоступен. Таким образом, 40 оригинальных исследований эффективности диеты при фибромиалгии были включены в обзор [6–45].

Основные результаты обзора представлены в таблице 1.

Лактовегетарианство, вегетарианство, веганство, голодание. В исследовании М. Naugen и соавт. 1991 года 742 пациента ревматологических отделений, в том числе 65 пациентов с первичной фибромиалгией (55 женщин,

Таблица 1

Эффективность применения диеты у пациентов с фибромиалгией

Table 1

The effectiveness of the diet in patients with fibromyalgia

Первый автор, год / First author, year	Вид диеты / Type of diet	Число пациентов / Number of patients	Результат / Result
Haugen, 1991	Лактовегетарианство, вегетарианство / Lactovegetarianism, vegetarianism	55	Уменьшение боли, уменьшение скованности / Reducing pain, reducing stiffness
Hostmark, 1993	Вегетарианство, голодание / Vegetarianism, fasting	10	Уменьшение боли, улучшение общего самочувствия / Reducing pain, improving overall well-being
Azad, 2000	Вегетарианство / Vegetarianism	78	Не получено эффекта в сравнении с терапией амитриптилином / No effect was obtained in comparison with amitriptyline therapy
Hanninen, 2000	Сырая веганская диета / Vegan raw food diet	33	Уменьшение боли, уменьшение скованности, улучшение общего самочувствия / Reducing pain, reducing stiffness, improving overall well-being
Kaartinen, 2000	Сырая веганская диета / Vegan raw food diet	33	Снижение лишнего веса, улучшение качества сна, улучшение качества жизни / Reducing excess weight, improving sleep quality, improving quality of life
Donaldson, 2001	Сырая веганская диета / Vegan raw food diet	26	Уменьшение симптомов фибромиалгии, улучшение качества жизни / Reducing fibromyalgia symptoms, improving quality of life
Martinez-Rodriguez, 2018	Лактовегетарианство / Lactovegetarianism	21	Уменьшение боли, увеличение мышечной массы и уменьшение жировой массы / Reducing pain, increasing muscle mass and reducing fat mass
Koppold, 2024	Голодание / Fasting	176	Уменьшение всех симптомов фибромиалгии, снижение веса, артериального давления и уровня липидов в крови / Reducing all symptoms of fibromyalgia, weight loss, lowering blood pressure and lowering blood lipids
Smith, 2001	Исключение глутамата натрия и аспартама / Exclusion of monosodium glutamate and aspartame	4	Полное или почти полное исчезновение всех симптомов фибромиалгии / Complete or almost complete disappearance of all symptoms of fibromyalgia
Holton, 2012	Прием глутамата натрия у пациентов, ранее показавших 30% улучшение при исключении глутамата натрия и аспартама / Taking monosodium glutamate in patients who previously showed a 30% improvement with the exclusion of monosodium glutamate and aspartame	31	Ухудшение симптомов фибромиалгии, снижение качества жизни, тенденция к усилению боли / Worsening of fibromyalgia symptoms, decreased quality of life, tendency to increased pain
Vellisca, 2014	Исключение глутамата натрия и аспартама / Exclusion of monosodium glutamate and aspartame	72	Отсутствие уменьшения боли / No pain reduction

Продолжение табл. 1 / Continuation of the table 1

Первый автор, год / First author, year	Вид диеты / Type of diet	Число пациентов / Number of patients	Результат / Result
Michalsen, 2005	Средиземноморская диета, голодание / Mediterranean diet, fasting	35	Уменьшение симптомов фибромиалгии незначительно выше в группе голодания, чем при средиземноморской диете / The reduction of fibromyalgia symptoms is slightly higher in the fasting group than with the Mediterranean diet
Correa-Rodríguez, 2019	Средиземноморская диета / Mediterranean diet	95	Улучшение показателей ультразвуковой денситометрии / Improving the performance of ultrasonic densitometry
Martínez-Rodríguez, 2020	Средиземноморская диета с дополнительным употреблением грецких орехов / The Mediterranean diet with the additional use of walnuts	22	Уменьшение симптомов тревоги, нарушений настроения, расстройства пищевого поведения / Reduction of symptoms of anxiety, mood disorders, eating disorders
Proietti, 2024	Средиземноморская диета / Mediterranean diet	186	Уменьшение интенсивности боли и влияния фибромиалгии на пациента / Reducing the intensity of pain and the effect of fibromyalgia on the patient
Casini, 2024	Средиземноморская диета с дополнительным исключением яиц и молочных продуктов / The Mediterranean diet with the additional exception of eggs and dairy products	39	Улучшение большинства показателей фибромиалгии, включая показатели дезадаптации, усталости, тревоги и депрессии / Improvement of most fibromyalgia indicators, including indicators of maladjustment, fatigue, anxiety and depression
Rasmussen, 2009, 2012	Диета, основанная на принципах Аюрведы / A diet based on the principles of Ayurveda	31	Улучшение трудоспособности, уменьшение боли, усталости, скованности, тревоги, тенденция к уменьшению депрессии / Improvement of working ability, reduction of pain, fatigue, stiffness, anxiety, tendency to decrease depression
Taubman, 2011	Безглютеновая диета / Gluten-free diet	50	Отсутствие повышенной распространенности бессимптомной целиакии, отсутствие эффективности безглютеновой диеты в отношении мышечно-скелетной боли у единственной пациентки, ее получавшей / The absence of an increased prevalence of asymptomatic celiac disease, the lack of effectiveness of a gluten-free diet in relation to musculoskeletal pain in the only patient who received it
Rodrigo, 2013, 2014	Безглютеновая диета / Gluten-free diet	104	Улучшение всех симптомов фибромиалгии при наличии целиакии или лимфоцитарного энтерита / Improvement of all symptoms of fibromyalgia, in the presence of celiac disease or lymphocytic enteritis
Isasi, 2012	Безглютеновая диета / Gluten-free diet	20	Уменьшение боли, усталости, желудочно-кишечных симптомов, проявлений мигрени и депрессии у пациентов с лимфоцитарным энтеритом / Reduction of pain, fatigue, gastrointestinal symptoms, migraine symptoms and depression in patients with lymphocytic enteritis
Slim, 2017	Безглютеновая диета, гипокалорийная диета / Gluten-free diet, hypocaloric diet	75	Незначительное улучшение качества жизни, качества сна, боли и депрессии в обеих группах / Slight improvement in quality of life, sleep quality, pain and depression in both groups

Продолжение табл. 1 / Continuation of the table 1

Первый автор, год / First author, year	Вид диеты / Type of diet	Число пациентов / Number of patients	Результат / Result
Amirall, 2023	Безглютеновая диета / Gluten-free diet	142	Улучшение кишечных симптомов при наличии диареи или интраэпителиального лимфоцитоза / Improvement of intestinal symptoms in the presence of diarrhea or intraepithelial lymphocytosis
Bruzzese, 2023	Безглютеновая диета / Gluten-free diet	20	Снижение показателей индекса распространенности боли и шкалы тяжести симптомов фибромиалгии, без изменения индекса массы тела / Reduction of widespread pain index and fibromyalgia symptom severity scale, without changing body mass index
Lamb, 2011	Обогащенная фитонутриентами гипоаллергенная диета / A phytonutrient-rich hypoallergenic diet	8	Снижение показателей боли и скованности / Reduction of pain and stiffness indicators
Gomez-Arguelles, 2022	Персонализированная гипоаллергенная диета на основе результатов тестов дегрануляции тучных клеток / Personalized hypoallergenic diet based on the results of histamine release tests	75	Снижение лишнего веса и улучшение по желудочно-кишечным симптомам без улучшения по уровню боли и влиянию фибромиалгии на пациента / Reduction of excess weight and improvement in gastrointestinal symptoms, without improvement in pain levels and the effect of fibromyalgia on the patient
Senna, 2012	Гипокалорийная диета с ограничением потребления энергии до 1200 ккал в сутки / A hypocaloric diet with a restriction of energy consumption to 1200 kcal per day	83	Уменьшение боли, усталости, депрессии, числа болезненных точек, уровня сыровоточного интерлейкина-6 и С-реактивного белка / Reduction of pain, fatigue, depression, number of tender points, serum interleukin-6 and C-reactive protein levels
Schrepf, 2017	Гипокалорийная диета с ограничением потребления энергии до 800 ккал в сутки / A hypocaloric diet with a restriction of energy consumption to 800 kcal per day	123	Уменьшение боли, депрессии и всех показателей фибромиалгии / Reduction of pain, depression and all indicators of fibromyalgia
Stubbs, 2022	Гипокалорийная диета с ограничением потребления энергии до 800 ккал в сутки / A hypocaloric diet with a restriction of energy consumption to 800 kcal per day	195	Снижение показателей индекса распространенности боли и шкалы тяжести симптомов фибромиалгии еще до достижения значительной потери веса / A decrease in the widespread pain index and fibromyalgia symptom severity scale, even before significant weight loss is achieved
Ciaffi, 2023	Кетогенная диета / Ketogenic diet	18	Снижение показателей опросника влияния фибромиалгии, госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника состояния здоровья и опросника качества жизни при отсутствии прямой связи с изменением индекса массы тела / A decrease in the indicators of the fibromyalgia impact questionnaire, the hospital anxiety and depression scale, the health status questionnaire and the quality of life questionnaire in the absence of a direct connection with changes in body mass index

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

Первый автор, год / First author, year	Вид диеты / Type of diet	Число пациентов / Number of patients	Результат / Result
Corteá-Rodríguez, 2020	Противовоспалительная диета / Anti-inflammatory diet	95	Ассоциация уровня диетического воспалительного индекса с уровнем болевого порога при давлении на все болезненные точки / Association of the level of the dietary inflammatory index with the level of the pain threshold under pressure on all tender points
Marum, 2016, 2017	Диета с низким содержанием короткоцепочечных углеводов и полиолов / A diet low in short-chain carbohydrates and polyols	38	Улучшение как по кишечным, так и по внекишечным симптомам (боль, утомляемость, ухудшение памяти, сна, головная боль и депрессия) / Improvement in both intestinal and extra-intestinal symptoms (pain, fatigue, memory impairment, sleep, headache and depression)
Silva, 2022	Диета с низким содержанием короткоцепочечных углеводов и полиолов / A diet low in short-chain carbohydrates and polyols	46	Уменьшение боли, усталости, гастроэнтерологических жалоб, улучшение качества сна и качества жизни / Reducing pain, fatigue, gastroenterological complaints, improving sleep quality and quality of life
Roman, 2018	Использование пробиотиков / The use of probiotics	40	Улучшение импульсивности и способности принимать решения / Improving impulsivity and decision-making ability
Pagliai, 2020	Продукты на основе пшеницы хорасан / Khorasan wheat-based products	20	Снижение показателей опросников тяжести фибромиалгии, функционального состояния сна и влияния фибромиалгии / Decrease in the indices of questionnaires on the severity of fibromyalgia, the functional state of sleep and the effect of fibromyalgia
Baldi, 2022	Продукты на основе пшеницы хорасан / Khorasan wheat-based products	20	Положительное влияние на кишечную микробиоту, которое коррелирует с улучшением симптоматики фибромиалгии / A positive effect on the intestinal microbiota, which positively correlates with an improvement in the symptoms of fibromyalgia
Gonzalez-Lopez-Arza, 2023	Красное вино (по 70 мл за обедом и ужином в течение 1 месяца) / Red wine (70 ml at lunch and dinner for 1 month)	47	Уменьшение боли, числа болезненных точек и уровня тревожности / Reducing pain, the number of tender points and the level of anxiety

возраст от 16 до 74 лет, медиана 39 лет), заполнили опросник, оценивающий влияние диеты на симптомы их заболевания. У 42% пациентов с первичной фибромиалгией наблюдалось усиление симптомов заболевания после употребления определенных видов пищи, среди которых чаще остальных пациенты называли красное мясо, алкоголь, кофе, сахар, сладости, шоколад. Пять пациентов с первичной фибромиалгией ранее голодали (по собственной инициативе) в попытке облегчить симптомы заболевания, в среднем в течение 7–10 дней, и только один из них сообщил о снижении боли и скованности в результате голодания. Среди всех включенных в исследование пациентов 72 придерживались лактовегетарианской диеты (4 из них страдали фибромиалгией), 28 придерживались вегетарианской диеты (пациентов с фибромиалгией среди них не было) и еще 49 пациентов (10 из них с фибромиалгией) соблюдали различные другие ограничительные диеты, в основном исключая из рациона питания продукты, по их мнению, вызывающие ухудшение симптомов заболевания. Из 119 пациентов, отметивших положительный эффект от диетических манипуляций, 47% сообщили об уменьшении боли, 46% — об уменьшении скованности и 36% — об уменьшении припухлости суставов. При этом не было обнаружено отличий между различными группами ревматических заболеваний в отношении эффективности различных диет в их лечении [18].

В 1993 году А.Т. Hostmark и соавт. изучали влияние трехнедельной вегетарианской диеты и голодания на концентрацию перекисей, липидов, апополипротеидов и фибриногена в сыворотке крови у 10 пациентов с фибромиалгией среднего возраста (8 женщин, средний возраст $49,9 \pm 4,1$ года, исходный средний вес — $89,0 \pm 5,1$ кг, который снизился на 6,1 кг в течение трех недель). Все 10 пациентов были переведены на вегетарианскую диету. В рамках терапии 3 женщины и 1 мужчина дополнительно голодали в течение 8–10 дней. Некоторая физическая активность (в основном ходьба) была частью ежедневного распорядка у 2 мужчин и 5 женщин. В конце периода лечения 2 мужчин и 5 женщин сообщили об уменьшении боли и улучшении общего самочувствия, тогда как у остальных 3 женщин ситуация практически не изменилась. Было показано, что после 3-недельной вегетарианской диеты у пациентов с фибромиалгией отмечалось снижение концентрации перекисей в сыворотке крови, атерогенных липидов

и апополипротеинов, а также уровня фибриногена. Однако неясно, было ли улучшение состояния пациентов с фибромиалгией в ходе лечения вегетарианской диетой связано с изменением их лабораторных показателей [20].

К.А. Azad и соавт. в 2000 году опубликовали результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования, в котором 37 пациентов с фибромиалгией были переведены на вегетарианскую диету, а 41 пациент группы сравнения получал терапию препаратом амитриптилин. Усталость, бессонница и отсутствие восстановительного сна наблюдались у 41, 26 и 32 пациентов до и у 3, 0 и 0 пациентов после шести недель лечения амитриптилином соответственно. Показатели боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составили $6,2 \pm 1,9$ до и $2,3 \pm 1,3$ после лечения, а число болезненных точек оказалось $16,1 \pm 2,3$ до и $6,4 \pm 3,0$ после лечения. Все эти различия были достоверными ($p < 0,001$). В группе, придерживавшейся вегетарианской диеты, усталость, бессонница и отсутствие восстановительного сна наблюдались у 36, 24 и 27 пациентов до и у 34, 29 и 29 пациентов, соответственно, после шести недель лечения. Показатели боли по ВАШ составили $5,7 \pm 1,8$ до и $5,0 \pm 1,8$ после лечения, а число болезненных точек оказалось $15,7 \pm 2,4$ до и $14,7 \pm 3,6$ после лечения. Все эти различия были незначительными, за исключением оценки боли, снижение которой хотя и было статистически значимым, но оказалось намного меньше, чем в группе, принимавшей амитриптилин. На основании данных результатов авторы сделали вывод, что вегетарианская диета является плохим вариантом для лечения фибромиалгии, однако ни с другими вариантами диетотерапии, ни с отсутствием лечения в ходе данного исследования вегетарианскую диету не сравнивали [7].

О. Hanninen и соавт. в исследовании 2000 года изучали влияние на организм человека употребления сырой веганской пищи, то есть диеты, состоящей из ягод, фруктов, овощей, корнеплодов, орехов, пророщенных семян и злаков, исключающей соль, чай, кофе и алкоголь у здоровых добровольцев, 42 пациентов с ревматоидным артритом и 33 пациентов с фибромиалгией, разделенных на группу исследования, соблюдавших диету в течение 3 месяцев, и контрольную, «всеядную» группу. У пациентов с фибромиалгией, соблюдавших диету, был зафиксирован ряд положительных результатов в сравнении с контрольной группой в отношении уменьше-

ний суставной скованности ($p=0,001$) и боли ($p=0,003$), а также значимо улучшилось их общее самочувствие [17].

Эффективность сырой веганской диеты в отношении симптомов фибромиалгии у этих пациентов была подробнее проанализирована К. Kaartinen и соавт. в том же 2000 году. В группу исследования было включено 18 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет, в группу сравнения — 15 пациентов в возрасте от 37 до 59 лет. В начале исследования 2/3 пациентов имели лишний вес, средний индекс массы тела (ИМТ) в обеих группах составил 28 кг/м^2 , и в группе сравнения к концу третьего месяца исследования отмечалось значимое снижение веса (ИМТ снизился до 24 кг/м^2 , тогда как в группе сравнения остался неизменным, $p=0,0001$). Положительный результат в плане лечения боли в виде значимого снижения ее уровня по ВАШ ($p=0,005$) постепенно исчез после возвращения пациентов к обычной диете. Кроме уменьшения скованности суставов ($p=0,001$) отмечалось значимое улучшение качества сна ($p=0,0001$), а также нормализация показателей различных опросников, оценивающих качество жизни, однако, как и в случае с уровнем боли, после возвращения пациентов к обычному питанию большинство изучаемых параметров стали приближаться к исходным значениям. Таким образом, веганская диета оказала благотворное влияние на симптомы фибромиалгии, по крайней мере, в краткосрочной перспективе [22].

В исследовании M.S. Donaldson и соавт. 2001 года 30 пациентам с фибромиалгией (28 женщин) было предложено соблюдать веганскую сыроедческую диету, 26 пациентов были опрошены через 2 месяца, 20 пациентов находились под наблюдением в течение 7 месяцев. Через 2 месяца средний балл опросника влияния фибромиалгии снизился с 51 до 34 баллов и еще больше снизился (до 28 баллов) через 7 месяцев, что означает улучшение на 33 и 46% через 2 месяца и через 7 месяцев соответственно. Через 7 месяцев 19 испытуемых, которые придерживались диеты, больше статистически не отличались от общей популяции женщин в возрасте 45–54 лет по всем показателям опросника качества жизни, связанного с состоянием здоровья (таким как физическое функционирование, общее состояние здоровья, энергичность, социальное функционирование, эмоциональное и психическое здоровье), которые в начале исследования были значительно снижены ($p < 0,01$), за исключением физической боли. Таким об-

разом, это исследование также показало, что многим пациентам с фибромиалгией можно помочь облегчить симптомы, рекомендуя придерживаться преимущественно сырой веганской диеты [14].

A. Martinez-Rodriguez и соавт. в 2018 году опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования влияния 4-недельной лактовегетарианской диеты и упражнений для укрепления мышечного корсета на состав тела и боль у 21 женщины с фибромиалгией, которые были распределены на 3 группы по 7 человек (упражнения + лактовегетарианская диета, только лактовегетарианская диета и контрольная группа). В группе, только соблюдавшей лактовегетарианскую диету, наблюдались уменьшение боли и изменения в составе тела в виде увеличения мышечной массы и уменьшения жировой массы ($p < 0,05$), тогда как в группе, выполнявшей упражнения и соблюдавшей диету, наблюдались более значительное уменьшение боли, значительное увеличение мышечной массы и уменьшение жировой массы тела ($p < 0,01$). Таким образом, хотя группа, придерживавшаяся лактовегетарианской диеты, отличалась от контрольной, наиболее эффективной стратегией было призна-но сочетание лактовегетарианской диеты и физических упражнений [25].

D.A. Koppold и соавт. в 2024 году опубликовали результаты влияния 3–12-дневного голодания (в среднем $7,6 \pm 1,7$ дней) на симптомы фибромиалгии у 176 пациентов (168 женщин, средний возраст $54,2 \pm 9,8$ лет). Общий балл опросника влияния фибромиалгии снизился в среднем на 23,5% ($p < 0,001$) и оставался статистически значимо более низким, чем до вмешательства в течение 12 месяцев наблюдения (оценка проводилась через 3, 6 и 12 месяцев), так же как и показатели боли, самочувствия и качества жизни, тогда как показатели осознанности, тревоги и депрессии после вмешательства значительно улучшились ($p < 0,0001$ для каждого), но в течение последующего наблюдения вернулись к прежним значениям. Не было выявлено значимой корреляции между индивидуальной продолжительностью голодания в днях и улучшением показателя общего балла опросника влияния фибромиалгии. За время исследования у пациентов снизились вес и артериальное давление, а также уровень липидов в крови. Таким образом, использование пролонгированного голодания в рамках мультимодального медицинского подхода, возможно, может помочь

пациентам с фибромиалгией справиться с болью и психосоматическими симптомами [23].

Исключение глутамата натрия и других эксайтотоксинов из рациона питания. Эксайтотоксины — это молекулы (например, глутамат натрия и аспаргат), которые действуют как возбуждающие нейромедиаторы и могут приводить к нейротоксичности при чрезмерном употреблении. Глутамат натрия (натриевая соль глутаминовой кислоты) является добавкой, используемой для улучшения вкуса некоторых пищевых продуктов. У него нет собственного вкуса, но считается, что он усиливает вкус других продуктов, стимулируя рецепторы глутамата на языке. Аспартам — это дипептид аспартата и фенилаланина, используемый в пищевых продуктах, напитках и лекарствах. Аспаргат образуется в результате гидролиза аспартама в кишечнике. Аспартам гораздо более мощный ароматизатор, чем глутамат, и поэтому его используют в меньших дозах. J.D. Smith и соавт. в 2001 году опубликовали результаты наблюдения за 4 женщинами с фибромиалгией в возрасте от 37 до 57 лет с множественной коморбидностью и множественной многолетней (от 2 до 17 лет) неэффективностью различных методов лечения. У всех пациенток наблюдалось полное или почти полное исчезновение симптомов в течение нескольких месяцев после исключения глутамата натрия или аспартама в сочетании с глутаматом натрия. Более того, у всех пациенток наблюдались рецидивы симптомов при приеме внутрь глутамата натрия. В обсуждении результатов авторы подчеркивают, что не могут однозначно утверждать, что глутамат натрия вызвал у данных пациентов фибромиалгию, однако отказ от глутамата натрия и/или аспартама действительно привел к значительному улучшению их симптомов, и необходимы проспективные плацебо-контролируемые исследования, чтобы подтвердить полученные результаты [42].

K.F. Holton и соавт. в 2012 году провели двойное слепое контролируемое исследование влияния глутамата натрия по сравнению с плацебо на симптомы фибромиалгии у пациентов, которые первоначально испытывали более чем 30% улучшение симптомов при соблюдении диеты, исключаящей эксайтотоксины. 57 пациентов с фибромиалгией, у которых также был синдром раздраженного кишечника, соблюдали 4-недельную диету, которая исключала пищевые добавки, содержащие глутамат натрия и аспартам. 37 человек завершили полный курс диеты и 84% из

них сообщили о более чем 30% улучшении их симптомов, что позволило им принять участие в данном исследовании. В результате 31 пациент (28 женщины, средний возраст $53,4 \pm 13$ лет) были рандомизированы для участия в двухнедельном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном тестировании с применением глутамата натрия или плацебо в течение 3 дней подряд каждую неделю, 26 из них завершили исследование. Основным критерием оценки результатов было общее количество симптомов. Вторичные критерии оценки результатов включали ВАШ оценки боли, опросник качества жизни при синдроме раздраженного кишечника и пересмотренный опросник влияния фибромиалгии. Прием глутамата натрия по сравнению с плацебо привел к значительному ухудшению общей оценки симптомов ($p < 0,02$), ухудшению тяжести фибромиалгии, определяемой по опроснику влияния фибромиалгии ($p < 0,03$), снижению показателей опросника качества жизни при синдроме раздраженного кишечника ($p < 0,05$) и тенденции к усилению боли по ВАШ ($p < 0,07$). Полученные данные свидетельствуют о том, что глутамат, принимаемый с пищей, может вызывать симптомы фибромиалгии у некоторых пациентов, а его исключение является относительно простым и недорогостоящим немедикаментозным вмешательством, которое требует дальнейших исследований [19].

M.Y. Vellisca и соавт. в исследовании, опубликованном в 2014 году, не получили никаких статистически значимых различий по уровню боли между группой из 36 женщин с фибромиалгией (средний возраст $42,33 \pm 8,43$ года), соблюдавших диету с исключением глутамата натрия и аспартама, в сравнении с группой из 36 женщин с фибромиалгией (средний возраст $39,64 \pm 8,16$ года), продолжавших свою обычную диету при ежемесячной оценке за 3 месяца наблюдения. Авторы приходят к выводу, что прекращение приема диетического глутамата натрия и аспартама не улучшает симптомы фибромиалгии [45]. Однако необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании авторы оценивали только боль, тогда как симптомы фибромиалгии не ограничиваются болью, а напротив, чрезвычайно разнообразны. Более того, в упомянутом выше плацебо-контролируемом исследовании влияния глутамата натрия на симптомы фибромиалгии K.F. Holton и соавт. [19] уровень боли по ВАШ также изменился лишь на уровне тенденции ($p < 0,07$), тогда как остальные пока-

затели достигли статистической значимости. Так что вполне возможно, что и в исследовании M.Y. Vellisca и соавт. [45] были шансы получить доказательства эффективности исключения глутамата натрия и аспартама у пациентов с фибромиалгией при условии оценки большего числа симптомов, а не только боли.

Средиземноморская диета. A. Michalsen и соавт. в 2005 году наблюдали 51 пациента (16 с ревматоидным артритом и 35 с фибромиалгией), среди которых 21 (из них 14 с фибромиалгией) придерживались средиземноморской диеты (вкратце, рацион состоял из 7 порций фруктов и овощей в день, употребления цельнозернового хлеба, макарон и риса, двух порций рыбы в неделю и исключительного использования оливкового и рапсового масла для приготовления всех блюд), а оставшиеся 30 пациентов (из них 21 с фибромиалгией) соблюдали 8-дневное голодание. Всем участникам исследования было запрещено употреблять кофеинсодержащие и алкогольные напитки. Клиническое улучшение было более выраженным у пациентов с ревматоидным артритом, которые голодали, по сравнению с пациентами, соблюдавшими средиземноморскую диету ($p=0,09$). У пациентов с фибромиалгией, соблюдавших 8-дневное голодание, клинические улучшения были незначительно выше, чем у тех, кто соблюдал средиземноморскую диету ($p=0,25$). Однако основной целью данного исследования было изучение влияния средиземноморской диеты и голодания на кишечную микробиоту у пациентов с ревматоидным артритом и фибромиалгией, и авторы не обнаружили существенных изменений в количестве бактерий в кале после двух диетических вмешательств как внутри групп, так и между ними, а также существенных различий в уровнях секреторного иммуноглобулина А и рН кала. Клинические исходы также не были связаны с изменениями кишечной микрофлоры. Таким образом, авторы приходят к выводу, что потенциальная польза голодания и средиземноморской диеты при ревматоидном артрите и фибромиалгии должна быть дополнительно проверена в рандомизированных исследованиях [29].

M. Correa-Rodriguez и соавт. в исследовании 2019 года изучали влияние приверженности средиземноморской диете, физической активности и параметров состава тела на минеральную плотность кости у 95 женщин с фибромиалгией в пре- и постменопаузе (средний возраст $55,76 \pm 7,96$ года). Степень соблюдения средиземноморской диеты оценивалась

с помощью опросника из 14 пунктов, и она оказалась значимо ассоциирована с таким параметром ультразвуковой денситометрии, как широкополосное ослабление ультразвука ($p=0,006$), с которой физическая активность была ассоциирована только на уровне тенденции ($p=0,083$). Мышечная масса тела оказалась значимо ассоциирована как с широкополосным ослаблением ультразвука ($p=0,035$), так и с индексом жесткости кости ($p=0,045$). Таким образом, было показано, что мышечная масса тела и приверженность средиземноморской диете играют определенную роль в состоянии костного здоровья у женщин с фибромиалгией. Исходя из этого, авторы рекомендуют использовать комплексы упражнений для максимального увеличения мышечной массы тела и стратегии, способствующие правильному соблюдению средиземноморской диеты, для предотвращения развития остеопороза у женщин с фибромиалгией [12].

Целью исследования A. Martinez-Rodriguez и соавт. 2020 года был анализ влияния средиземноморской диеты, обогащенной триптофаном и магнием, на психологические показатели (тревожность, самооценку, настроение, расстройства пищевого поведения) и качество сна у 22 женщин с фибромиалгией (средний возраст 49 ± 5 лет). В этом рандомизированном контролируемом исследовании участники были случайным образом разделены на экспериментальную группу, которая получала средиземноморскую диету, обогащенную высоким содержанием триптофана и магния за счет употребления грецких орехов 2 раза в день по 3–5 штук, и контрольную группу, которая получала стандартную средиземноморскую диету в течение 16 недель. После вмешательства между группами наблюдались достоверные различия по средним показателям личностной тревожности ($p=0,001$), самовосприятия ($p=0,029$), настроения ($p=0,001$) и расстройства пищевого поведения ($p=0,006$). Это исследование показало, что средиземноморская диета, обогащенная триптофаном и магнием за счет употребления грецких орехов, уменьшала симптомы тревоги, нарушений настроения, расстройства пищевого поведения и неудовлетворенность своим внешним видом, но не улучшала качество сна у женщин с фибромиалгией [26].

E. Proietti и соавт. в 2024 году опубликовали результаты онлайн-опроса 186 пациентов с фибромиалгией (180 женщин, средний возраст 54 ± 10 лет), целью которого было

изучение потенциальной корреляции между приверженностью пациентов к средиземноморской диете и тяжестью симптомов фибромиалгии. 87% пациентов не придерживались какой-либо определенной диеты до постановки диагноза «фибромиалгия». Более того, ответы показали заметную тенденцию среди испытуемых употреблять большое количество углеводов и простых сахаров при одновременном потреблении белка ниже рекомендованного уровня. В частности, чрезмерное потребление сладостей коснулось 14% испытуемых. Кроме того, 8% пациентов чаще всего не завтракали. На момент участия в опросе, то есть спустя долгое время после постановки диагноза «фибромиалгия», 68% участников оценили важность диеты для своих симптомов от 7 до 10 баллов по шкале от 0 до 10 баллов. Однако только 49% пациентов с фибромиалгией заявили, что изменили свои пищевые привычки после постановки диагноза и следовали определенным рекомендациям по питанию или режиму питания, 66% из них решили проконсультироваться с врачом или специалистом по питанию, чтобы изменить свои пищевые привычки, в то время как треть пациентов этого не делали, изменяя свой рацион питания, следуя советам личных тренеров или других пациентов с той же патологией, или обратившись за информацией на интернет-сайты, связанные с фибромиалгией. В результате только 14% пациентов с фибромиалгией продемонстрировали хорошую приверженность к средиземноморской диете, только 29,1% участников ежедневно употребляли оливковое масло первого отжима в качестве основного источника жиров в рекомендуемых количествах. Недостаточное потребление овощей и фруктов отмечалось у 58,1 и 28% участников исследования соответственно. Показатели опросника приверженности к средиземноморской диете значительно коррелировали с показателями опросника влияния фибромиалгии ($p=0,0005$) и интенсивностью боли ($p=0,0084$). Таким образом, авторы приходят к выводу о положительном влиянии средиземноморской диеты на тяжесть фибромиалгии, что указывает на необходимость проведения хорошо спланированных интервенционных исследований для оценки терапевтического потенциала различных режимов питания у пациентов, страдающих фибромиалгией [31].

I. Casini и соавт. в июне 2024 года опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности

индивидуальной средиземноморской диеты, рассчитанной с учетом ИМТ, возраста, пищевой аллергии (при ее наличии), с дополнительным исключением яиц и молочных продуктов у 39 пациентов с фибромиалгией (37 женщин, средний возраст $51,82 \pm 10,26$ года) в сравнении с 45 пациентами с фибромиалгией (42 женщины, средний возраст $52,00 \pm 9,375$ года), соблюдавших обычную сбалансированную диету в течение 2 месяцев. Группа, придерживавшаяся диеты, продемонстрировала значимое улучшение большинства показателей фибромиалгии, включая показатели дезадаптации, усталости, тревоги и депрессии, а также общего балла влияния фибромиалгии ($p < 0,001$ для каждого) через 2 месяца после начала диеты. Хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить полученные результаты при долгосрочном наблюдении за большим числом пациентов, данные положительные результаты свидетельствуют о том, что для лечения фибромиалгии следует применять предложенный диетический подход [10].

Диета, основанная на принципах аюрведы. Аюрведа Махариши — основанное на осознанности возрождение древней традиции аюрведической медицины в Индии, предложенное Махариши Махешем Йоги, основателем техники трансцендентальной медитации. В серии публикаций L.B. Rasmussen и соавт. 2009–2012 годов на примере 31 пациентки с фибромиалгией (возраст от 33 до 74 лет, медиана 46 лет) изучалась эффективность индивидуально разработанной ведической физиологической очистительной терапии (Махариши Панчакарма), предлагаемой в Аюрведическом центре здоровья Махариши в Норвегии, и аюрведических рекомендаций относительно режима дня и диеты, включая новый подход к лечению пищевой непереносимости. Несовместимые продукты, выявленные с помощью этого подхода, включают в себя обработанные определенным образом или содержащие синтетические добавки пищевые продукты, а также фармацевтические препараты, зубные пасты и растительные продукты. Однако считается, что некоторые из несовместимых продуктов могут стать совместимыми в связи с процедурами, предлагаемыми в медицинском центре, или в связи с добавлением определенных специй в процессе их приготовления. У всех участников была выявлена непереносимость некоторых продуктов, которые включали пшеницу (у 97% испытуемых), свинину (97%), яйца (94%) и полбу (13%). Во всех случаях, кро-

ме одного, было установлено, что непереносимость пшеницы может быть нивелирована путем добавления небольшого количества куркумы во время приготовления пищи, а непереносимость полбы — при добавлении небольшого количества корицы. Пациентам было рекомендовано избегать употребления определенных продуктов питания или других продуктов, которые были признаны для них несовместимыми. Кроме того, пять человек решили изучать техники трансцендентальной медитации для снижения стресса, обезболивания и личностного развития. Всем пациентам были рекомендованы аюрведические растительные препараты для последующего лечения. Для оценки эффективности предложенных методов использовался модифицированный опросник влияния фибромиалгии, включающий ВАШ для каждого из семи показателей: трудоспособности, общей боли, общей усталости, скованности, усталости при пробуждении, тревоги и депрессии. 26 пациентов завершили исследование. Как через 6, так и через 24 месяца отмечалось статистически значимое снижение всех показателей, за исключением показателя депрессии через 24 месяца, который все же уменьшился на 32% (погранично значимый показатель). По сравнению с контрольной группой, не практиковавшей медитацию, подгруппа трансцендентальной медитации продемонстрировала статистически более значимые улучшения также по всем показателям, за исключением депрессии. Через 24 месяца у четырех испытуемых, которые продолжали практиковать техники трансцендентальной медитации (одна прекратила их через 3 месяца от начала исследования), практически не было никаких симптомов, а показатели опросника влияния фибромиалгии были значительно ниже по всем пунктам, чем у тех, кто не занимался медитацией. Таким образом, это пилотное исследование показывает, что процедуры и программы укрепления здоровья, предлагаемые в Аюрведическом медицинском центре Махариши в Норвегии, приводят к долгосрочному уменьшению симптомов фибромиалгии, и необходимы их дальнейшие более крупные рандомизированные контролируемые исследования [32, 33].

Безглютеновая диета. В. Taubman и соавт. во введении к публикации 2011 года, содержащей результаты пилотного исследования распространенности бессимптомной целиакии среди пациентов с фибромиалгией, сообщают, что ранее они наблюдали одного

ребенка с целиакией, у которого после употребления полбы (из-за ошибочного полагания, что она не содержит глютен) развились значительно повышенный уровень антител к тканевой транслугтаминазе и симптомы распространенной боли в теле, характерные для фибромиалгии. Уровень антител к тканевой транслугтаминазе у ребенка нормализовался, когда из рациона исключили полбу, и симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата также полностью исчезли. Это навело авторов на мысль о проведении исследования, основной целью которого было определение распространенности бессимптомной целиакии среди пациентов с фибромиалгией, а вторичной целью было определение, проходят ли ее симптомы при соблюдении безглютеновой диеты. Среди 50 пациентов, завершивших исследование, 46 были женского пола, средний возраст составил 14,9 года, в диапазоне от 3 до 17 лет. Только у одного пациента был выявлен положительный серологический анализ на целиакию с показателями антител к тканевой транслугтаминазе 219 и антител к эндомизию 1:320. Целиакия была подтверждена биопсией тонкой кишки. На безглютеновой диете уровень антител к тканевой транслугтаминазе у него нормализовался, а показатель функциональной дезадаптации снизился с 40 на начальном этапе до 21 при последующем наблюдении, но уровень боли по ВАШ, напротив, увеличился с 7 из 10 до 10 из 10. Таким образом, в этом пилотном исследовании авторам не удалось продемонстрировать ни повышенной распространенности бессимптомной целиакии среди пациентов с фибромиалгией, ни эффективности безглютеновой диеты в отношении мышечно-скелетной боли при ее наличии, однако сделать достоверных выводов о последнем не представляется возможным, так как во вторую часть исследования был включен только 1 пациент [44].

В серии публикаций L. Rodrigo и соавт. 2013–2014 годов сообщается о результатах наблюдения за 104 пациентами с коморбидными фибромиалгией и синдромом раздраженного кишечника (93 женщины, средний возраст 50 ± 8 лет), у 58 из которых гистологически был выявлен лимфоцитарный энтерит, у 39 — минимальные изменения слизистой/полная норма, а у 7 — атрофия ворсинок двенадцатиперстной кишки, что в сочетании с HLA-DQ2/HLA-DQ8 позитивностью и высоким уровнем антител к тканевой транслугтаминазе позволило диагностировать у них целиакию (все 7 — женщины, средний возраст

49±12 лет, с длительностью фибромиалгии 7±4 года, с очень низкими показателями всех опросников качества жизни). Через год от начала соблюдения безглютеновой диеты все изучаемые показатели фибромиалгии (число болезненных точек, показатели опросника влияния фибромиалгии, показатели опросника качества жизни, связанного с состоянием здоровья, ВАШ боли, жалобы на боль и усталость, количество назначенных для контроля фибромиалгии лекарственных препаратов) у пациентов с целиакией улучшились более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), у пациентов с лимфоцитарным энтеритом также улучшились, не так существенно, как при целиакии, но весьма значительно (от 26 до 29%), а у пациентов с минимальными гистологическими изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки или ее полной нормой все показатели фибромиалгии практически не изменились, на основании чего авторы приходят к выводу, что безглютеновая диета не подходит для лечения фибромиалгии у пациентов с нормальной биопсией кишечника. Таким образом, результаты этого пилотного исследования показывают, что приверженность к безглютеновой диете пациентов с фибромиалгией и синдромом раздраженного кишечника, ассоциированных с целиакией или лимфоцитарным энтеритом, может одновременно с улучшением гастроэнтерологических симптомов существенно улучшить симптомы фибромиалгии, и указывают на целесообразность дальнейших исследований на более широкой когорте пациентов, прежде чем широко применять ее у пациентов с фибромиалгией и лимфоцитарным энтеритом [34–36].

С. Isasi и соавт. в 2012 году опубликовали результаты наблюдения за 20 женщинами с фибромиалгией (возраст от 25 до 73 лет, медиана 46 лет), соблюдавшими безглютеновую диету (от 3 до 31 месяцев, медиана 16,4 месяца), у которых была исключена целиакия, но подтвержден лимфоцитарный энтерит. 8 пациентов также соблюдали безлактозную диету, у 5 из них перед переходом на безглютеновую диету была предпринята попытка перейти на безлактозную диету, что привело к частичному облегчению желудочно-кишечных симптомов, но без улучшения симптомов фибромиалгии, 3 пациентам безлактозная диета была назначена одновременно с безглютеновой. Уровень распространенной хронической боли очень значительно снизился у всех 20 пациентов, у 15 из них была зарегистриро-

вана полная ремиссия, вместе с болью также уменьшились усталость, желудочно-кишечные симптомы, проявления мигрени и депрессия. У трех пациентов, которые ранее получали опиоиды, прием этих препаратов был прекращен. У некоторых пациентов клиническое улучшение после начала безглютеновой диеты наблюдалось всего через несколько месяцев, у других пациентов улучшение было очень медленным и наблюдалось постепенно в течение многих месяцев. У 8 пациентов после повторного начала употребления глютена развилось клиническое ухудшение, которое уменьшилось после возвращения к строгой безглютеновой диете. Авторы также упомянули, что данная публикация — это отчет о первых пациентах, а всего под их наблюдением находятся 246 пациентов с фибромиалгией без целиакии, у 90 из которых (36,6%) имеет место клинический ответ на безглютеновую диету, однако никакой более подробной информации на этот счет ни в данной, ни в последующих публикациях на английском языке С. Isasi и соавт. представлено не было [21].

М. Slim и соавт. в 2017 году опубликовали результаты первого (и на сегодняшний день единственного) рандомизированного контролируемого исследования эффективности безглютеновой диеты при фибромиалгии в течение 6 месяцев у 35 пациентов (все 35 — женщины, возраст от 36 до 66 лет, медиана 52 года) в сравнении с гипокалорийной диетой у 40 пациентов (38 женщин, возраст от 32 до 65 лет, медиана 53 года). Наблюдалось незначительное улучшение показателей чувствительности к глютену, ИМТ, показателей качества жизни, сна, боли и депрессии, однако различия между двумя группами не были статистически значимыми. Таким образом, эти результаты не подтверждают особую роль чувствительности к глютену в возникновении симптомов у пациентов с фибромиалгией и свидетельствуют об отсутствии какой-либо специфичности безглютеновой диеты в лечении фибромиалгии [41].

М. Almirall и соавт. в исследовании 2023 года изучали распространенность чувствительности к глютену, не связанной с целиакией, в группе из 142 пациентов с фибромиалгией (135 женщин, средний возраст 52±8 лет) и оценивали их клиническую реакцию на шестинедельную безглютеновую диету. Распространенность чувствительности к глютену, не связанной с целиакией, оказалась равной 5,6%, что примерно совпадает с таковой в общей популяции, тогда как улучшением

кишечных симптомов в ответ на безглютеновую диету реагировали в общей сложности 21,8% пациентов. Наличие диареи и интраэпителиального лимфоцитоза, а также более низкий уровень тревожности были прогностическими факторами положительной реакции на безглютеновую диету. На основании полученных результатов авторы приходят к выводу, что безглютеновая диета не может быть систематически рекомендована всем пациентам с фибромиалгией, хотя ее возможно оценить у пациентов с диареей или интраэпителиальным лимфоцитозом на предмет улучшения их кишечных симптомов [6].

V. Bruzzese и соавт. в исследовании, опубликованном также в 2023 году, наблюдали 20 женщин с фибромиалгией (средний возраст $53,9 \pm 10,0$ лет), без установленных диагнозов «целиакия» и «синдром раздраженного кишечника», которые в течение 6 месяцев соблюдали безглютеновую диету, на фоне чего было достигнуто статистически значимое снижение показателей индекса распространенности боли ($p < 0,0001$) и шкалы тяжести симптомов фибромиалгии ($p = 0,0002$), затем в течение 3 месяцев пациентки придерживались обычной неограниченной глютеносодержащей диеты, на фоне чего отмечалось значимое ухудшение показателей обеих шкал ($p = 0,0008$ и $p < 0,05$ соответственно), а затем в течение 6 месяцев вновь соблюдали безглютеновую диету, на фоне чего вновь было получено статистически значимое снижение как показателей индекса распространенности боли ($p < 0,0001$), так и шкалы тяжести симптомов фибромиалгии ($p < 0,05$). Никаких значимых изменений в индексе массы тела на протяжении всего исследования обнаружено не было. Таким образом, несмотря на противоречивые результаты предыдущих исследований, безглютеновая диета может все же стать полезной лечебной стратегией при фибромиалгии. Необходимы дополнительные двойные слепые контролируемые исследования на больших выборках, чтобы рекомендовать безглютеновую диету в качестве возможной стандартной терапии фибромиалгии и прояснить точный механизм, который связывает глютен с патогенезом данного заболевания [9].

Гипоаллергенная диета. J.J. Lamb и соавт. в исследовании 2011 года сравнили стандартную американскую диету, богатую насыщенными жирами и рафинированными углеводами, с обогащенной фитонутриентами гипоаллергенной элиминационной диетой с исключением простых сахаров, искусственных красителей и подсластителей, напитков

с кофеином, злаков, содержащих глютен, яиц, молочных продуктов и других облигатных аллергенов и продуктов с высоким содержанием арахидоновой кислоты у 8 пациентов с фибромиалгией (женщины в возрасте от 48 до 74 лет, медиана 55,6 года). В течение первых 4 недель участники придерживались стандартной американской диеты, а в течение вторых 4 недель они были разделены на две группы, одна из них соблюдала гипоаллергенную элиминационную диету и принимала порошковую рисовую протеиновую добавку, которая обеспечивала их основными макронутриентами, а группа сравнения продолжала обычную американскую диету. Элиминационная диета привела к значительному снижению показателей боли и скованности в сравнении со стандартной американской диетой ($p < 0,05$). Однако важным ограничением данного исследования, кроме небольшого числа включенных пациентов, является факт отсутствия информации, были ли обусловлены полученные результаты гипоаллергенной элиминационной диетой или дополнительно принимаемыми фитонутриентами [24].

J.M. Gomez-Arguelles и соавт. в исследовании 2022 года выполняли тесты дегрануляции тучных клеток с целью выявления аллергии к 11 группам продуктов, наиболее часто употребляемых в средиземноморской диете (молочные продукты, глютеносодержащие продукты, помидоры, чеснок, красная рыба, белая рыба, говядина, свинина, курица, рис, яйца) у 40 пациентов с фибромиалгией, которым было рекомендовано в течение 6 месяцев соблюдать диету с полным исключением продуктов, вызвавших высокое высвобождение гистамина в ходе тестирования. 32 пациента завершили исследование (все женщины, средний возраст $48 \pm 3,2$ года) и были сопоставлены с группой из 35 женщин с фибромиалгией, не соблюдавших диету (средний возраст $47 \pm 3,6$ года). В группе пациентов, которым была назначена элиминационная диета, в конце исследования наблюдалось более значительное снижение лишнего веса и улучшение по желудочно-кишечным симптомам ($p < 0,05$), однако не было выявлено статистически значимых различий по уровню боли и опроснику влияния фибромиалгии в сравнении с группой контроля. Таким образом, было показано, что персонализированная гипоаллергенная диета у пациентов с фибромиалгией может способствовать улучшению некоторых клинических параметров, связанных с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Примечательно,

что у 3 пациентов, которые придерживались диеты, отмечалось существенное уменьшение боли и других симптомов фибромиалгии с первых дней и до конца исследования, так что дальнейший научный поиск в данном направлении представляются высокоперспективными [15].

Гипокалорийные диеты. М.К. Senna и соавт. в 2012 году опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности снижения веса у пациентов с фибромиалгией и ожирением, которые были случайным образом разделены на группы с 6-месячной диетой для снижения веса (41 пациент, из них 37 женщин, средний возраст $44,8 \pm 13,6$ года, средний ИМТ $32,3 \pm 1,4$ кг/м²) и группу сравнения (42 пациента, из них 38 женщин, средний возраст $46,3 \pm 14,4$ года, средний ИМТ $32,8 \pm 1,4$ кг/м²). Пациентам группы исследования было рекомендовано придерживаться диеты с ограничением потребления энергии до 1200 ккал в день в течение 6 месяцев, 15–20% которой поступает в виде белков, 50–55% — в виде углеводов и примерно 30% — в виде жиров, разделенных на три приема пищи. Основу рациона составляли овощи, фрукты, цельнозерновые хлопья и нежирные молочные продукты. Все участники этой группы получили инструкции, в которых содержался примерный план питания и рецепты, а также они были проинструктированы о точном учете рациона питания. Пациентам контрольной группы не разрешалось участвовать в программах снижения веса в течение периода исследования, но они были проинструктированы придерживаться того же здорового питания, что и в первой группе, с тем же соотношением белков, жиров и углеводов, но без ограничения калорий. Через 6 месяцев в группе, соблюдавшей диету, наблюдалось значительное снижение ИМТ с $32,3 \pm 1,4$ до $29,03 \pm 1,22$ кг/м² ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе существенных изменений ИМТ зафиксировано не было. У пациентов контрольной группы были статистически значимо хуже общий показатель опросника влияния фибромиалгии ($p = 0,007$), показатели физических нарушений ($p = 0,033$), боли ($p < 0,001$), усталости ($p = 0,008$) и депрессии ($p < 0,001$), большее число болезненных точек ($p = 0,015$), а также более высокий уровень сывороточного интерлейкина-6 ($p = 0,034$) и С-реактивного белка ($p = 0,007$), чем в группе исследования. Данные результаты показывают, что снижение веса должно быть частью лечения фибромиалгии при наличии его избытка [39].

A. Schrepf и соавт. в исследовании 2017 года 123 пациентам с фибромиалгией и ожирением (83 женщины, средний возраст $50,77 \pm 10,96$ года, средняя масса $115,83 \pm 23,28$ кг, средний ИМТ $40,34 \pm 6,46$ кг/м²) рекомендовали использовать очень низкокалорийную диету (800 ккал/день) в виде полной замены обычной пищи на жидкую на период 12–16 недель, что способствовало потере веса в среднем на 16% (от 2 до 30%) по сравнению с исходным весом. Обоснование такого подхода многогранно: замена обычной пищи на жидкую ограничивает выбор продуктов, снижает потребление калорий, о которых пациент не сообщает, устраняет вкусовые ощущения, связанные с пережевыванием пищи, отвлекает участников от нездорового образа жизни и способствует как первоначальной, так и долгосрочной потере веса. В ходе программы участникам также было рекомендовано постепенно увеличивать свою физическую активность в общей сложности до 40 минут в день низкой или умеренной интенсивности, такой как ходьба в течение первых 12 недель, а затем до 60–90 минут умеренной или интенсивной физической активности, по крайней мере, 4 раза в неделю. Боль ($p = 0,022$), тяжесть симптомов ($p = 0,004$), депрессия ($p < 0,001$) и показатели фибромиалгии ($p = 0,004$) значительно улучшились после снижения веса, причем у мужчин наблюдалось более значимое улучшение соматических симптомов ($p < 0,01$) и показателей фибромиалгии ($p < 0,01$), чем у женщин. У тех, кто потерял более 10% массы тела, наблюдалось более значимое улучшение симптомов, чем у тех, кто потерял менее 10%. Таким образом, было показано, что снижение веса может облегчить диффузную боль и сопутствующие симптомы, которые обычно наблюдаются у пациентов с фибромиалгией [38].

A. Stubbs и соавт. в исследовании 2022 года использовали тот же диетический подход с переходом на полностью жидкую пищу из расчета 800 ккал/день, что и в предыдущем исследовании, у 195 пациентов с фибромиалгией и ожирением (145 женщин, средний возраст $45,08 \pm 10,97$ года, средний ИМТ $41,49 \pm 5,22$ кг/м²), и уже к третьей неделе отмечалось значимое улучшение как по шкале распространенности боли ($p < 0,001$), так и по шкале тяжести симптомов фибромиалгии ($p < 0,001$), 140 пациентов (72%) достигли как минимум 30% улучшения. Кроме того, улучшение на 3-й неделе было тесно связано с улучшением на протяжении всего 12-недельного курса диеты, что позволяет предположить, что пациенты, которые реагируют на ле-

чение, скорее всего, проявят эти эффекты уже на его начальных этапах. Среди пациентов, достигших умеренного улучшения, была более высокая доля женщин ($p < 0,05$). В группе из 55 пациентов, у которых улучшение было незначительным или вообще не наступило, были более высокие исходные показатели ИМТ ($p < 0,05$) и чаще была диагностирована депрессия ($p < 0,05$). Кроме того, к 3-й неделе не было выявлено существенной разницы в процентах потери веса между пациентами, отметившими и не отметившими улучшения по симптомам фибромиалгии. Таким образом, в данном исследовании было впервые показано, что у пациентов с фибромиалгией, которые придерживались строгого ограничения потребления калорий, наблюдалось быстрое и значительное уменьшение боли и сопутствующих ей симптомов, еще до достижения значительной потери веса. Эти результаты дают предварительную поддержку гипотезе о том, что ограничение калорий само по себе может уменьшить боль и сопутствующие симптомы у людей с фибромиалгией и ожирением [43].

Кетогенная диета. Концепция стимулирования выработки кетонных тел с помощью низкоуглеводной диеты, первоначально разработанная для лечения эпилепсии до появления противоэпилептических препаратов, доказала свою эффективность в достижении быстрой потери веса у пациентов с ожирением, которым не помогли другие диетические мероприятия, и была включена в качестве терапевтического варианта в рекомендации по лечению ожирения. Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о положительном влиянии кетогенной диеты на настроение, когнитивные функции, ноцицепцию и качество сна, но данных о влиянии кетогенной диеты на пациентов с фибромиалгией не было до 2023 года, когда J. Ciafffi и соавт. опубликовали результаты пилотного исследования у 18 женщин с фибромиалгией и ожирением (средний возраст $51,3 \pm 9,5$ года, средний ИМТ $37,2 \pm 3,8$ кг/м²), в течение 8 недель соблюдавших кетогенную диету и в течение последующих 12 недель постепенно возобновлявших употребление углеводов. Все пациентки значительно снижали вес в первые 8 недель исследования, и это достижение сохранялось и при последующих 12 неделях, средний ИМТ к 4-й неделе снизился до $34,8$, к 8-й неделе — до $33,5$, к 20-й неделе — до $32,1$ кг/м² ($p < 0,001$). Статистически значимое снижение показателей опросника влияния фибромиалгии было достигнуто уже

к 4-й неделе ($p < 0,001$), сохранялось к 8-й ($p < 0,001$) и 20-й неделям ($p = 0,002$). Подобные результаты были получены и по госпитальной шкале тревоги и депрессии, опроснику состояния здоровья и опроснику качества жизни. После анализа каждого участника, было установлено, что снижение показателей опросника влияния фибромиалгии было клинически значимым у 16 пациентов (89%) к 4-й неделе, у 13 (72%) — к 8-й неделе и у 14 (78%) — к 20-й неделе. Побочные эффекты были незначительными и преходящими, серьезных опасений по поводу безопасности не возникло. Таким образом, кетогенная диета, помимо быстрой потери веса, может оказывать положительное влияние и на симптомы фибромиалгии. Интересно, что авторы отметили отсутствие прямой связи между изменением ИМТ и улучшением показателей фибромиалгии, что позволяет предположить, что плейотропное воздействие кетогенной диеты на мышечно-скелетную боль не ограничивается пользой от снижения веса, а может быть частично объяснено влиянием кетонных тел на модуляцию нейровоспаления [11].

Противовоспалительная диета. Противовоспалительная диета характеризуется потреблением большого количества овощей и фруктов, умеренным потреблением нежирных источников белка, таких как курица и рыба, а также мононенасыщенных жиров, включая оливковое масло и орехи, и ограниченным потреблением хлеба и круп, особенно из продуктов переработки зерна. Для прогнозирования уровня воспаления у конкретного пациента был разработан валидированный индекс — Диетический воспалительный индекс, уровень которого достоверно связан с несколькими маркерами воспаления, включая С-реактивный белок, интерлейкины-1, -2, -6, гомоцистеин и фибриноген. Недавние исследования выявили роль иммунной системы и, особенно, провоспалительных цитокинов в развитии и поддержании фибромиалгии. На основании этого M. Correa-Rodriguez и соавт. предположили, что противовоспалительная диета может уменьшить болевую гиперчувствительность и другие симптомы, связанные с фибромиалгией, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, и в 2020 году опубликовали результаты исследования ее эффективности у 95 женщин с фибромиалгией (средний возраст $55,76 \pm 7,96$ года), у которых среди прочих показателей оценивался болевой порог при давлении на болезненные точки, характерные для фибромиалгии, в сравнении

с 98 здоровыми женщинами (средний возраст $56,08 \pm 10,33$ года). Уровень диетического воспалительного индекса у пациентов оказался достоверно ассоциирован с уровнем болевого порога при давлении на все болезненные точки ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у здоровых женщин. Как в основной, так и в контрольной группах не было обнаружено существенных различий между показателем диетического воспалительного индекса и остальными клиническими симптомами. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что провоспалительная диета связана с повышенной чувствительностью к боли у пациентов с фибромиалгией [13].

Диета с низким содержанием FODMAP. FODMAP — это англоязычный акроним (Fermentable Oligo-Di-Mono-saccharides And Polyols), обозначающий короткоцепочечные углеводы (олигосахариды, дисахариды и моносахариды) и близкие к ним по строению сахароспирты — полиолы, которые плохо и не полностью всасываются в тонкой кишке и приводят к повышенному газообразованию. Поскольку имеются доказательства высокой эффективности диеты с низким содержанием FODMAP при синдроме раздраженного кишечника, а он имеет место у 70% пациентов с фибромиалгией, А.Р. Marum и соавт. предположили, что диета с низким содержанием FODMAP может быть эффективна и в отношении симптомов фибромиалгии, и в 2016 году опубликовали первые результаты ее применения в течение 4 недель у 38 женщин с фибромиалгией (средний возраст 51 ± 10 лет), которые продемонстрировали существенное улучшение как по кишечным, так и по внекишечным симптомам (боль, утомляемость, ухудшение памяти, сна, головная боль и депрессия), а также значительно улучшились функциональные возможности, измеряемые с помощью опросника влияния фибромиалгии ($p < 0,01$) [27]. А.Р. Marum и соавт. в последующей публикации 2017 года дополнительно сообщили, что в исследуемой когорте 37% пациентов имели избыточный вес, 34% страдали ожирением (средний ИМТ $27,4 \pm 4,6$ кг/м², средняя избыточная жировая масса $39,4 \pm 7\%$). Масса тела, индекс массы тела и окружность талии значительно снизились ($p < 0,01$) при соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP, но существенного влияния на состав тела не наблюдалось [28]. Авторы подчеркивают, что это первые значимые результаты, полученные в отношении эффективности диеты с низким

содержанием FODMAP при фибромиалгии, и прежде чем она сможет быть рекомендована для широкого применения, необходимы дальнейшие исследования.

А.Р. Silva и соавт. в 2022 году опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования диеты с низким содержанием FODMAP у 22 женщин с фибромиалгией (средний возраст 60 ± 6 лет) в сравнении с группой из 24 женщин с фибромиалгией (средний возраст 56 ± 8 лет), придерживающихся общих рекомендаций по здоровому питанию. В группе исследования в течение первого месяца лечения к стандартной противовоспалительной диете были добавлены принципы диеты с низким содержанием FODMAP с исключением продуктов, богатых углеводами, которые в большей степени поддаются ферментации бактериями. После первого месяца лечения все фрукты и овощи, ранее исключенные из рациона, были вновь введены, и противовоспалительная диета сохранялась еще в течение 2 месяцев. После вмешательства наблюдалось улучшение показателей опросника влияния фибромиалгии ($p=0,001$), ВАШ боли ($p=0,002$), краткого опросника оценки боли ($p=0,011$), опросника степени усталости ($p=0,042$), ВАШ гастроэнтерологических жалоб ($p=0,002$), опросника качества сна ($p=0,048$) и опросника качества жизни ($p=0,045$) в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой. Биомаркеры воспаления значимо не изменились в обеих группах. Лечение было эффективным в группе, в которой проводилось вмешательство, независимо от возраста, продолжительности заболевания и изменения ИМТ между исходным уровнем и после вмешательства. Таким образом, противовоспалительная диета с низким содержанием FODMAP улучшила клинические показатели у пациентов с фибромиалгией и может быть полезна в качестве дополнения к ее стандартной терапии [40].

Использование пробиотиков. Недавно было обнаружено, что микрофлора кишечника может регулировать мозговые процессы через ось кишечная микробиота — мозг, которая модулирует аффектацию, мотивацию и высшие когнитивные функции. Согласно этому знанию, использование пробиотиков может быть потенциальным методом лечения для улучшения физического, психологического и когнитивного статуса у пациентов с фибромиалгией. Целью пилотного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Roman и соавт., опубликованного в 2018 году,

была проверка гипотезы, что пробиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus*, *Casei*, *Acidophilus* и *Bifidobacterium bifidus*, может улучшить когнитивные способности, эмоциональные симптомы и функциональное состояние у 20 пациентов с фибромиалгией (19 женщин, средний возраст $55,00 \pm 8,37$ года), в сравнении с группой плацебо, также состоявшей из 20 пациентов с фибромиалгией (18 женщин, средний возраст $50,27 \pm 7,86$ года). На этапах до и после вмешательства измерялись боль, влияние фибромиалгии на пациента, качество жизни, тревожность и депрессивные симптомы, которые значимо не различались между двумя группами. Кроме того, участники также выполнили две компьютеризированные когнитивные задачи для оценки импульсивного выбора и принятия решений. В результате было показано, что пробиотики значимо улучшают импульсивность и способность принимать решения у пациентов с фибромиалгией в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), однако необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения потенциального влияния пробиотиков на другие когнитивные функции и другие симптомы фибромиалгии [2, 3, 37].

Хорасанская пшеница. Пшеница хорасан — древний тетраплоидный сорт яровой пшеницы. Употребление продуктов, приготовленных с использованием этой пшеницы, как было показано в недавних исследованиях, может улучшить желудочно-кишечные симптомы и уменьшить воспалительные проявления при различных заболеваниях. G. Pagliai и соавт. предположили, что замена продуктов на основе пшеницы на аналогичные из пшеницы хорасан может уменьшить боль и улучшить качество жизни при фибромиалгии, и в 2020 году опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования 20 пациентов с фибромиалгией (19 женщин, средний возраст $48,9 \pm 12,3$ года), распределенных случайным образом по группам, которые должны были употреблять продукты из пшеницы хорасан или органической полущельнозерновой современной пшеницы в течение 8 недель. В основной группе в конце исследования, в сравнении с его началом, отмечалось значимое снижение показателей опросников тяжести фибромиалгии ($p=0,003$), функционального состояния сна ($p=0,025$) и опросника влияния фибромиалгии ($p=0,008$), причем показатели последнего значимо отличались и между двумя группами в конце исследования ($p=0,037$).

При этом в группе сравнения не было зарегистрировано статистически значимых изменений, а в основной группе улучшение было выражено в большей степени у пациентов с более тяжелыми симптомами. Таким образом, диетическое применение продуктов из хорасанской пшеницы, по-видимому, может быть полезно пациентам с фибромиалгией, особенно тем, у кого симптомы выражены в большей степени [30].

S. Baldi и соавт. в исследовании, опубликованном в 2022 году, на той же группе из 20 пациентов с фибромиалгией показали, что диета на основе пшеницы хорасан по сравнению с диетой на основе обычной пшеницы оказала положительное влияние на состав кишечной микробиоты, а также на фекальный иммунитет и значительное повышение уровня масляной кислоты, *Candidatus saccharibacteria* и *Actinobacteria*, а также снижение количества энтерококков. Более того, было сообщено о положительной корреляции между количеством *Actinobacteria* и уменьшением усталости ($p < 0,001$) и улучшением сна ($p < 0,05$), между количеством *Verrucomicrobiae*, индексом распространенности боли ($p < 0,05$) и показателями шкалы тяжести симптомов ($p < 0,05$), между количеством *Candidatus saccharibacteria* и показателями шкалы тяжести симптомов ($p < 0,05$), а также между количеством бактериоидов, состоянием сна и оценкой по опроснику безопасности поведения ($p < 0,05$). Таким образом, замещающая диета, основанная на древней хорасанской пшенице, обеспечивает положительное влияние на кишечную микробиоту и функциональные изменения, которые положительно коррелируют с улучшением симптоматики фибромиалгии [8].

Красное вино. Кроме этанола красное вино содержит почти 800 различных компонентов, среди которых флавоноидные полифенолы (такие как ресвератрол — мощный антиоксидант, один из наиболее тщательно изученных с медицинской точки зрения), белки и аминокислоты (включая триптофан, незаменимую аминокислоту — предшественницу серотонина). Во время первого Международного конгресса по средиземноморской диете красное сухое вино было включено в традиционную пищевую пирамиду, так как в большинстве средиземноморских стран, в том числе в Испании, согласно традиции, вино является напитком, входящим в обычный рацион питания. M.V. Gonzalez-Lopez-Arza и соавт. в 2023 году опубликовали результаты

исследования легкого употребления красного вина у 27 женщин с фибромиалгией (средний возраст $45,04 \pm 8,28$ года) в сравнении с сопоставимой контрольной группой из 20 женщин с фибромиалгией (средний возраст $49,35 \pm 0,66$ года). Критерии включения: женщины старше 18 лет с установленным диагнозом «фибромиалгия». Критерии исключения: алкоголизм в семейном анамнезе, индивидуальная непереносимость алкоголя, беременность. В группе исследования участники в течение месяца дважды в день принимали по 70 мл вина определенного сорта (за обедом и за ужином), соответственно, 105 г алкоголя в неделю, что соответствует международным нормативам легкого употребления алкоголя (<110 г в неделю). Контрольная группа не употребляла вино или любой другой вид алкоголя на протяжении всего исследования. Вмешательство проводилось под наблюдением врача, и все участники продолжали получать свое обычное лечение. В группе, принимавшей вино, были получены статистически значимые улучшения в отношении таких показателей, как уровень боли ($p=0,038$), число болезненных точек ($p < 0,001$) и уровень тревожности ($p=0,028$) в сравнении с контрольной группой. Однако в обсуждении полученных благоприятных результатов эноterapiи фибромиалгии, авторы подчеркивают, что наряду с однозначно полезными компонентами вина, такими как ресвератрол или танины, обладающие антиоксидантным действием, компонентом вина является и алкоголь, который может оказывать и отрицательное воздействие на здоровье как в краткосрочной перспективе, например, вызывая агрессивное, насильственное или суицидальное поведение, так и в долгосрочной перспективе, например, приводя к циррозу печени, панкреатиту, некоторым видам рака, особенно молочной железы и желудка, инсульту и алкогольному синдрому плода. Однако в последние годы были проведены исследования и возможно-го положительного воздействия алкоголя на организм, в частности многие исследования показали, что алкоголь оказывает защитное воздействие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее важным аспектом, который следует иметь в виду, является то, что благотворное воздействие алкоголя может проявляться только в малых дозах, при умеренном потреблении, и усиливается при употреблении с пищей, что и учитывали M.V. Gonzalez-Lopez-Arza и соавт. при проведении своего исследования. Тогда как с

чрезмерным потреблением алкоголя связаны исключительно негативные последствия [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на противоречивый характер результатов исследований ряда диетических вмешательств при фибромиалгии, большинство из них продемонстрировали многообещающие результаты. Однако прежде чем какая-либо определенная диета сможет быть широко рекомендована в качестве единого «золотого стандарта» при фибромиалгии, необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования на больших выборках пациентов. Кроме того, важно отметить, что почти все имеющиеся в доступной литературе в настоящее время оригинальные исследования диеты при фибромиалгии касаются исключительно взрослых пациентов, преимущественно женщин в пре- и постменопаузе, имеется только одно небольшое пилотное исследование безглютеновой диеты у детей [44], не подтвердившее ее эффективность, и прежде чем различные диетические подходы, доказавшие свою эффективность и безопасность у взрослых, смогут быть рекомендованы при фибромиалгии у детей и подростков, необходимо проведение дополнительных исследований в соответствующих популяциях. При этом в настоящее время отсутствуют какие-либо эффективные лекарственные препараты, зарегистрированные для лечения фибромиалгии у детей, так что методы альтернативной и комплементарной медицины, в том числе и с использованием диетотерапии, в лечении ювенильной фибромиалгии представляются особенно перспективными и ожидают своих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Издание 3-е, дополненное и переработанное. СПб.: Фолиант; 2009. EDN: QLSVXZ.
2. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013;6(259):115–129. EDN: QAFYSV.
3. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. Педиатр. 2013;4(3):3–14. DOI: 10.17816/PED433-14.
4. Сантимов А.В. Структура установленных диагнозов и назначенной терапии у пациентов различных

- возрастных групп на амбулаторных приемах врача-ревматолога в течение двух лет. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(1):126–138. DOI: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012.
5. Теплякова О.В. Распространенность гастроэнтерологических симптомов у пациентов с фибромиалгией. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(5):159.
 6. Almirall M., Casellas F., Dot J. et al. Prevalence of non-coeliac gluten sensitivity and assessment of the response to gluten-free diet in a cohort of patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(3):1069–1077. DOI: 10.1093/rheumatology/keac434.
 7. Azad K.A., Alam M.N., Haq S.A. et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2000;26(2):41–7.
 8. Baldi S., Pagliai G., Dinu M. et al. Effect of ancient Khorasan wheat on gut microbiota, inflammation, and short-chain fatty acid production in patients with fibromyalgia. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1965–1980. DOI: 10.3748/wjg.v28.i18.1965.
 9. Bruzzese V., Marrese C., Scolieri P., Pepe J. Efficacy of a gluten-free diet in reducing the widespread pain index and symptom severity scale in patients affected by fibromyalgia. *Reumatismo*. 2023;75(3). DOI: 10.4081/reumatismo.2023.1530.
 10. Casini I., Ladisa V., Clemente L. et al. A Personalized Mediterranean Diet Improves Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Ther*. 2024;13(3):609–620. DOI: 10.1007/s40122-024-00598-2.
 11. Ciaffi J., Lisi L., Mari A. et al. Efficacy, safety and tolerability of very low-calorie ketogenic diet in obese women with fibromyalgia: a pilot interventional study. *Front Nutr*. 2023;10:1219321. DOI: 10.3389/fnut.2023.1219321.
 12. Correa-Rodriguez M., Mansouri-Yachou J., Tapia-Haro R.M. et al. Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated With Bone Health in Women With Fibromyalgia Syndrome. *Nurs Res*. 2019;68(5):358–364. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000361.
 13. Correa-Rodriguez M., Casas-Barragan A., Gonzalez-Jimenez E. et al. Dietary Inflammatory Index Scores Are Associated with Pressure Pain Hypersensitivity in Women with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2020;21(3):586–594. DOI: 10.1093/pm/pnz238.
 14. Donaldson M.S., Speight N., Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2001;1:7. DOI: 10.1186/1472-6882-1-7.
 15. Gomez-Arguelles J.M., Caceres O., Blanco M. et al. Improvement of digestive symptoms in fibromyalgia patients following a diet modification according to histamine release test — an observational study. *Reumatologia*. 2022;60(3):209–212. DOI: 10.5114/reum.2022.117841.
 16. Gonzalez-Lopez-Ariza M.V., Trivino-Palomo J.V., Montanero-Fernandez J. et al. Benefits of the Light Consumption of Red Wine in Pain, Tender Points, and Anxiety in Women with Fibromyalgia: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023;15(15):3469. DOI: 10.3390/nu15153469.
 17. Hanninen O., Kaartinen K., Rauma A.L. et al. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology*. 2000;155(1-3):45–53. DOI: 10.1016/s0300-483x(00)00276-6.
 18. Haugen M., Kjeldsen-Kragh J., Nordvag B.Y., Forre O. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases — results of a questionnaire based survey. *Clin Rheumatol*. 1991;10(4):401–7. DOI: 10.1007/BF02206660.
 19. Holton K.F., Taren D.L., Thomson C.A. et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):10–7.
 20. Hostmark A.T., Lystad E., Vellar O.D. et al. Reduced plasma fibrinogen, serum peroxides, lipids, and apolipoproteins after a 3-week vegetarian diet. *Plant Foods Hum Nutr*. 1993;43(1):55–61. DOI: 10.1007/BF01088096.
 21. Isasi C., Colmenero I., Casco F. et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1607–12. DOI: 10.1007/s00296-014-2990-6.
 22. Kaartinen K., Lammi K., Hyen M. et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):308–13. DOI: 10.1080/030097400447697.
 23. Koppold D.A., Kandil F.I., Müller A. et al. Effects of Prolonged Medical Fasting during an Inpatient, Multimodal, Nature-Based Treatment on Pain, Physical Function, and Psychometric Parameters in Patients with Fibromyalgia: An Observational Study. *Nutrients*. 2024;16(7):1059. DOI: 10.3390/nu16071059.
 24. Lamb J.J., Konda V.R., Quig D.W. et al. A program consisting of a phytonutrient-rich medical food and an elimination diet ameliorated fibromyalgia symptoms and promoted toxic-element detoxification in a pilot trial. *Altern Ther Health Med*. 2011;17(2):36–44.
 25. Martinez-Rodriguez A., Leyva-Vela B., Martinez-Garcia A., Nadal-Nicolas Y. Efectos de la dieta lacto-vegetariana y ejercicios de estabilizacion del core sobre la composicion corporal y el dolor en mujeres con fibromialgia: ensayo controlado aleatorizado [Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: randomized controlled trial]. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):392–399. DOI: 10.20960/nh.1341. (In Spanish).
 26. Martinez-Rodriguez A., Rubio-Arias J.A., Ramos-Campo D.J. et al. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2227. DOI: 10.3390/ijerph17072227.

27. Marum A.P., Moreira C., Saraiva F. et al. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016;13:166–172. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.07.004.
28. Marum A.P., Moreira C., Tomas-Carus P. et al. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):667–674. DOI: 10.20960/nh.703.
29. Michalsen A., Riegert M., Ludtke R. et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:22. DOI: 10.1186/1472-6882-5-22.
30. Pagliai G., Colombini B., Dinu M. et al. Effectiveness of a Khorasan Wheat-Based Replacement on Pain Symptoms and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2020;21(10):2366–2372. DOI: 10.1093/pm/pnaa134.
31. Proietti E., Rapallo F., Molinari E. et al. Online Questionnaire with Fibromyalgia Patients Shows Negative Correlations between Disease Severity and Adherence to Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2024;16(7):1078. DOI: 10.3390/nu16071078.
32. Rasmussen L.B., Mikkelsen K., Haugen M. et al. Treatment of fibromyalgia at the Maharishi Ayurveda Health Centre in Norway. A six-month follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5 Suppl 56):S46–50.
33. Rasmussen L.B., Mikkelsen K., Haugen M. et al. Treatment of fibromyalgia at the Maharishi Ayurveda Health Centre in Norway II — a 24-month follow-up pilot study. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):821–7. DOI: 10.1007/s10067-011-1907-y.
34. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R201. DOI: 10.1186/ar4391.
35. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:157. DOI: 10.1186/1471-230X-13-157.
36. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):421. DOI: 10.1186/s13075-014-0421-4.
37. Roman P., Estevez A.F., Miras A. et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep*. 2018;8(1):10965. DOI: 10.1038/s41598-018-29388-5.
38. Schrepf A., Harte S.E., Miller N. et al. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain*. 2017;18(12):1542–1550. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.08.004.
39. Senna M.K., Sallam R.A., Ashour H.S., Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1591–7. DOI: 10.1007/s10067-012-2053-x.
40. Silva A.R., Bernardo A., de Mesquita M.F. et al. An anti-inflammatory and low fermentable oligo, di, and monosaccharides and polyols diet improved patient reported outcomes in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022;9:856216. DOI: 10.3389/fnut.2022.856216.
41. Slim M., Calandre E.P., Garcia-Leiva J.M. et al. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):500–507. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000651.
42. Smith J.D., Terpening C.M., Schmidt S.O., Gums J.G. Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. *Ann Pharmacother*. 2001;35(6):702–6. DOI: 10.1345/aph.10254.
43. Stubbs A., Harte S., Clauw D.J. et al. Early Relationships of a Low-Energy Diet With Symptoms of Fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(5):464–469. DOI: 10.1002/acr2.11418.
44. Taubman B., Mamula P., Sherry D.D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in children with fibromyalgia: a pilot study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:11. DOI: 10.1186/1546-0096-9-11.
45. Vellisca M.Y., Latorre J.I. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(7):1011–3. DOI: 10.1007/s00296-013-2801-5.

REFERENCES

1. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases. Izdanie 3-e, dopolnennoe i pererabotannoe. Saint Petersburg: Foliant; 2009. EDN: QLSVXZ. (In Russian).
2. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. i dr. Magnesium deficiency is a reliable risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;6(259):115–129. EDN: QAFYSV. (In Russian).
3. Kornienko E.A. Modern ideas about the relationship between obesity and the intestinal microbiota. *Pediatr*. 2013;4(3):3–14. DOI: 10.17816/PED433-14. (In Russian).

4. Santimov A.V. The structure of established diagnoses and prescribed therapy by a rheumatologist in various age groups of outpatient patients for two years. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2024;6(1):126–138. DOI: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012. (In Russian).
5. Teplyakova O.V. Prevalence of gastroenterological symptoms in patients with fibromyalgia. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2023;5(S):159. (In Russian).
6. Almirall M., Casellas F., Dot J. et al. Prevalence of non-coeliac gluten sensitivity and assessment of the response to gluten-free diet in a cohort of patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(3):1069–1077. DOI: 10.1093/rheumatology/keac434.
7. Azad K.A., Alam M.N., Haq S.A. et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2000;26(2):41–7.
8. Baldi S., Pagliai G., Dinu M. et al. Effect of ancient Khorasan wheat on gut microbiota, inflammation, and short-chain fatty acid production in patients with fibromyalgia. *World J Gastroenterol*. 2022;28(18):1965–1980. DOI: 10.3748/wjg.v28.i18.1965.
9. Bruzzese V., Marrese C., Scolieri P., Pepe J. Efficacy of a gluten-free diet in reducing the widespread pain index and symptom severity scale in patients affected by fibromyalgia. *Reumatismo*. 2023;75(3). DOI: 10.4081/reumatismo.2023.1530.
10. Casini I., Ladisa V., Clemente L. et al. A Personalized Mediterranean Diet Improves Pain and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Ther*. 2024;13(3):609–620. DOI: 10.1007/s40122-024-00598-2.
11. Ciaffi J., Lisi L., Mari A. et al. Efficacy, safety and tolerability of very low-calorie ketogenic diet in obese women with fibromyalgia: a pilot interventional study. *Front Nutr*. 2023;10:1219321. DOI: 10.3389/fnut.2023.1219321.
12. Correa-Rodriguez M., Mansouri-Yachou J., Tapia-Haro R.M. et al. Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated With Bone Health in Women With Fibromyalgia Syndrome. *Nurs Res*. 2019;68(5):358–364. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000361.
13. Correa-Rodriguez M., Casas-Barragan A., Gonzalez-Jimenez E. et al. Dietary Inflammatory Index Scores Are Associated with Pressure Pain Hypersensitivity in Women with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2020;21(3):586–594. DOI: 10.1093/pm/pnz238.
14. Donaldson M.S., Speight N., Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2001;1:7. DOI: 10.1186/1472-6882-1-7.
15. Gomez-Arguelles J.M., Caceres O., Blanco M. et al. Improvement of digestive symptoms in fibromyalgia patients following a diet modification according to histamine release test — an observational study. *Reumatologia*. 2022;60(3):209–212. DOI: 10.5114/reum.2022.117841.
16. Gonzalez-Lopez-Arza M.V., Trivino-Palomo J.V., Montanero-Fernandez J. et al. Benefits of the Light Consumption of Red Wine in Pain, Tender Points, and Anxiety in Women with Fibromyalgia: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023;15(15):3469. DOI: 10.3390/nu15153469.
17. Hanninen O., Kaartinen K., Rauma A.L. et al. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology*. 2000;155(1-3):45–53. DOI: 10.1016/s0300-483x(00)00276-6.
18. Haugen M., Kjeldsen-Kragh J., Nordvag B.Y., Forre O. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases — results of a questionnaire based survey. *Clin Rheumatol*. 1991;10(4):401–7. DOI: 10.1007/BF02206660.
19. Holton K.F., Taren D.L., Thomson C.A. et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):10–7.
20. Hostmark A.T., Lystad E., Vellar O.D. et al. Reduced plasma fibrinogen, serum peroxides, lipids, and apolipoproteins after a 3-week vegetarian diet. *Plant Foods Hum Nutr*. 1993;43(1):55–61. DOI: 10.1007/BF01088096.
21. Isasi C., Colmenero I., Casco F. et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1607–12. DOI: 10.1007/s00296-014-2990-6.
22. Kaartinen K., Lammi K., Hypon M. et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):308–13. DOI: 10.1080/030097400447697.
23. Koppold D.A., Kandil F.I., Müller A. et al. Effects of Prolonged Medical Fasting during an Inpatient, Multimodal, Nature-Based Treatment on Pain, Physical Function, and Psychometric Parameters in Patients with Fibromyalgia: An Observational Study. *Nutrients*. 2024;16(7):1059. DOI: 10.3390/nu16071059.
24. Lamb J.J., Konda V.R., Quig D.W. et al. A program consisting of a phytonutrient-rich medical food and an elimination diet ameliorated fibromyalgia symptoms and promoted toxic-element detoxification in a pilot trial. *Altern Ther Health Med*. 2011;17(2):36–44.
25. Martinez-Rodriguez A., Leyva-Vela B., Martinez-Garcia A., Nadal-Nicolas Y. Efectos de la dieta lacto-vegetariana y ejercicios de estabilizacion del core sobre la composicion corporal y el dolor en mujeres con fibromialgia: ensayo controlado aleatorizado [Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: randomized controlled trial]. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):392–399. DOI: 10.20960/nh.1341. (In Spanish).
26. Martinez-Rodriguez A., Rubio-Arias J.A., Ramos-Campo D.J. et al. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ*

- Res Public Health. 2020;17(7):2227. DOI: 10.3390/ijerph17072227.
27. Marum A.P., Moreira C., Saraiva F. et al. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. 2016;13:166–172. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.07.004.
 28. Marum A.P., Moreira C., Tomas-Carus P. et al. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):667–674. DOI: 10.20960/nh.703.
 29. Michalsen A., Riegert M., Ludtke R. et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5:22. DOI: 10.1186/1472-6882-5-22.
 30. Pagliai G., Colombini B., Dinu M. et al. Effectiveness of a Khorasan Wheat-Based Replacement on Pain Symptoms and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med*. 2020;21(10):2366–2372. DOI: 10.1093/pm/pnaa134.
 31. Proietti E., Rapallo F., Molinari E. et al. Online Questionnaire with Fibromyalgia Patients Shows Negative Correlations between Disease Severity and Adherence to Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2024;16(7):1078. DOI: 10.3390/nu16071078.
 32. Rasmussen L.B., Mikkelsen K., Haugen M. et al. Treatment of fibromyalgia at the Maharishi Ayurveda Health Centre in Norway. A six-month follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5 Suppl 56):S46–50.
 33. Rasmussen L.B., Mikkelsen K., Haugen M. et al. Treatment of fibromyalgia at the Maharishi Ayurveda Health Centre in Norway II — a 24-month follow-up pilot study. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):821–7. DOI: 10.1007/s10067-011-1907-y.
 34. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R201. DOI: 10.1186/ar4391.
 35. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:157. DOI: 10.1186/1471-230X-13-157.
 36. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):421. DOI: 10.1186/s13075-014-0421-4.
 37. Roman P., Estevez A.F., Miras A. et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep*. 2018;8(1):10965. DOI: 10.1038/s41598-018-29388-5.
 38. Schrepf A., Harte S.E., Miller N. et al. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain*. 2017;18(12):1542–1550. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.08.004.
 39. Senna M.K., Sallam R.A., Ashour H.S., Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1591–7. DOI: 10.1007/s10067-012-2053-x.
 40. Silva A.R., Bernardo A., de Mesquita M.F. et al. An anti-inflammatory and low fermentable oligo, di, and monosaccharides and polyols diet improved patient reported outcomes in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022;9:856216. DOI: 10.3389/fnut.2022.856216.
 41. Slim M., Calandre E.P., Garcia-Leiva J.M. et al. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):500–507. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000651.
 42. Smith J.D., Terpening C.M., Schmidt S.O., Gums J.G. Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. *Ann Pharmacother*. 2001;35(6):702–6. DOI: 10.1345/aph.10254.
 43. Stubbs A., Harte S., Clauw D.J. et al. Early Relationships of a Low-Energy Diet With Symptoms of Fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(5):464–469. DOI: 10.1002/acr2.11418.
 44. Taubman B., Mamula P., Sherry D.D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in children with fibromyalgia: a pilot study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:11. DOI: 10.1186/1546-0096-9-11.
 45. Vellisca M.Y., Latorre J.I. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(7):1011–3. DOI: 10.1007/s00296-013-2801-5.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.37.11.010

УДК 578.834.1+616-036.21+579.873.13+579.864

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

© Муаззам Исроиловна Исмоилова

Ферганский медицинский институт общественного здоровья. 150100, Республика Узбекистан, г. Фергана, ул. Янги Турон, д. 2А

Контактная информация: Муаззам Исроиловна Исмоилова — старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней. E-mail: i.muazzam@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2373-7263>

Для цитирования: Исмоилова М.И. Состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.37.11.010>

Поступила: 14.05.2024

Одобрена: 19.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Коронавирусная инфекция вызывает патологические изменения не только в дыхательной системе, но и в желудочно-кишечном тракте. **Цель работы** — изучить влияние инфекции COVID-19 на состояние желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 100 пациентов с симптомами заболеваний желудочно-кишечного тракта, из них 42 (42%) мужчины и 58 (58%) женщины. Первоначально пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 27 мужчин и 33 женщины, средний возраст $55,06 \pm 2,1$ года, относительно здоровые (без выраженной клинической картины), но с симптомами желудочно-кишечных заболеваний, перенесшие COVID-19 с отсутствием иммуноглобулина М. Вторую, контрольную, группу составили 15 мужчин и 25 женщин, средний возраст $63,4 \pm 1,5$ года, у которых не было COVID-19, но были симптомы желудочно-кишечных заболеваний. Изучены данные клинических и некоторых лабораторно-инструментальных обследований пациентов, перенесших и не перенесших COVID-19, у которых были выявлены патологические изменения в желудочно-кишечной системе. **Результаты.** При сравнительном анализе выявлено, что число жалоб со стороны пищеварительной системы у пациентов в группе, перенесшей COVID-19, было значительно выше по сравнению с контрольной практически во всех случаях. В первой группе у 16 (26,67%) больных выявлен эрозивный эзофагит, у 9 (15%) — катаральный эзофагит. В контрольной группе данные изменения наблюдались у 7 (17,5%) и 4 (10%) пациентов соответственно. Количество бифидобактерий в кишечнике больных основной группы составляло $4,5 \pm 0,98 \times 10^6$, а в контрольной группе — $8,2 \pm 1,6 \times 10^7$, различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Увеличение количества патогенных микроорганизмов связано с поражением желудочно-кишечного тракта. **Выводы.** Преобладание ряда жалоб у относительно здоровых пациентов, переболевших COVID-19 с отсутствием в крови иммуноглобулина М, по сравнению с контрольной группой подтверждает длительное течение воспалительных процессов у них. Данные эзофагогастродуоденоскопии подтверждают, что коронавирусная инфекция поражает не только органы дыхания, но и желудочно-кишечный тракт.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, бифидобактерия, лактобактерия, *E. coli*

THE STATE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

© *Muazzam Isroilovna Ismoilova*

Fergana Medical Institute of Public Health. 2A Yangi Turon str., Ferghana 150100 Republic of Uzbekistan

Contact information: Muazzam I. Ismoilova — Senior Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases.
E-mail: i.muazzam@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2373-7263>

For citation: Ismoilova MI. The state of the gastrointestinal tract in patients who have undergone COVID-19.
University Therapeutic Journal. 2024;6(4):123–130. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.37.11.010>

Received: 14.05.2024

Revised: 19.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Coronavirus infection causes pathological changes not only in the respiratory system, but also in the gastrointestinal tract. **The aim** of study complaints, esophagogastroduodenoscopy (EGDS) data and intestinal microflora of patients with and without COVID-19. **Materials and methods.** 100 patients with symptoms of gastrointestinal tract diseases were monitored, of which 42 (42%) were men and 58 (58%) were women. Initially, the patients were divided into two groups. The first group consisted of 27 men and 33 women with an average age of 55.06 ± 2.1 years, relatively healthy, but with symptoms of gastrointestinal diseases, who had suffered COVID-19 and did not detect immunoglobulin M. The second, control, group consisted of 15 men and 25 women with an average age of 63.4 ± 1.5 years, who did not have COVID-19, but had symptoms of gastrointestinal diseases. Changes in clinical and some laboratory and instrumental examinations of patients who underwent and did not undergo COVID-19, in whom pathological changes in the gastrointestinal system were detected, were studied. **Results.** A comparative analysis confirmed that complaints from the gastrointestinal system in patients in the COVID-19 group were significantly higher compared to the control group in almost all cases. In the first group, 16 (26.67%) patients had erosive esophagitis, 9 (15%) had catarrhal esophagitis. In the control group, these changes were observed in 7 (17.5%) and 4 (10%) patients, respectively. The number of bifidobacteria in the intestines of patients in the main group was $4.5 \pm 0.98 \times 10^6$, and in the control group — $8.2 \pm 1.6 \times 10^7$, the differences were statistically significant ($p < 0.05$). An increase in the number of pathogenic microorganisms is associated with damage to the gastrointestinal tract. **Conclusions.** The prevalence of a number of complaints in relatively healthy patients who had been ill with COVID-19 and did not find immunoglobulin M in the blood, compared with the control group, confirms the long course of inflammatory processes in them. The EGDS data confirm that coronavirus infection affects not only the respiratory system, but also the gastrointestinal tract.

KEYWORDS: COVID-19, bifidobacteria, lactobacteria, *E. coli*

ВВЕДЕНИЕ

По данным проводимых исследований, коронавирусная инфекция вызывает патологические изменения не только в дыхательной системе, но и в желудочно-кишечном тракте. Желудочно-кишечные симптомы при COVID-19 составляют 15% и более от общего числа клинических симптомов. При обследовании L. Lin и соавт. 95 пациентов с COVID-19 изменения в пищеварительной системе были обнаружены у 58 из них [6].

В ряде наблюдений высказано предположение, что при первой волне заболевания в большей степени поражается дыхатель-

ная система, а для второй волны характерны симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [8, 11].

В 2019 г. впервые рибонуклеиновая кислота (РНК) коронавируса была выделена из фекалий 35-летнего пациента, приехавшего в США с жалобами на тошноту, рвоту и диарею на 7-й день заболевания [4]. По некоторым данным, РНК COVID-19 выявляется с 5-го дня заболевания, а ее пик соответствует 11-му дню. В кале некоторых больных РНК сохраняется даже после исчезновения респираторных симптомов и положительных результатов соответствующих тестов со стороны органов дыхания [2, 9, 13–16].

Хотя ряд исследователей считают, что обнаружение РНК COVID-19 в фекалиях не является признаком длительного сохранения инфекции в желудочно-кишечной системе [10], существуют и противоположные мнения. Известно, что вирус попадает в организм через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ 2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ 2 наблюдается не только в альвеолярных клетках легких, но также в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [5, 7, 17], что, в свою очередь, может вызывать желудочно-кишечные симптомы при этой инфекции [13].

В некоторых наблюдениях проанализирована частота гастроэнтерологических жалоб у пациентов с COVID-19. По данным исследователей из Китая, у 5–6% из 1099 подтвержденных пациентов с COVID-19 была рвота, а у 3–8% — диарея [3]. При анализе клинической картины 204 больных (средний возраст $54,9 \pm 15,4$ года) наиболее наблюдаемым гастроэнтерологическим симптомом была анорексия (83,8%). Диарея зарегистрирована у 29,3%, рвота — у 0,8%, боли в животе — у 0,4% пациентов. Больные с перечисленными симптомами находились на стационарном лечении дольше, чем пациенты без них, R (отношение шансов) — 0,02. При этом у 53,4% пациентов с гастроэнтерологическими жалобами в кале обнаруживалась РНК вируса COVID-19 [8]. Боль в животе чаще встречается в тяжелых случаях COVID-19 [12].

По данным других авторов, у пациентов, находившихся под наблюдением с COVID-19 и имевших гастроэнтерологические симптомы, наблюдалась диарея (24,2%), анорексия (17,9%) и тошнота (17,9%) [6]. Диарея диагностировалась у большего количества пациентов после поступления в стационар, что может быть связано с приемом антибиотиков. РНК вируса была обнаружена у 52,4% пациентов с диагнозом COVID-19 и гастроэнтерологическими симптомами, тогда как у пациентов без жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта этот показатель был равен 39,1%. Шести пациентам была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). РНК COVID-19 была обнаружена в слизи оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки у 2 пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями и в слизи оболочки только двенадцатиперстной кишки у 4 пациентов с легким течением заболевания. На основании этих данных авторы

пришли к выводу, что для коронавируса важен фекально-оральный путь заражения [1], при этом гастроэнтерологические симптомы наблюдались задолго до респираторных изменений.

В изученной нами литературе очень мало информации об изменениях, наблюдаемых после заражения COVID-19 у относительно здоровых (без выраженной симптоматики) пациентов с разной патологией, в том числе с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Однако их своевременное выявление и меры вторичной профилактики имеют большое практическое значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования состоит в изучении жалоб, данных ЭГДС и микрофлоры кишечника пациентов с COVID-19 и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 100 пациентов с симптомами заболеваний желудочно-кишечного тракта, из них 42 (42%) мужчины и 58 (58%) женщин. Первоначально пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 27 мужчин и 33 женщины, средний возраст $55,06 \pm 2,1$ года, относительно здоровые, но с симптомами желудочно-кишечных заболеваний, перенесшие COVID-19 с отсутствием иммуноглобулина М. Вторую, контрольную, группу составили 15 мужчин и 25 женщин, средний возраст $63,4 \pm 1,5$ года, у которых не было COVID-19, но были симптомы желудочно-кишечных заболеваний.

Жалобы пациентов в динамике были тщательно изучены и сопоставлены. ЭГДС выполняли на аппарате PENTAX Europe (Япония). Пациентам выполняли очищающую клизму за день до исследования. На следующий день проводилась ЭГДС натощак с местной анестезией лидокаином. Тщательно изучены изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Осуществлялся анализ кала для бактериологического исследования. Сразу после сбора образцы стула доставляли в лабораторию в стерильных флаконах. Обследования проводились в бактериологической лаборатории диагностического центра PRIMUS в Фергане.

Для статистической обработки данных, полученных в исследовании, использовали пакет компьютерной программы MS Excel (2016). Рассчитывали среднее арифметическое

и стандартное отклонение ($M \pm m$) показателей, представленных во всех таблицах. Значимость различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе подтверждено, что жалобы со стороны желудочно-кишечной системы у пациентов в группе, переболевшей COVID-19, были значительно выше по сравнению с контрольной практически во всех случаях. Информация о них представлена в таблице 1.

На снижение аппетита жаловались 86,6 и 47,5% больных основной и контрольной групп соответственно. Разница между пациентами с COVID-19 и пациентами контрольной группы была значимой ($p < 0,001$). Такие жалобы, как вздутие живота (83,33 и 45% соответственно), тошнота (80 и 47,5% соответственно) чаще встречались у пациентов, проходящих лечение по поводу различных желудочно-кишечных заболеваний в стационаре и перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Частое возникновение перечисленных жалоб у больных COVID-19 может свидетельствовать о том, что в их организме сохранялись скрытые воспалительные процессы.

Кроме того, 80% основной группы жаловались на рвоту, 70% — на запоры, 66,67% — на тяжесть в эпигастрии. В контрольной группе эти жалобы составили 47,5, 50 и 40% соот-

ветственно. При сравнении различий между группами установлено, что все перечисленные жалобы статистически значимо чаще встречались у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Больные обеих групп жаловались также на потерю вкуса и диарею. В основной группе эти жалобы составили 15 и 30%, в контрольной — 5 и 17,5% соответственно, причем различия между ними также были значимыми ($p < 0,05$). 40% больных основной группы жаловались на изжогу и 45% на боли в животе, тогда как в контрольной группе эти показатели составляли 27,5 и 30% соответственно. При сравнении различий между ними установлено, что показатели статистически значимо не отличаются друг от друга ($p > 0,05$).

На следующем этапе наших исследований мы провели ЭГДС с целью оценки состояния желудочно-кишечного тракта пациентов. В таблице 2 показаны выявленные в нем изменения.

В первой группе у 16 (26,67%) больных выявлен эрозивный эзофагит, у 9 (15%) — катаральный эзофагит. В контрольной группе данные изменения наблюдались у 7 (17,5%) и 4 (10%) пациентов соответственно, то есть повреждения пищевода у пациентов, перенесших COVID-19, встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов, не перенесших COVID-19, а его эрозивное повреждение — в 4 раза чаще.

Признаки гастрита наблюдались у 20 (33,33%) относительно здоровых пациентов, перенесших COVID-19, а среди не перенесших

Таблица 1

Жалобы пациентов основной и контрольной групп

Table 1

Complaints of patients in the study and control groups

№	Показатели / Indicators	Основная группа / Study group, n=60	Контрольная группа / Control group, n=40	P
1	Боль в животе / Abdominal pain	27 (45%)	12 (30%)	$>0,05$
2	Запор / Constipation	42 (70%)	20 (50%)	$<0,05$
3	Диарея / Diarrhoea	18 (30%)	7 (17,5%)	$<0,05$
4	Тошнота / Nausea	44 (73,3%)	24 (60%)	$<0,05$
5	Потеря аппетита / Loss of appetite	52 (86,6%)	19 (47,5%)	$<0,001$
6	Отсутствие вкуса / Lack of taste	15 (25%)	2 (5%)	$<0,05$
7	Рвота / Vomit	48 (80%)	19 (47,5%)	$<0,05$
8	Ощущение тяжести в эпигастриальной области / Feeling of heaviness in the epigastric region	40 (66,67%)	16 (40%)	$<0,05$
9	Вздутие живота / Bloating in the abdomen	50 (83,33%)	18 (45%)	$<0,05$
10	Изжога / Heartburn	24 (40%)	11 (27,5%)	$>0,05$

Таблица 2

Эзофагогастродуоденоскопическая картина пациентов обследованных групп

Table 2

Esophagogastroduodenoscopic picture of patients in the examined groups

№	Показатели / Indicators	Основная группа / Study group, n=60	Контрольная группа / Control group, n=40	P
1	Катаральный эзофагит / Catarrhal esophagitis	9 (15%)	7 (17,5%)	>0,05
2	Эрозивный эзофагит / Erosive esophagitis	16 (26,67%)	4 (10%)	<0,05
3	Катаральный гастрит / Catarrhal gastritis	20 (33,33%)	6 (15%)	<0,05
4	Эрозивный гастрит / Erosive gastritis	26 (43,33%)	8 (20%)	<0,001
5	Эрозивно-катаральный дуоденит / Erosive-catarrhal duodenitis	19 (31,66 %)	6 (15%)	0,08
6	Язвенная болезнь желудка / Gastric ulcer	21 (35%)	7 (17,5%)	<0,05
7	Язва двенадцатиперстной кишки / Ulcer of the duodenum	12 (20%)	5 (12,5%)	0,33
8	Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	7 (16,7%)	5 (12,5%)	>0,05
9	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Gastroesophageal reflux disease	19 (31,6%)	6 (15%)	<0,05

его — у 6 (15%) пациентов, то есть в 3,3 раза реже ($p < 0,05$). Эрозивный гастрит выявлен у 43,33 и 20% больных основной и контрольной групп соответственно ($p < 0,001$). Язвенная болезнь выявлена у 35% больных основной группы и у 17,5% контрольной группы ($p < 0,05$). Распространенность катарального и эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка у больных коронавирусной инфекцией была почти в 3 раза выше, чем у тех, у кого вирусной инфекции не было. Возникновение поражений слизистой оболочки желудка связано не только с прямым цитопатическим действием вируса на слизистые оболочки выбросом возбуждающих цитокинов и усилением воспалительных процессов, но и с гастропатией, развивающейся в результате приема антиагрегантов и антикоагулянтов в больших количествах. Известно, что пациентам, инфицированным COVID-19, приходится длительное время принимать эти группы препаратов, чтобы предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений.

Дуоденит наблюдался у 19 (31,67%) относительно здоровых пациентов, перенесших COVID-19, и у 6 (15%) пациентов, не перенесших его. При сравнении различия между группами не были статистически значимы ($p > 0,05$). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки наблюдалась у 20 и 12,5% больных основной и контрольной групп соответственно. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь выявлена также у 19 (31,6%) больных основной группы и у

6 (15%) больных контрольной группы ($p < 0,05$), то есть наблюдалась в 3 раза чаще у больных, инфицированных коронавирусом. Это может быть связано с уменьшением выработки слизи, обеспечивающей проницаемость и защитную функцию слизистой оболочки пищевода и желудка. Таким образом, коронавирусная инфекция вызывает патологические изменения не только в органах дыхания, но и в системе пищеварения.

С целью изучения влияния коронавирусной инфекции на нормальную микрофлору кишечника у пациентов, включенных в исследование, был проведен посев кала.

Как видно из таблицы 3, явные изменения микрофлоры кишечника наблюдались у больных, инфицированных COVID-19. Известно, что бифидобактерии защищают организм от патогенных микроорганизмов, а конечным продуктом их обмена являются молочная и уксусная кислоты. Эти кислоты оказывают антибактериальное действие, снижая уровень pH в кишечнике, тем самым предотвращая рост патогенных микроорганизмов. Как показано в таблице 3, количество бифидобактерий в кишечнике больных основной группы составляло $4,5 \pm 0,98 \times 10^6$, а в контрольной группе — $8,2 \pm 1,6 \times 10^7$, различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

Еще одни важные бактерии кишечника — лактобактерии. Они противостоят росту болезнетворных бактерий, вызывающих процессы нагноения и гниения в организме, способствуют нейтрализации болезнетворных

Таблица 3

Результаты посева кала пациентов основной и контрольной групп

Table 2

Results of fecal culture of patients of the study and control groups

№	Показатели / Indicators	Основная группа / Study group, n=60	Контрольная группа / Control group, n=40	P
1	Бифидобактерии / <i>Bifidobacterium</i>	4,5±0,98×10 ⁶	8,2±1,6×10 ⁷	<0,05
2	Лактобактерии / <i>Lactobacilli</i>	8,6±1,8×10 ⁶	1,6±0,3×10 ⁷	<0,05
3	<i>E. coli</i> лактозоотрицательный / Lactose-negative <i>E. coli</i>	7,7±2,0×10 ⁶	4,7±2,6×10 ⁶	<0,01
4	<i>E. coli</i> лактозоположительный / Lactose-positive <i>E. coli</i>	8,8±1,7×10 ⁵	10,9±5,4×10 ⁶	>0,05
5	Энтерококк / <i>Enterococcus</i>	6,5±1,7×10 ⁶	3,1±2,2×10 ⁵	<0,01
6	Сапрофитный стафилококк / <i>Saprophytic staphylococcus</i>	1,1±0,2×10 ⁵	3,1±2,1×10 ⁴	>0,05
7	Грибы / Mushrooms	3,7±0,2×10 ⁵	2,8±1,0×10 ⁴	>0,05

бактерий, попавших в кишечник из внешней среды. Число лактобактерий в группах больных под наблюдением составило 8,6±1,8×10⁶ и 1,6±0,3×10⁷ соответственно, причем при сравнении показателей между группами различия были статистически значимы (p < 0,05).

Важным диагностическим критерием дисбактериоза кишечника является количество лактозоотрицательных *Escherichia coli*. Известно, что их обилие вызывает нарушение моторно-эвакуаторной деятельности толстой кишки. Количество лактозоотрицательных *Escherichia coli* было выше у пациентов, перенесших COVID-19, чем у пациентов, не перенесших его (7,7±2,0×10⁶ и 4,7±2,6×10⁶ соответственно). Была также обнаружена высокая достоверная разница при сравнении показателей между двумя группами (p < 0,01). Количество лактозоположительных *Escherichia coli* составило 8,8±1,7×10⁵ и 10,9±5,4×10⁶ в основной и контрольной группах соответственно, различия были незначимы (p > 0,05).

Число энтерококков составило 6,5±1,7×10⁶ и 3,1±2,2×10⁵ в «относительно здоровых» и незаразных группах больных, перенесших COVID-19, соответственно. Различия между двумя группами были статистически значимы (p < 0,01). Энтерококки стимулируют иммунитет за счет активации В-лимфоцитов и увеличения синтеза иммуноглобулина А, а за счет увеличения продукции свободных интерлейкинов-1b и -6 оказывают противоаллергическое и антибактериальное действия.

Число сапрофитных стафилококков в основной группе больных составило 1,1±0,2×10⁵, а в контрольной группе у пациентов, не пере-

несших COVID-19, — 3,1±2,1×10⁴ (p > 0,05). Кроме того, количество грибов в кале больных COVID-19 и группы относительно здоровых было выше, чем в контрольной группе (3,7±1,0×10⁴ и 2,8±1,0×10⁴ соответственно) (p > 0,05).

Увеличение количества патогенных микроорганизмов связано с поражением желудочно-кишечного тракта. В частности, применение антибиотиков создает условия для роста сапрофитной микрофлоры, которая может приобретать свойства патогенной микрофлоры, подавляя рост других микроорганизмов.

Результаты анализа показали увеличение выраженности дисбиоза толстой кишки, дефицита бифидо- и лактобактерий, лактозоотрицательной палочки и энтерококков у относительно здоровых, инфицированных COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Преобладание ряда жалоб у относительно здоровых пациентов, переболевших COVID-19 с отсутствием иммуноглобулина М, по сравнению с контрольной группой подтверждает длительное течение воспалительных процессов у них.

2. Данные ЭГДС подтверждают, что коронавирусная инфекция поражает не только органы дыхания, но и желудочно-кишечный тракт.

3. Результат исследования микрофлоры кишечника демонстрирует развитие выраженного дисбиоза у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

4. Выявленные изменения подтверждают необходимость проведения реабилитационных процедур для пациентов, клинически выздоровевших от COVID-19.

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 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. 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. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
2. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C., Guan Y., Hung I.F., Kong J. et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):294–9. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030610>.
3. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
4. Holshue M.L., De Bolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
5. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao O., Xue X., Lin Z. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141–43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>.
6. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
7. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implication for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
8. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y. Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–73. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.
9. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N. et al. Detection of novel corona virus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1337–39. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>.
10. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Yip C.C.Y., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.V.C. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;12:149. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
11. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1409–11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.02>.
12. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
13. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434–35. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
14. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
15. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.J., Loh J. et al. Epidemiologic features and clinical

- cal course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
16. Zhang W., Du R.H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
 17. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
-
- ## REFERENCES
1. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Shirokova E.N., Gonik M.I., Trofimovskaya N.I. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive organ system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>. (In Russian).
 2. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C., Guan Y., Hung I.F., Kong J. et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):294–9. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030610>.
 3. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 4. Holshue M.L., De Bolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
 5. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao O., Xue X., Lin Z. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141–43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>.
 6. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
 7. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implication for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
 8. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y. Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–73. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.
 9. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N. et al. Detection of novel corona virus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1337–39. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>.
 10. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Yip C.C.Y., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.V.C. et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;12:149. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
 11. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1409–11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.02>.
 12. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 13. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–35. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
 14. Xiao F., Tang M., Zheng X. Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
 15. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.J., Loh J. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
 16. Zhang W., Du R.H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
 17. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.24.26.011

УДК 616.5-002-053.2-074-079.5-07+578.825.11

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО МАРША У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

© Наида Адалат кызы Иманвердиева

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

Контактная информация: Наида Адалат кызы Иманвердиева — к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии. E-mail: doc_naida@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X> SPIN: 9071-1972**Для цитирования:** Иманвердиева Н.А. Прогнозирование развития atopического марша у детей с atopическим дерматитом, инфицированных вирусом простого герпеса // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 131–137. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.24.26.011>**Поступила:** 01.08.2024**Одобрена:** 22.08.2024**Принята к печати:** 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. В последние годы активно ведется поиск различных диагностических и прогностических маркёров при atopическом дерматите (АтД). Так, например, внимание исследователей привлекло изучение роли сигнальных белков, вырабатываемых клетками эндотелия сосудов, — вазоэндотелиальный фактор (VEGF) — регулирующих процессы ангиогенеза, рост и деление клеток эпидермиса как важных патогенетических механизмов воспаления. И поэтому была предпринята попытка оценить уровень VEGF у детей с АтД на фоне герпесвирусной инфекции (ГВИ) с целью прогнозирования дальнейшего течения болезни и обоснованного подхода к персонализированной терапии у детей с АтД. **Цель** — разработать алгоритм индивидуального прогноза развития atopического марша у детей с АтД на фоне инфицирования вирусом простого герпеса. **Материалы и методы.** Комплексно обследовано 140 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 12 лет и 70 здоровых пациентов аналогичного возраста. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ STATISTICA 12.0 (Stat Soft Inc.) и SPSS-16. Для разработки математической модели прогнозирования вероятности развития atopического марша у детей с АтД на фоне ГВИ использовался метод бинарной логистической регрессии. Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). **Результаты.** Разработан алгоритм индивидуального прогноза развития ассоциированной atopической патологии у детей с АтД, инфицированных вирусом простого герпеса. Выявлено также пороговое значение уровня вазоэндотелиального фактора роста 19,15 нг/мл — «точка разделения» (cutoff), позволяющее рекомендовать его для прогноза развития atopического марша у детей с АтД, инфицированных вирусом простого герпеса. **Заключение.** Предложенный алгоритм позволяет спрогнозировать развитие atopического марша у детей с АтД, инфицированных вирусом простого герпеса, обладает высокой чувствительностью (82%), специфичностью (90%) и прогностической значимостью (90%), что дает возможность рекомендовать его использование в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит, atopический марш, алгоритм, диагностика

PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF ATOPIC MARCH IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS INFECTED WITH HERPES SIMPLEX VIRUS

© Naïda A. Imanverdieva

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

Contact information: Naïda A. Imanverdiyeva — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics. E-mail: doc_naida@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0509-147X> SPIN: 9071-1972

For citation: Imanverdieva NA. Prediction of the development of atopic march in children with atopic dermatitis infected with herpes simplex virus. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):131–137. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.24.26.011>

Received: 01.08.2024

Revised: 22.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. In recent years, there has been an active search for various diagnostic and prognostic markers for Atopic dermatitis (AtD). For example, the attention of researchers was drawn to the study of the role of signaling proteins produced by vascular endothelial cells — vasoendothelial factor (VEGF) — regulating angiogenesis, growth and division of epidermal cells as important pathogenetic mechanisms of inflammation. **The aim of study** — to develop an algorithm for an individual prognosis of the development of the atopic march in children with AtD against the background of infection with the herpes simplex virus. **Materials and methods.** The study is a comprehensive examination of 140 patients with AtD aged 2 to 12 years and 70 healthy patients of the same age. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 12.0, (Stat Soft Inc.) and SPSS-16 software packages. To develop a mathematical model for predicting the probability of developing an atopic march in children with AtD against the background of HSV, the binary logistic regression method was used. The quality of the developed model was assessed using ROC analysis, with the calculation of the area under the ROC curve (AUC). **Results.** An algorithm for an individual prediction of the development of associated atopic pathology in children with AtD infected with the herpes simplex virus has been developed. A threshold value of vasoendothelial growth factor level of 19.15 ng/ml was also identified — the “cutoff point” (cutoff), which allows us to recommend it for predicting the development of the atopic march in children with AtD infected with the herpes simplex virus. **Conclusion.** The proposed algorithm allows predicting the development of the atopic march in children with AtD infected with the herpes simplex virus, has high sensitivity (82%), specificity (90%) and prognostic significance (90%), which allows us to recommend its use in clinical practice.

KEYWORDS: angiogenesis, epidermal growth factor, atopic dermatitis, diagnostics

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AtD) remains an important medical and social problem in childhood due to its high prevalence, early manifestation, polymorphism of clinical manifestations and tendency to recurrent course. Despite the successes achieved in the diagnosis and treatment of the disease, many pathogenetic mechanisms, including those in combination with an infection, remain unexplored. At the same time, contamination with bacterial, fungal, viral agents and parasitic invasions are not only triggers, but also promoters of complicated AtD [3].

The problem of AtD is important for medicine, in particular for pediatrics and pediatric allergology, dermatovenereology, as evidenced by the prevalence and steady growth of this disease among children all over the world. The onset of the disease is observed in early childhood and is observed in 60–70% of children in the first year of life. For many years, AtD retains its clinical signs, acquiring a chronic course [5].

The data available in the literature on the pathogenesis of AtD do not allow a more accurate assessment of the effect on the course of the

disease of various disorders of the immunological status of the child's body, which can act as a cause of secondary skin infection. The frequency of complicated forms of AtD in children averages up to 30% [6, 8, 9].

The high frequency of herpes simplex virus (HSV) I and II infection is considered by researchers in the development of AtD and the subsequent atopic march (AM) from diametrically opposed positions.

In recent years, various diagnostic and prognostic markers for AtD have been actively sought. For example, the attention of researchers has been drawn to the study of the role of signaling proteins produced by vascular endothelial cells / vasoendothelial factor (VEGF) / and epidermal cells / epidermal growth factor (EGF), which regulate angiogenesis processes, growth and division of epidermal cells as important pathogenetic mechanisms of inflammation [1, 2, 4, 7, 10].

Similar studies have not been conducted in children with AtD.

At the same time, determining the levels of vasoendothelial and epidermal growth factors in pediatric patients with AtD may be promising

both for clarifying the pathogenetic mechanisms of inflammation in this disease, including infection with HSV types I and II, and for predicting the further course of the disease and a substantiated approach to personalized therapy in children with AtD.

THE AIM OF THE STUDY

To develop an algorithm for an individual prognosis of the development of associated atopic pathology in children with atopic dermatitis against the background of infection with the herpes simplex virus based on a comprehensive clinical and laboratory examination of patients.

MATERIALS AND METHODS

The study is analytical cross-sectional and is presented by a comprehensive examination of 140 children with AtD aged 2 to 12 years, divided into 2 groups: 70 children with an established diagnosis of AtD; 70 children with a diagnosis of atopic dermatitis infected with the herpes simplex virus (AtD + HSV). The control group consisted of 70 somatically healthy children.

The study was conducted with the permission of the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Astrakhan State Medical University. There were no amendments to the original protocol. The diagnostic criteria and the therapy administered complied with the clinical guidelines "Atopic dermatitis — 2021, 2022, 2023", approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 08/26/2021.

In addition to collecting complaints and anamnesis, the examination of patients included a physical examination of the patient's organs and systems; traditional laboratory examination (clinical blood test, biochemical blood test); instrumental examination (electrocardiography, ultrasound); Special laboratory examination included determination of: specific antibodies of classes IgM and/or IgG to antigens of the HSV virus types 1–2 by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using reagent kits from Vector-Best, Novosibirsk, Russia; determination of deoxyribonucleic acid (DNA) of the studied herpes viruses in blood samples — by the polymerase chain reaction (PCR) using test systems manufactured by the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow; determination of vasoendothelial growth factor A (VEGFA) and EGF in the blood plasma of patients was carried out by the ELISA method

using highly sensitive HEA143Hu reagent kits from Cloud-Clone Corp. Reference values in the range of 1.0–98.6 pg/ml.

Statistical processing of the results was performed using the statistical software package STATISTICA 12.0, Stat Soft Inc. and SPSS-16.

In each group, the median (Me), the values of the 1st and 3rd quartiles (Q1; Q3), and the 5th and 95th percentiles were calculated for the numerical indicators; the absolute number and percentage share are indicated for each categorical variable in the group. To test statistical hypotheses when comparing quantitative indicators in two independent groups, the Mann–Whitney test (U) was used. When comparing categorical variables in groups, the Pearson chi-square test (χ^2) was used. To compare more than two groups of quantitative data, the Kruskal–Wallis test was used; in the presence of statistically significant differences, the Mann–Whitney test (U) was used for pairwise comparisons.

The critical level of statistical significance when comparing more than two independent groups was calculated using the formula $p=1-0.95^{1/n}$, where n is the number of comparisons. To test the normality of the data distribution, the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction (for $n > 50$ in the group) and the Shapiro–Wilk test (for $n < 50$ in the group) were used. To test the hypotheses about the homogeneity of general variances, the Levene test was used.

The study of the relationships between the features was carried out by calculating the Spearman rank correlation coefficient (r). Correlation relationships were considered statistically significant at $p < 0.05$. The strength of the correlation was assessed qualitatively: at r 0.0–0.3 — as its absence or indicators of a weak relationship; at r from 0.4–0.7 — as moderate; at r more than 0.70 — as strong.

RESULTS AND DISCUSSION

Using correlation analysis, among the studied indicators and factors, those associated with the development of the atopic march in children with AtD + HSV were identified (Table 1). The coefficients characterizing the relationship between the development of AM and the level of VEGF, ng/ml ($r=0.873$; $p < 0.001$), the presence of parasitic invasion ($r=0.795757$; $p < 0.001$) had the greatest strength.

In connection with the data of the correlation analysis, the above factors were included in the algorithm developed using the binary logistic regression method for predicting the probability of

Table 1

Data of the correlation analysis in the group of children with atopic dermatitis infected with the herpes simplex virus

Indicator	Spearman	P-level
VEGF, ng/ml	0.87335	0.000012
Presence of parasitic invasion	0.795757	0.000018
EGF, ng/ml	0.65331	0.000134
Scoring of Atopic Dermatitis index, points	0.495223	0.005343
Intensity of clinical signs: 1-weak, 2-moderate, 3-strong	0.548274	0.003059
Severity of AtD: moderate, severe	0.466342	0.005726
Ig E, ME/ml	0.471126	0.007639
Gastritis, gastroduodenitis	0.345502	0.060721
Reactive pancreatitis	0.229232	0.198856
Reactive hepatomegaly	0.113535	0.582144
Hepatosplenomegaly	0.091266	0.621825
Number of red blood cells in complete blood count, $10^{12}/l$	-0.216574	0.122027
Hemoglobin level in CBC, g/l	-0.158725	0.357092
Number of white blood cells in CBC, $10^9/l$	0.173176	0.364639
Level of total blood protein, g/l	0.286763	0.138453
Level of blood albumin, g/l	0.238552	0.212337
Level of blood globulins, g/l	0.289002	0.093353
Activity of blood alanine aminotransferase, U/l	0.093752	0.610972
Activity of blood aspartate aminotransferase, U/l	0.092664	0.661136
Level of blood glucose, g/l	0.071385	0.830924

developing AM in children with AtD against the background of HSV (Formula 1).

Formula 1:

$$p = 1/1 + e - z,$$

where $z = 2.696 \cdot X + 0.175 \cdot Y - 8.462$, where X — presence (2) or absence (1) of parasitosis; Y — level of endothelial growth factor (ng/ml).

The significance of the coefficients was tested using Wald statistics. The level of statistical significance of the model coefficients was 0.019, which is less than 0.05 and indicates the statistical significance of the prediction results using this model (Table 2).

The significance of the developed algorithm was also assessed using the Omnibus Test (Table 3). The results indicate the statistical significance of the algorithm ($\chi^2=56.194$; $df=2$; $p<0.0001$).

Below is a classification table in which the observed indicators of belonging to the group (1 — no AM (atopic march), 2 — there is AM) are contrasted with those predicted on the basis of the calculated algorithm.

From Table 4, it can be concluded that out of the total number of patients included in the

work (70 people), “strictly positive” results were obtained in 29 patients (41%), false negative (recognized by the test as healthy, although they are sick) — in 3 patients (4%). “Strictly negative” results were obtained in 31 patients (44%), false positive (recognized as sick, although they are healthy) results — in 7 patients (10%). In total, 60 cases were correctly recognized, which is 86%.

The significance of the coefficients was checked using the Wald criterion (Table 5). The level of statistical significance of the coefficients is less than 0.05, which allows using these indicators in the prognostic algorithm.

Based on the values of the regression coefficients, the VEGF factors and parasitosis have a direct relationship with the likelihood of developing AM. The presence of parasitic invasion increases the chances of the AM by 14.8 times (95% CI 2.873–76.474), an increase in the VEGF level by 1 ng/ml increases the chances of the AM by 1.195 times (95% CI 1.045–1.359).

The diagnostic sensitivity of the developed prognostic model is 82%. The diagnostic specificity of the test is 90%. The diagnostic efficiency

Table 2

Variables in the equation of the prognostic algorithm

	B (regression coefficient)	S.E. (standard error)	Wald (wald statistical test value)	df	Sig. (significance)	Exp (B)
Step 0 Constant	−0.961	0.328	5.511	1	0.019	0.372

Table 3

Testing the significance of the algorithm (Omnibus Tests)

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	56.194	2	p <0.0001
Block	56.194	2	p <0.0001
Model	56.194	2	p <0.0001

Table 4

Classification table

Observed indicator		Predicted indicator		
		AM		Percentage of correct predictions
		1 — no	2 — yes	
No AM Yes AM	1	31	7	81.7
	2	3	29	90.7
Total percentage indicator				85,8

Table 5

Significance check of the algorithm coefficients

		B	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	VEGF	0.175	6.87	1	0.009	1.192	1.045	1.359
	Parasitosis	2.696	10.372	1	0.001	14.823	2.873	76.474
	Constant	−8.866	16.101	1	0.000	0.000		

(Accuracy) is 86%. The prognostic value of a positive result is 82%. The prognostic value of a negative result is 90%. The prognostic criterion prognostic validity of the test was calculated. The validity coefficient is $r=0.6$. Also, the quality assessment of the developed model was carried out using ROC analysis, with the calculation of the area under the ROC curve (AUC).

For the developed algorithm, the AUC was 0.845 ± 0.02 (95% CI 0.678; 0.991), indicating excellent quality of the developed algorithm.

The proposed algorithm allows predicting the development of the AM in children with AtD against the background of herpes-virus infections (HVI).

In order to establish the threshold value of VEGF for predicting the development of the AM

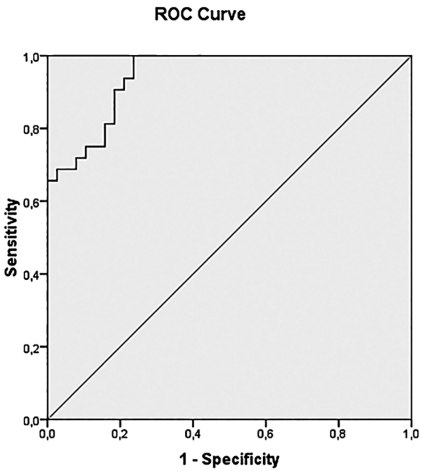


Fig. 1. Quality assessment of the developed model — area under the ROC curve (AUC)

in children with AtD + HVI, a “cut off” was established using ROC analysis.

The threshold value of VEGF for predicting the development of the AM in children with AtD + HVI was 19.15 ng/ml, while the area under the ROC curve was 0.922 ± 0.03 [0.863–0.98] ($p < 0.001$). The sensitivity for this threshold value was 84.4%, specificity 73.7%.

CONCLUSIONS

An algorithm for individual prediction of the development of the atopic march in children with atopic dermatitis infected with the herpes simplex virus has been developed, with an assessment of the quality of the model and calculation of the area under the ROC curve ($AUC = 0.845 \pm 0.02$ (95% CI 0.678; 0.991)).

The obtained data expand the understanding of the pathogenesis of the disease and can be used in pediatric practice to improve the quality of diagnosis, therapy and prevention of AtD.

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 законных представителей 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. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the

patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(16):29.e1–11.
2. Brown J., Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Iki-zler T.A. et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
3. Cohen B.A. *Pediatric Dermatology.* M.: MEDpress-inform; 2015.
4. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:3–21.
5. Hebif T.P. *Clinical Dermatology. Allergic Dermatoses.* Thomas P. M.: MEDpress-inform; 2014.
6. Иманвердиева Н.А., Башкина О.А. Диагностическое значение содержания вазоэндотелиального фактора роста в зависимости от степени тяжести и длительности атопического дерматита, а также с учетом наличия маркеров герпесвирусной инфекции. *Архив внутренней медицины.* 2024;14(3):197–205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205.
7. Иманвердиева Н.А., Башкина О.А., Ерина И.А. Сопутствующая патология у пациентов с атопическим дерматитом в детском возрасте. *Вестник новых медицинских технологий.* 2021;28(3):3–4. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9.
8. Kroachuk D.P., Mancini A.J. *Pediatric Dermatology. Handbook — Publ.: Practical Medicine.* M.: 2014.
9. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248–1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.
10. Zhang C., Liu X., Wang P., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(30):50209–50220. DOI: 10.18632/oncotarget.16854.

REFERENCES

1. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(16):29.e1–11.
2. Brown J., Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P., Iki-zler T.A. et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.

3. Cohen B.A. *Pediatric Dermatology*. M.: MEDpress-inform; 2015.
4. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *J Allergy ClinImmunol*. 2006;118:3–21.
5. Hebif T.P. *Clinical Dermatology. Allergic Dermatoses*. Thomas P. M.: MEDpress-inform; 2014.
6. Imanverdiyeva N.A., Bashkina O.A. Diagnostic Significance Vasoendothelial Growth Factor Depending on the Severity and Duration of Atopic Dermatitis, as Well as Taking into Account the Presence of Markers of Herpes Virus Infection. *Arkhiv» vnutrenney meditsiny*. 2024;14(3):197–205. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-197-205. (In Russian).
7. Imanverdiyeva N.A., Bashkina O.A. Yerina I.A. Concomitant pathology in patients with atopic dermatitis in childhood. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2021;28(3):3–4. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-5-9. (In Russian).
8. Kroachuk D.P., Mancini A.J. *Pediatric Dermatology. Handbook – Publ.: Practical Medicine*. M.: 2014.
9. Apte R.S., Chen D.S., Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019;176(6):1248–1264. DOI: 1016/j.cell.2019.01.021.
10. Zhang C., Liu X., Wang P., Ma Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(30):50209–50220. DOI: 10.18632/oncotarget.16854.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.96.51.012

УДК 612.39+641+612.015+665.12+577.115.3+616.1

СОДЕРЖАНИЕ ОМЕГА-3 И ОМЕГА-6 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Геннадий Георгиевич Родионов¹, Игорь Игнатьевич Шантырь¹,
Екатерина Владимировна Светкина¹, Мария Александровна Власенко¹,
Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова²

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 им. 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: Геннадий Георгиевич Родионов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник
научно-исследовательского отдела биоиндикации. E-mail: rodgengeor@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848> SPIN: 6571-3933

Для цитирования: Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Власенко М.А., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н.
Содержание омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови взрослого населения г. Санкт-
Петербурга // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 138–151. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.96.51.012>

Поступила: 28.06.2024

Одобрена: 09.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются строительными молекулами и входят в состав клеточных мембран, участвуют в таких функциях, как текучесть, проницаемость, активность мембранных ферментов и рецепторов, передача сигнала к внутриклеточным структурам, участвуют в метаболических процессах и производстве необходимых биологически активных веществ. **Цель исследования** — изучить содержание омега-3 и омега-6 жирных кислот в плазме крови взрослого населения г. Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Обследовано 720 жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста, у которых проведено скрининговое исследование в плазме крови концентрации ПНЖК на базе лаборатории хромато-масс-спектрометрии отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. **Результаты.** Доля дефицита ПНЖК у обследуемых независимо от пола и возраста составляет по омега-3: альфа-линоленовая кислота (АЛК) — 67%, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) — 13% и докозагексаеновая кислота (ДГК) — 6%; а по омега-6: линолевая кислота (ЛК) — 93% и арахидоновая кислота (АК) — 64%. Дефицит ЛК выявлен у 93% обследованных, а АК — в 64% в равной степени у мужчин и женщин. Наибольшая доля мужчин с дефицитом омега-3 (АЛК, ЭПК) и омега-6 (ЛК, АК) встречалась в возрасте 45–64 года (46–53%), и меньшая доля в возрасте 30–44 года и 65–74 года (18–22%). Наибольшая доля женщин с дефицитом омега-3 и омега-6 определялась в возрасте 30–64 года (33–45%). **Заключение.** Для сохранения баланса биологически активных веществ омега-6 и омега-3 должны потребляться в определенных пропорциях. Дисбаланс жирных кислот класса омега в организме приводит к склонности к воспалительным процессам и сердечно-сосудистым заболеваниям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питание, физиологическая потребность, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, омега-6, сердечно-сосудистые заболевания, хромато-масс-спектрометрия

THE LEVELS OF OMEGA-3 AND OMEGA-6 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE BLOOD PLASMA OF THE ADULT POPULATION OF SAINT PETERSBURG

© Gennady G. Rodionov¹, Igor I. Shantyr¹, Ekaterina V. Svyetkina¹, Mariya A. Vlasenko¹,
Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Kyamalya N. Nadzhafova²

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 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

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

Contact information: Gennady G. Rodionov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher at the Research Department of Bioindication. E-mail: rodgengeor@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6237-7848> SPIN: 6571-3933

For citation: Rodionov GG, Shantyr II, Svyetkina EV, Vlasenko MA, Fominykh YaA, Nadzhafova KN. The levels of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids in the blood plasma of the adult population of Saint Petersburg. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):138–151. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.96.51.012>

Received: 28.06.2024

Revised: 09.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) are building molecules and are part of cell membranes, participate in functions such as fluidity, permeability, activity of membrane enzymes and receptors, signal transmission to intracellular structures, participate in metabolic processes and the production of necessary biologically active substances. **The aim of the study** was to study the content of omega-3 and omega-6 fatty acids in the blood plasma of the adult population of St. Petersburg. **Material and methods.** 720 residents of St. Petersburg of different genders and ages, who underwent a screening study of PUFA concentration in blood plasma on the basis of the chromat-mass spectrometry laboratory of the Bioindication Department of the Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, were surveyed. **Results.** The proportion of PUFA deficiency in the subjects, regardless of gender and age, is according to omega-3: alpha-linolenic acid (ALA) — 67%, eicosapentaenoic acid (EPA) — 13% and docosahexaenoic acid (DHA) — 6%; and according to omega-6: linoleic acid (LA) — 93% and arachidonic acid (AA) — 64%. LA deficiency was detected in 93% of the surveyed, and AA in 64% equally in men and women. The largest proportion of men with omega-3 (ALA, EPA) and omega-6 (LA, AA) deficiencies occurred at the age of 45–64 years (46–53%), and a smaller proportion at the age of 30–44 years and 65–74 years (18–22%). The largest proportion of women with omega-3 and omega-6 deficiency was determined at the age of 30–64 years (33–45%). **Conclusion.** To maintain the balance of biologically active substances, omega-6 and omega-3 must be consumed in certain proportions. An imbalance of omega fatty acids in the body leads to a tendency to inflammatory processes and cardiovascular diseases.

KEYWORDS: nutrition, physiological need, polyunsaturated fatty acids, omega-3, omega-6, cardiovascular diseases, chromatography-mass spectrometry

ВВЕДЕНИЕ

Впервые о значении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) стало известно еще в 70-е годы XX века, когда было опубликовано исследование, проведенное среди гренландских эскимосов. В популяции эскимосов, в отличие от европейцев, практически не было сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа. Этот феномен связали с особенностями питания населения, а именно — с употреблением большого количества жирной рыбы, богатой омега-3 ПНЖК. Впоследствии эпидемиологические исследования коренных арктических популяций и населения Японии подтвердили данные, полученные при обследовании эскимосов. С того времени взгляд ученых обращен

к ПНЖК как к фактору профилактики ССЗ и снижения смертности. Это объясняется тем, что омега-3 ПНЖК являются строительными молекулами и входят в состав клеточных мембран, участвуют в таких функциях, как текучесть, проницаемость, активность мембранных ферментов и рецепторов, передача сигнала к внутриклеточным структурам. Кроме того, ПНЖК участвуют в метаболических процессах и производстве необходимых биологически активных веществ [5].

Среди ПНЖК семейства омега-3 в рационе человека доминируют эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК) и α -линоленовая кислота (АЛК). Основным источником ЭПК и ДГК для человека служит рыба и морепродукты, а АЛК поступает в организм человека из растительных масел,

семян, орехов и зеленых частей растений. Основные омега-6 ПНЖК рациона человека — арахидоновая кислота (АК), главным источником которой служит мясо животных, и линолевая кислота (ЛК), поступающая к нам из растительных масел, семян и орехов [7].

Омега-3 и омега-6 ПНЖК, попадая в организм человека, в процессе метаболизма претерпевают ряд изменений, которые достаточно подробно описаны в работах некоторых авторов [2, 7]. Особая роль в организме человека принадлежит двум ПНЖК, а именно АК и ЭПК, из которых синтезируются три типа эйкозаноидов — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. В результате соотношение между омега-3 и омега-6 ПНЖК влияет, по мнению исследователей, на периферическое сосудистое сопротивление, показатели артериального давления, состояние бронхов и воспалительные процессы в организме [12]. Все исследователи единодушны в том, что для организма человека наибольшее значение имеют концентрации ЛК и АЛК, являющиеся структурными элементами клеточных мембран, обеспечивающих нормальное развитие организма и его адаптацию к неблагоприятным факторам окружающей среды.

Физиологическая потребность для взрослых в омега-6 составляет 5–8% от суточного рациона и 1–2% — для омега-3, оптимальное соотношение омега-6 к омега-3 должно составлять 5–10:1. Оптимально, если ЭПК составляет 1/3 от суточной нормы омега-3 ПНЖК, а остальная часть приходится на ДГК [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования являлось изучение содержания омега-3 и омега-6 ПНЖК в плазме крови взрослого населения г. Санкт-Петербурга. Проведено скрининговое исследование 720 взрослых жителей г. Санкт-Петербурга (312 мужчин и 408 женщин), у которых определяли в плазме крови концентрацию ПНЖК на базе лаборатории хромато-масс-спектрометрии отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Согласно рекомендациям [8], для анализа полученных результатов исследования выделены следующие группы: 18–29 лет, 30–44 года, 45–64 года, 65–74 года, 75 лет и старше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования служила венозная кровь в количестве 5–6 мл, которая от-

биралась в пробирки с К2ЭДТА из локтевой вены. Плазму крови отделяли центрифугированием на 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут. В пробирку типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл отбирали 150 мкл плазмы, аликвоты плазмы крови хранили при –20 °С.

Концентрацию ПНЖК в плазме крови определяли на газовом хроматографе Agilent 7890 с масс-селективным детектором (Agilent Technologies, США) [9, 13]. Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой DB-5ms (фирма Agilent Technologies, США) длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм по разработанной нами методике [17, 19]. Методика позволяет измерять концентрации АК — 98,4–820 нмоль/мл, ЛК — 890–2848 нмоль/мл, АЛК — 3,59–179,5 нмоль/мл, ДГК — 15,2–152 нмоль/мл, ЭПК — 3,31–496,5 нмоль/мл в одной пробе [11].

Расчет отношений омега-6/омега-3 (отн. ед.) проводили по соотношению суммы омега-6 (ЛК+АК) к сумме омега-3 (АЛК+ДГК+ЭПК), а показатель омега-3 индекс (%) для плазмы крови рассчитывали по соотношению суммы омега-3 (АЛК+ДГК+ЭПК) к суммарному содержанию всех жирных кислот. Используемые референтные интервалы кислот омега-3 и омега-6, отношения омега-6/омега-3 и омега-3 индекса установлены на основе данных лабораторий Mayo Clinic laboratories и Invitro, которые подтверждены нашими исследованиями.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ» и статистических программ Excel-2000 и STATISTICA 10.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медиан (Me) [q25; q75]. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обобщенные результаты скрининга содержания ПНЖК в плазме крови у обследованных взрослых жителей г. Санкт-Петербурга представлены в таблице 1.

Из представленных данных следует, что у обследованных взрослых жителей нашего мегаполиса независимо от пола и возраста усредненные показатели концентрации в плазме крови ПНЖК при сравнении с минимальными референтными значениями медианы

Таблица 1

Содержание полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови у обследованных жителей различного пола и возраста г. Санкт-Петербурга

Table 1

The content of polyunsaturated fatty acids in the blood plasma of the examined adult residents of different genders and ages of St. Petersburg

Показатель / Indicator	Референтное значение / Referential value	Me [q25; q75]
<i>Омега-3, нмоль/мл / Omega-3, nmol/ml</i>		
ЭПК / EPA	14–100	37,83 [19,76; 70,85]
ДГК / DHA	30–250	87,69 [51,48; 143,08]
АЛК / ALA	20–130	13,66 [8,15; 24,04]
<i>Омега-6, нмоль/мл, Omega-6, nmol/ml</i>		
АК / AA	340–1490	282,83 [192,65; 393,68]
ЛК / LA	1240–3850	653,67 [376,58; 926,53]
<i>Расчетные индексы и соотношения / Calculated indices and ratios</i>		
Омега-6/Омега-3, отн. ед. / Omega-6/Omega-3, relative units	3,11–10,7	5,35 [3,15; 8,63]
Омега-3 индекс, % / Omega-3 index, %	>6,1	4,5 [3,2; 6,6]

Примечание: АК — арахидоновая кислота; АЛК — альфа-линоленовая кислота, ДГК — докозагексаеновая кислота; ЛК — линолевая кислота; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота (здесь и в табл. 2).

Note: AA — arachidonic acid; ALA — alpha-linolenic acid; DHA — docosahexaenoic acid; LA — linoleic acid; EPA — eicosapentaenoic acid (here and in table 2).

концентрации АЛК ниже на 32%, АК — на 17%, а ЛК ниже почти в 2 раза. Естественно, это отразилось на показателе распространенности дефицита отдельных ПНЖК среди обследованных (рис. 1).

Дефицит АЛК в 11% случаев сочетался с дефицитом ЭПК, а в 16% — с ее избытком. Что касается кислот омега-6, то дефицит ЛК выявлен у 93% обследованных, а дефицит АК — в 64% случаев. Анализ гендерных особенностей распределения концентраций ПНЖК в плазме крови обследованных позволил установить следующее. Концентрации ПНЖК, относящихся к омега-3, в плазме крови обследованных взрослых жителей мегаполиса независимо от половой принадлежности не имели статистически значимых различий. Это объясняется тем, что в плазме крови мужчин по сравнению с женщинами уровень АЛК выше на 33%, а уровень ЭПК ниже на 29%. Содержание ПНЖК в составе омега-6 в плазме крови женщин достоверно больше, в основном за счет повышения концентрации ЛК (у женщин выше на 18%). При этом у мужчин статистически значимо оказался ниже уровень индекса омега-3 (на 9%) (рис. 2).

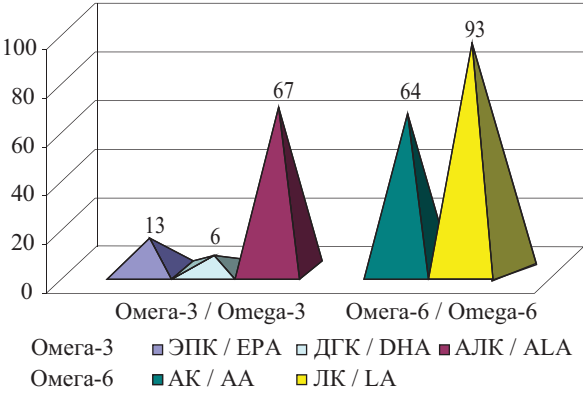


Рис. 1. Доля жителей различного пола и возраста г. Санкт-Петербурга с дефицитом содержания омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, %. АК — арахидоновая кислота; АЛК — альфа-линоленовая кислота, ДГК — докозагексаеновая кислота; ЛК — линолевая кислота; ЭПК — эйкозапентаеновая кислота (здесь и далее в подписях)

Fig. 1. The proportion of residents of different genders and ages in St. Petersburg with a deficiency of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids, %. AA — arachidonic acid; ALA — alpha-linolenic acid; DHA — docosahexaenoic acid; LA — linoleic acid; EPA — eicosapentaenoic acid (here and further in the figure captions)

Дефицит омега-3 и омега-6 отмечался в равной степени у мужчин и женщин (см. рис. 1). Отношение омега-6/омега-3 выше референтного интервала выявлено у 17% обследованных независимо от пола. Возрастные особенности содержания ПНЖК в плазме крови обследованных представлены в таблице 2. Количественный состав обследованных в каждой возрастной группе следующий (женщины и мужчины): 18–29 лет (42 и 14); 30–44 года (149 и 71); 45–64 года (127 и 170); 65–74 года (38 и 71); 75 лет и старше (17 и 21).

Статистически значимые различия в концентрации отдельных ПНЖК у мужчин по

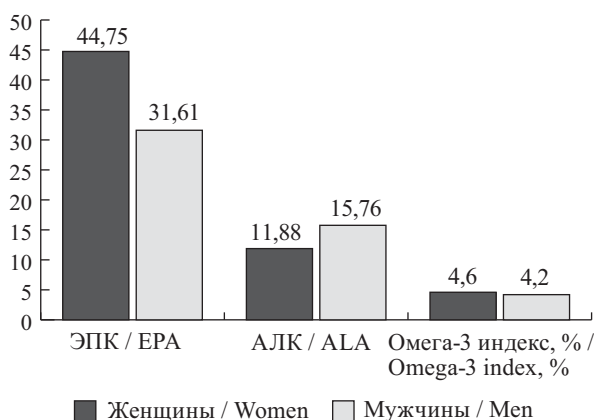


Рис. 2. Статистически значимые различия медианных показателей концентрации АЛК, ЭПК и омега-3 индекса у мужчин и женщин, нмоль/мл

Fig. 2. Statistically significant differences in median concentrations of ALA, EPA and omega-3 indices in men and women, nmol/ml

сравнению с женщинами в зависимости от возраста отражены на рисунках 3 и 4.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что выявлены возрастные различия в концентрации отдельных ПНЖК в зависимости от половой принадлежности обследуемых. Содержание ЭПК в плазме крови мужчин в возрастной группе 18–29 лет в 2 раза больше, чем у женщин, а в возрастных группах 45–64 и 65–74 года, наоборот, на 30 и 51% меньше соответственно. Концентрация АЛК в плазме крови мужчин в самой младшей возрастной группе в 2 раза больше, чем у женщин, и это различие сохраняется в группе 45–64 года (на 31% больше), и на 48% больше в группе 65–74 года. Что касается ДГК, то ее концентрация статистически значимо ниже у мужчин по сравнению с женщинами на 24% только в группе возраста 30–44 года.

Анализ возрастных особенностей концентрации ЛК позволил установить, что с возраста 45 лет и старше у мужчин в сравнении с женщинами данный показатель статистически значимо меньше, максимальные различия в 60% — в группе 75 лет и старше (рис. 4). Омега-3 индекс в группе мужчин возраста 30–44 года оказался на 40% ниже, чем у женщин, а отношение омега-6/омега-3, наоборот, на 41% выше.

Результаты анализа возрастных особенностей концентрации отдельных омега-3 ПНЖК в плазме крови мужчин отражен в таблице 2 и на рисунках 5 и 6.

С увеличением возраста у мужчин содержание ЭПК постепенно снижается.

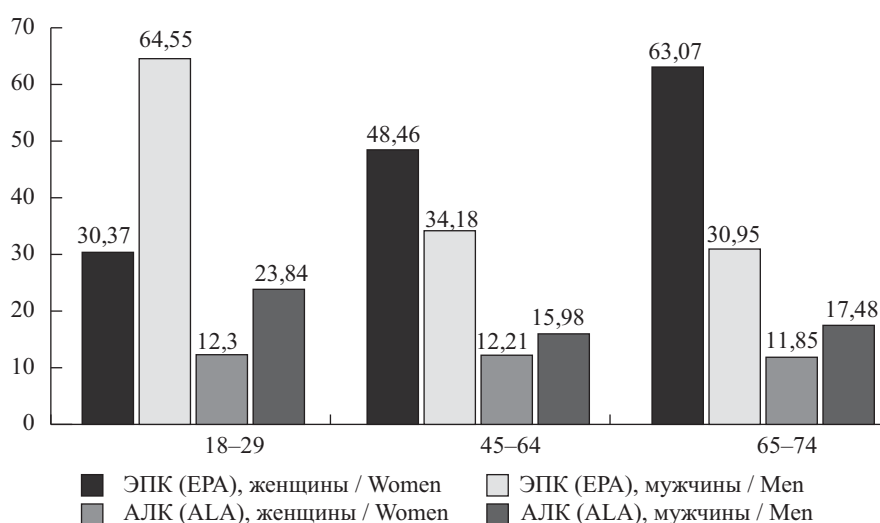


Рис. 3. Статистически значимые различия медианного показателя концентрации АЛК и ЭПК (нмоль/мл) у мужчин и женщин различных возрастных групп

Fig. 3. Statistically significant differences in the median concentration of ALA and EPA (nmol/ml) in men and women of different age groups

Таблица 2

Содержание полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови у женщин и мужчин различного возраста г. Санкт-Петербурга, Ме [q25; q75]

Table 2

The content of polyunsaturated fatty acids in blood plasma in women and men of different ages in St. Petersburg, Me [q25; q75]

Возраст, лет / Age, years	Женщины / Women	Мужчины / Men	p
ЭПК, нмоль/мл / EPA, nmol/ml			
18–29	30,37 [16,88; 62,23]	64,55 [34,72; 119,82] *	0,018
30–44	37,87 [20,92; 77,52]	35,52 [19,10; 63,62] #	0,251
45–64	48,46 [23,07; 83,08] #	34,18 [18,04; 61,86] **	0,005
65–74	63,07 [34,26; 147,86] #	30,95 [16,65; 66,07] **	0,002
>75	52,99 [37,07; 110,98] #	22,34 [12,21; 44,25] #	0,066
ДГК, нмоль/мл / DHA, nmol/ml			
18–29	80,50 [35,39; 117,47]	103,86 [56,45; 139,60]	0,173
30–44	91,44 [56,54; 145,65]	69,68 [42,04; 101,84] **	0,002
45–64	92,66 [50,16; 155,77]	88,46 [56,33; 136,07] #	0,516
65–74	85,14 [57,30; 139,38]	98,16 [60,16; 162,85] #	0,234
>75	148,47 [62,62; 191,00]	67,76 [41,53; 110,02]	0,181
АЛК, нмоль/мл / ALA, nmol/ml			
18–29	12,30 [6,25; 21,22]	23,84 [10,70; 33,67] **	0,050
30–44	12,53 [6,82; 22,98]	12,78 [6,57; 22,80]	0,840
45–64	12,21 [7,36; 21,18]	15,98 [10,59; 25,56] **	0,010
65–74	11,85 [5,74; 19,46]	17,48 [12,31; 30,12] **	0,010
>75	12,53 [7,50; 21,68]	16,91 [10,41; 34,93]	0,123
ЛК, нмоль/мл / LA, nmol/ml			
18–29	734,20 [461,45; 1037,99]	675,85 [414,35; 1235,14]	0,835
30–44	693,56 [447,49; 955,82]	684,69 [375,01; 930,33]	0,641
45–64	654,79 [442,33; 955,90]	554,52 [281,01; 847,32] **	0,005
65–74	784,70 [542,79; 978,68]	441,40 [313,17; 668,50] **	0,001
>75	650,23 [528,59; 810,22]	261,55 [165,58; 665,15] **	0,006
АК, нмоль/мл / AA, nmol/ml			
18–29	285,49 [196,24; 392,91]	296,20 [209,05; 413,41]	0,719
30–44	284,34 [178,86; 427,74]	296,48 [213,92; 410,92]	0,578
45–64	268,96 [172,82; 374,64]	260,96 [178,63; 360,64] #	0,735
65–74	311,94 [222,97; 416,86]	324,36 [228,62; 466,09]	0,496
>75	323,93 [268,47; 334,00]	192,63 [132,61; 393,80] #	0,181
Омега-6/Омега-3, отн. ед. / Omega-6/Omega-3, relative units			
18–29	7,00 [3,44; 12,20]	5,04 [2,42; 7,93] #	0,081
30–44	5,64 [3,26; 9,78]	7,95 [4,05; 12,33] *	0,054
45–64	5,36 [3,10; 8,12]	4,64 [3,15; 6,89] #	0,272
65–74	5,44 [3,36; 7,95]	4,22 [2,95; 6,15] #	0,188
>75	3,63 [2,15; 9,79]	3,43 [2,69; 6,55] #	0,988
Омега-3 индекс, % / Omega-3 index, %			
18–29	4,0 [3,0; 7,0]	6,0 [4,0; 9,0] #	0,069
30–44	5,0 [3,0; 8,0]	3,0 [2,0; 6,0] *	0,024
45–64	5,0 [4,0; 8,0]	4,0 [4,0; 6,0] #	0,332
65–74	5,0 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 5,0] #	0,102
>75	4,0 [3,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,295

* p < 0,05 в сравнении женщин и мужчин одной возрастной группы / * p < 0.05 when comparing women and men within the same age group.
p < 0,05 в сравнении с возрастной группой 18–29 лет / # p < 0.05 when comparing with the 18–29 age group.

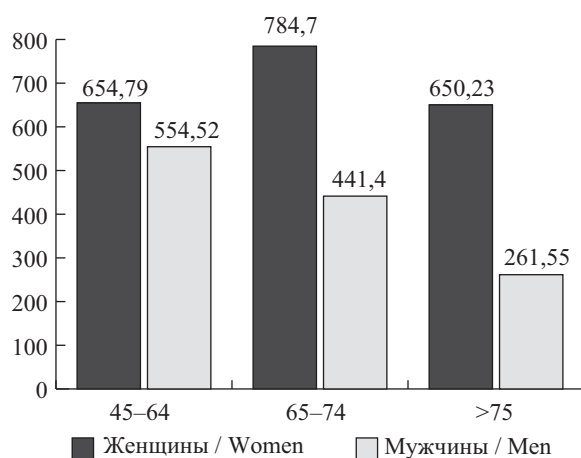


Рис. 4. Статистически значимые различия медианного показателя концентрации ЛК (нмоль/мл) у мужчин и женщин различных возрастных групп

Fig. 4. Statistically significant differences in the median LA concentration (nmol/ml) in men and women of different age groups

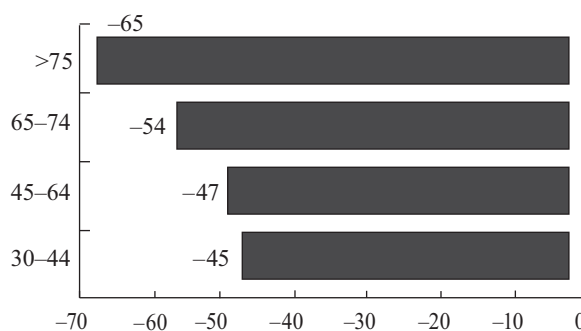


Рис. 5. Статистически значимые возрастные различия медианного показателя концентрации ЭПК у мужчин различных возрастных групп по сравнению с группой 18-29 лет, %

Fig. 5. Statistically significant age differences in the median EPA concentration in men of different age groups compared with the 18-29 year old group, %

Что касается АЛК, то минимальная ее концентрация у мужчин выявлена в возрастной группе 30-44 года (см. табл. 2). В трех других возрастных группах мужчин этот показатель на 25-46% больше. Эта закономерность сохраняется и в отношении концентрации в плазме крови мужчин ДГК — в группе 18-29 лет на 33% выше, чем в возрастной группе 30-44 года, максимум — 41% в группе 65-74 года (рис. 6).

Возрастные особенности у мужчин концентрации ПНЖК, входящих в состав омега-6, отражены в таблице 2 и на рисунке 7.

Наиболее выраженные возрастные различия в плазме крови мужчин, как следует из данных, представленных на рисунке 7, выяв-

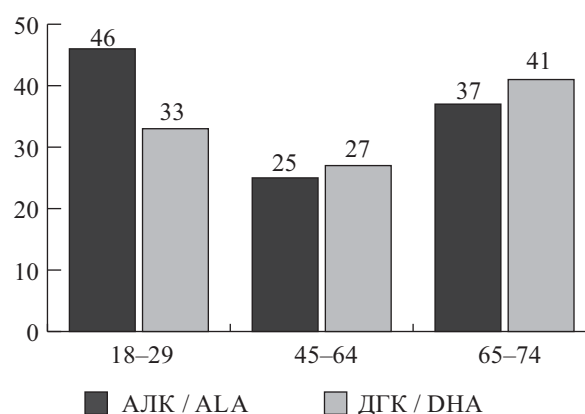


Рис. 6. Статистически значимые изменения уровня АЛК и ДГК у мужчин различных возрастных групп по сравнению с группой 30-44 года, %

Fig. 6. Statistically significant changes in the level of ALA and DHA in men of different age groups compared with the 30-44 year group, %

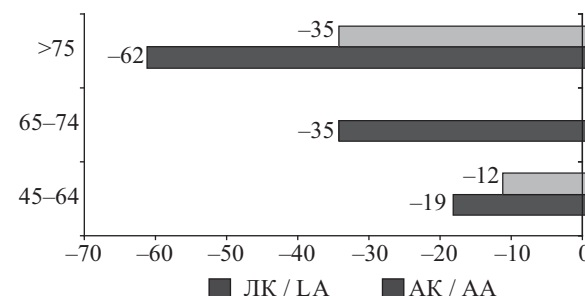


Рис. 7. Статистически значимые изменения уровня ЛК и АК у мужчин различных возрастных групп по сравнению с группой 30-44 года, %

Fig. 7. Statistically significant changes in the level of LA and AA in men of different age groups compared with the 30-44 year group, %

лены в концентрации ЛК; менее выражены показатели АК, концентрация которой значительно снижена только в двух возрастных группах. Представляет интерес результат анализа у мужчин возрастных особенностей таких расчетных показателей, как омега-3 индекса и соотношения концентраций омега-6 к омега-3 ПНЖК (рис. 8).

Показатель омега-3 индекса во всех возрастных группах, кроме группы 30-44 года, оказался снижен на 42-57%, в то время как соотношение омега-6 к омега-3 в этой группе было гораздо выше. Менее выраженные возрастные особенности выявлены при анализе результатов исследования концентрации ПНЖК в плазме крови женщин в различных возрастных группах. Только концентрация ЭПК статистически значимо увеличивается

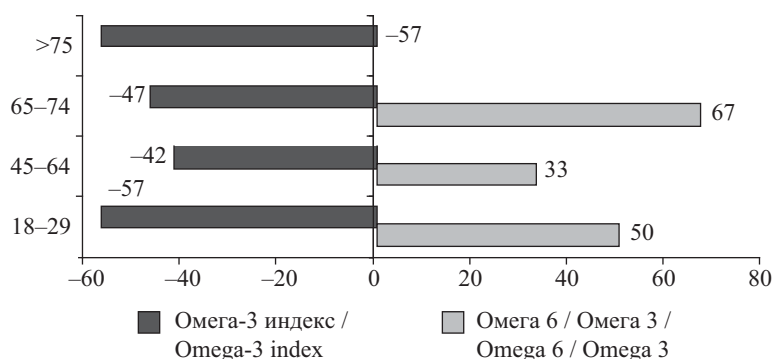


Рис. 8. Статистически значимые возрастные особенности омега-3 индекса и соотношения омега-6/омега-3 у мужчин по сравнению с группой 30–44 года, %

Fig. 8. Statistically significant age-related features of the omega-3 index and the omega-6/omega-3 ratio in men compared with the 30–44 year group, %

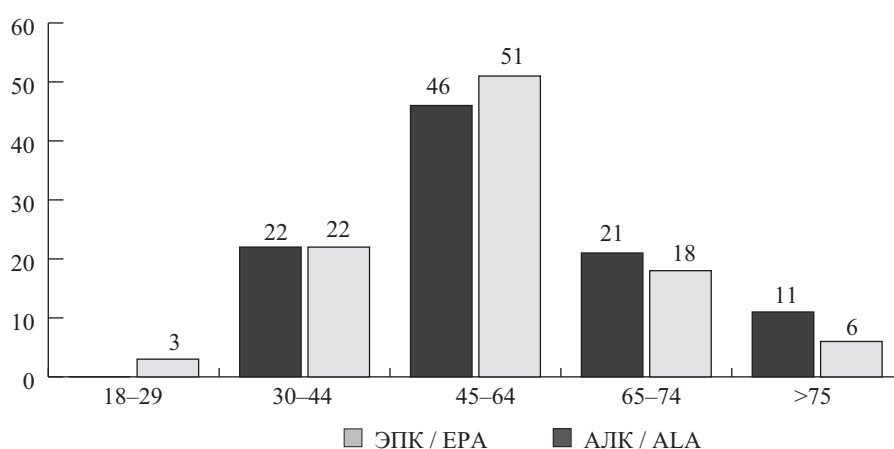


Рис. 9. Доля мужчин различного возраста г. Санкт-Петербурга с дефицитом содержания АЛК и ЭПК, %

Fig. 9. The proportion of men of different ages in St. Petersburg with a deficiency of ALA and EPA, %

с увеличением возраста. Описанные особенности содержания отдельных ПНЖК в крови обследованных подтверждаются и результатами анализа распространенности их дефицита среди обследованных мужчин (рис. 9, 10) и женщин (рис. 11, 12).

Установлено, что наибольшая доля мужчин с дефицитом омега-3 (АЛК, ЭПК) и омега-6 (ЛК, АК) находится в возрасте 45–64 года (46–53%), и меньшая доля — в возрасте 30–44 года и 65–74 года (18–22%).

Установлено, что наибольшая доля женщин (33–45%) с дефицитом омега-3 (АЛК, ЭПК) и омега-6 (ЛК, АК) оказалась в возрасте 30–64 лет. Что касается избыточного содержания ЭПК, которое выявлено среди 17% обследованных, доля мужчин была максимальной в возрасте 45–64 (47%) и 30–44 года (19%), а доля женщин была максимальной в возрасте 30–64 (31–37%) и 65–74 года (18%). Таким образом, наибольшая доля мужчин с

дефицитом ПНЖК омега-3 и омега-6 в возрасте 45–64 лет, а доля женщин — в возрасте 30–64 года. Наибольшая доля мужчин и женщин с избыточным содержанием ЭПК выявлена в аналогичных возрастных группах.

В целом однозначно оценить результаты нашего исследования, тем более полученные в результате однократного скрининга небольшой по численности и нерандомизированной группы жителей мегаполиса (по результатам обращения), не представляется возможным, не сопоставив их с предыдущей историей данного вопроса. Широкое изучение эффектов омега-3 ПНЖК началось сравнительно недавно. В 2004 году на основании трех крупнейших проведенных на тот момент исследований W.S. Harris и C. von Schacky предложили использование омега-3 индекса в отношении эритроцитарных клеточных мембран для стратификации риска смерти от ишемической болезни сердца. По их данным, средний показатель

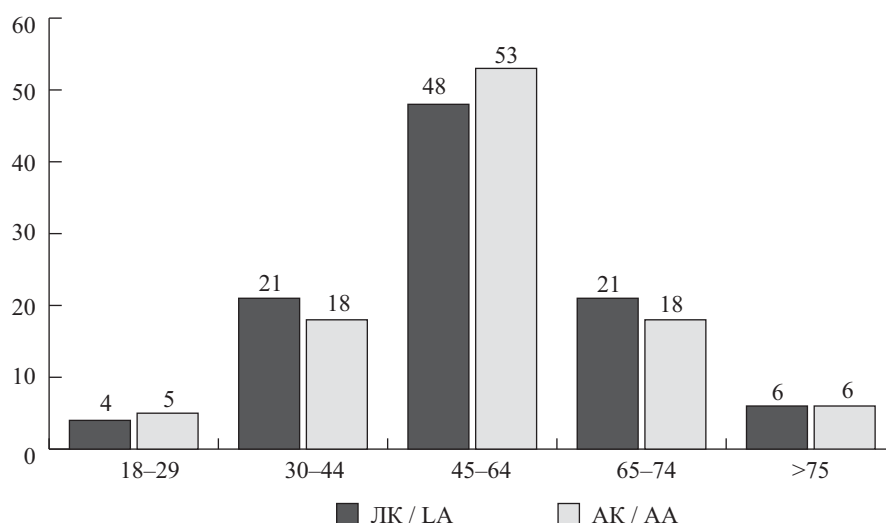


Рис. 10. Доля мужчин различного возраста г. Санкт-Петербурга с дефицитом содержания ЛК и АК, %

Fig. 10. The proportion of men of different ages in St. Petersburg with a deficiency of LA and AA content, %

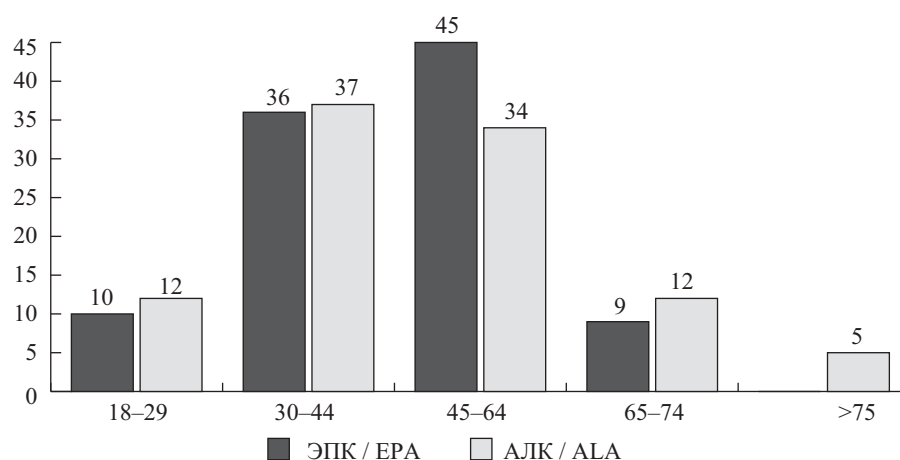


Рис. 11. Доля женщин различного возраста г. Санкт-Петербурга с дефицитом содержания АЛК и ЭПК, %

Fig. 11. The proportion of women of different ages in St. Petersburg with a deficiency of ALA and EPA content, %

омега-3 индекса в исследуемых когортах составлял 6,1%. По результатам линейного анализа увеличение на 2,1% (т.е. до 8,2%) было связано с 15% снижением риска по сравнению со средним уровнем, и наоборот, уменьшение на 2,1% ниже среднего (т.е. до 4%) было связано с 15% возрастанием риска. Тогда было предложено стратифицировать риск при уровне менее 4% как наиболее высокий, а более 8% — как наиболее низкий [3, 4].

В ходе российского исследования обеспеченности омега-3 были включены результаты 1361 пациента в возрасте от 1 до 91 года, которым в течение 2013–2017 годов было проведено определение содержания омега-3 ПНЖК (омега-3 индекс) в крови. Пациенты были распределены на следующие возраст-

ные группы: до 17 лет, 18–44 года, 45–59 лет, 60–74 года, 75–90 лет. Данное исследование наглядно продемонстрировало крайне высокую распространенность дефицита омега-3 жирных кислот во всех возрастных группах. Так, дефицит омега-3 обнаружен у 75,4% пациентов (высокий сосудистый риск у 6–8%, а средний сосудистый риск — у 50–71%). Наиболее выраженный дефицит наблюдался у детей и подростков в возрасте до 17 лет, при этом выраженный дефицит (омега-3 индекс менее 4%) отмечается у 17% подростков, а умеренный дефицит — у 52,6% [4]. Проведенное нами исследование содержания ПНЖК в плазме крови у 720 жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста подтверждает данные российского исследования.

Нами установлена доля дефицита ЛК — 93%, АК — 64%, АЛК — 67%, а также ЭПК — 13% и ДГК — 6% в равной степени среди мужчин и женщин. Отношение омега-6/омега-3 выше референтного интервала было выявлено у 17% обследованных, в равной степени у мужчин и женщин.

Высокий риск развития ССЗ, рассчитанный по омега-3 индексу (<5%), выявлен у 62% обследуемых, умеренный (5,2–6,1%) — у 9%, а низкий риск (>6,1%) — у 28% обследуемых практически в равной степени у мужчин и женщин.

Доля мужчин с высоким риском развития ССЗ по уровню омега-3 индекса превалировала в возрасте 30–74 года, а среди женщин — в возрасте 30–64 года (рис. 13).

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование омега-3-ПНЖК возможно рассматривать у пациентов следующих категорий [6]:

- с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии (класс показаний IIb согласно

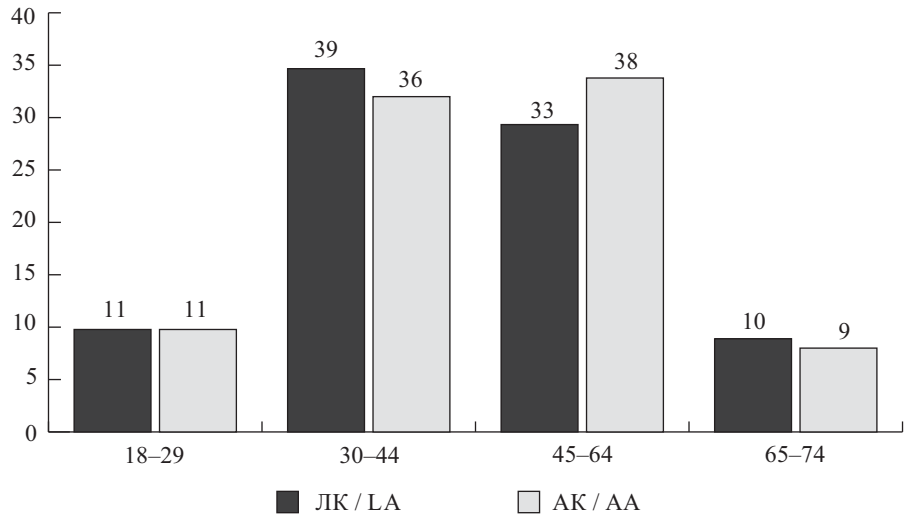


Рис. 12. Доля женщин различного возраста г. Санкт-Петербурга с дефицитом содержания ЛК и АК, %

Fig. 12. The proportion of women of different ages in St. Petersburg with a deficiency of LA and AA content, %

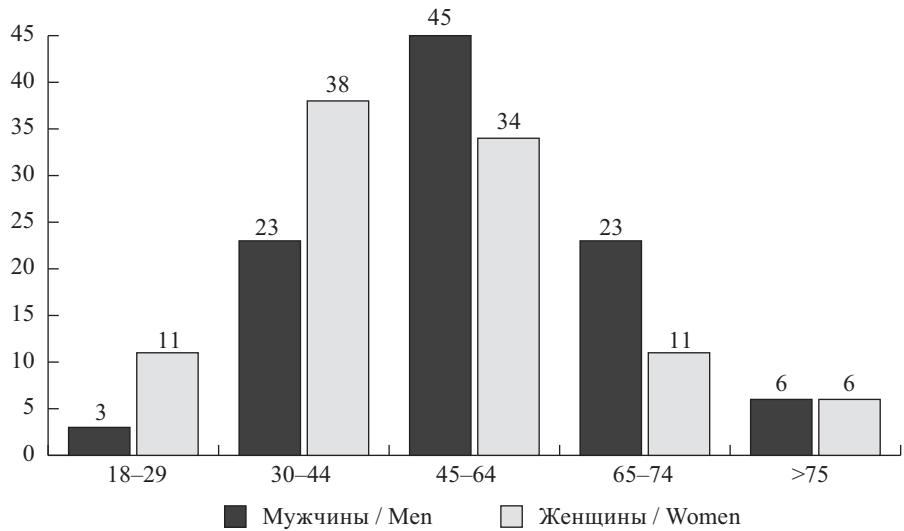


Рис. 13. Доля мужчин и женщин различного возраста г. Санкт-Петербурга с высоким риском развития ССЗ по уровню омега-3 индекса, %

Fig. 13. Proportion of men and women of different ages in St. Petersburg with a high risk of developing CVD according to the level of the omega-3 index, %

рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. и рекомендациям American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Failure Society of America (AHA / ACC / HFSA) 2022 г.) [10, 17];

- с гипертриглицеридемией ($>1,5$ ммоль/л) в составе комбинированной терапии (класс показаний IIb, уровень доказательности В, согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года);
- взрослые пациенты с хронической болезнью почек III–V стадии.

Основные принципы назначения омега-3-ПНЖК лучше всего описать, опираясь на современную модель медицины XXI века — «медицину 5П» [1]:

1. *Персонафицированная.* Поскольку свойства метаболома пациента индивидуальны, концентрации ЭПК и ДГК в мембранах варьируют, поэтому омега-3 необходимо назначать в разных дозах.
2. *Предиктивная.* В настоящее время с большей долей вероятности на основании семейного анамнеза и генетического обследования можно предсказать, какие заболевания могут возникнуть у конкретного человека в течение его жизни. При наличии риска возникновения, например, ожирения или сахарного диабета 2-го типа, необходимо включить в список назначений омега-3.
3. *Профилактическая.* Омега-3 ПНЖК нужно назначать до появления клинических симптомов.
4. *Пациент-ориентированная.* Пациент должен быть вовлечен в процесс лечения и четко обозначать свои цели и ожидания от приема омега-3 ПНЖК, а врач должен подбирать индивидуальную терапию, исходя из потребностей пациента.
5. *Позитивная.* Пациенту очень важно видеть перед собой авторитет в лице лечащего врача, так как это одна из ключевых составляющих успешной терапии. Другой составляющей успеха является вера в благоприятный эффект препарата омега-3 ПНЖК на организм.

За последние 50 лет проведено большое количество исследований по эффективности омега-3 ПНЖК в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ. Но результаты исследований о связи потребления омега-3 жирных кислот с сердечно-сосудистыми кли-

ническими исходами остаются противоречивыми.

Впервые возможность влияния на повторные сердечно-сосудистые события продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании DART (Diet and reinfarction trial), которое доказало снижение смертности в течение двух лет после инфаркта миокарда среди мужчин, которым было рекомендовано съедать около 300 г жирной рыбы в неделю или принимать добавки с рыбьим жиром, содержащие эквивалентное количество омега-3 жирных кислот. Исследование GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) Prevenzione подтвердило результаты DART и показало, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда и принимающих омега-3 ПНЖК, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий на 15%, снижение относительного риска от смерти от ССЗ — на 30% и внезапной смерти — на 45% [5].

В исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), включавшем 15 480 человек с диабетом без признаков ССЗ, пациенты получали либо морские жирные кислоты омега-3 (840 мг/сутки ЭПК + ДГК), либо плацебо из оливкового масла. В ходе наблюдения за частотой наступления первичного исхода (серьезное сосудистое событие) в течение 7 лет достоверно значимых различий между двумя группами не выявлено [15]. В исследовании VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial), проводимом с участием 25 000 здоровых мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет, участники 1-й группы принимали омега-3 жирные кислоты (840 мг/сутки ЭПК + ДГК) и витамин D (2000 МЕ/сутки), 2-й группы — плацебо. Длительность наблюдения составила 5 лет. В результате значимых различий в первичных исходах основных сердечно-сосудистых событий между исследуемыми группами не было выявлено [18].

Наиболее обширная в настоящее время систематическая оценка влияния омега-3 ПНЖК на состояние здоровья детей и взрослых, проведенная Кокрейновским сообществом в 2018 году, включила 79 рандомизированных клинических исследований (число участников 112 059). Этот анализ показал, что дополнительный прием ЭПК и ДГК оказывает гиполипидемическое действие, а именно снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови [14]. В исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial), опублико-

ванном в 2019 году, участвовало 8179 человек, участники первой группы принимали 4 г этилового эфира ЭПК (икозапентэтил), а второй группы — плацебо с минеральным маслом. Длительность наблюдения составила 5 лет. Все пациенты в группах получали статины и имели высокую концентрацию триглицеридов в крови. У пациентов, получавших икозапентэтил, наблюдалось статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению со второй группой. Таким образом, высокая доза ЭПК может обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности [16, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование содержания ПНЖК омега-3 и омега-6 в плазме крови у жителей г. Санкт-Петербурга различного пола и возраста позволило установить следующее.

1. Доля дефицита ПНЖК у обследуемых независимо от пола и возраста составляла по омега-3 ПНЖК: АЛК — 67%, ЭПК — 13% и ДГК — 6%; а по омега-6 ПНЖК: ЛК — 93% и АК — 64%. Дефицит АЛК в 11% случаев сочетался с дефицитом ЭПК, а в 16% — наоборот, с ее избытком. Дефицит ЛК выявлен у 93% обследованных, а АК — у 64%, в равной степени у мужчин и женщин.

2. Отношение омега-6/омега-3 выше референтных значений выявлено у 17% обследованных, в равной степени у мужчин и женщин.

3. У 62% обследованных выявлен высокий риск развития ССЗ, рассчитанный по омега-3 индексу, у 9% — умеренный, у 28 % — низкий риск, в равной степени среди мужчин и женщин.

ПНЖК являются важными питательными веществами человеческого рациона и имеют особое значение для структур клеточной оболочки, ее функционирования, для местной «гормональной» передачи сигналов. ПНЖК являются особо важными компонентами оболочек нервных клеток и рецепторов, так как обеспечивают правильную внутриклеточную передачу сигналов в центральной нервной системе. Незаменимые жирные кислоты, полученные из пищи, преобразуются в местные гормональные медиаторы, которые принимают участие в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, процессе свертывания крови, всех стадий воспаления и т.д. Омега-3 и омега-6 конкурируют за одни и те же

ферменты, таким образом, соотношение этих жирных кислот оказывает влияние на соотношение эйкозаноидов, таких как простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, а это значит, что будет оказано существенное влияние на весь организм. Из этого следует, что для сохранения баланса биологически активных веществ, омега-6 и омега-3 должны потребляться в определенных пропорциях [12].

Дисбаланс в организме жирных кислот класса омега приводит к склонности к воспалительным процессам и ССЗ. Точное целевое соотношение жирных кислот омега-6 и омега-3 в рационе окончательно не установлено, оптимальным считается соотношение в диапазоне от 3:1 до 4:1. Однако, по современным данным, реальный уровень кислот омега-6 в 20 раз превышает уровень омега-3. Это обусловлено слишком частым употреблением в пищу таких продуктов, как подсолнечное, кукурузное и арахисовое масла (омега-6) и слишком малым употреблением льняного и конопляного масла, жирной морской рыбы (омега-3). Оптимизация рациона питания может способствовать улучшению процессов метаболизма, связанных с обменом ПНЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давидян О.В., Калиниченко С.Ю. Взгляд на омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с позиций «медицины 5П». Вопросы диетологии. 2017;7(4):51–55. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-4-51-55.
2. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные заболевания: реалии и перспективы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):309–316.
3. Жуков А.Ю., Ворслов Л.О., Давидян О.В. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике. Вопросы диетологии. 2017;7(2):69–74. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-2-69-74.
4. Калиниченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А. и др. Распространенность дефицита омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах. Вопросы диетологии. 2018;8(1):11–16. DOI: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16.
5. Кушникова И.П., Нелидова Н.В. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на сердечно-сосудистую систему. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022;10(36):42–49. DOI: 10.24412/2311-1623-2022-36-42-49.
6. Мареев Ю.В., Ежов М.В., Виллевалде С.В. и др. Сердечно-сосудистые эффекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: позиция омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

- в Российских и международных рекомендациях. Совет экспертов. Кардиология. 2023;63(2):11–18.
7. Махутова О.Н., Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в физиологии и метаболизме рыб и человека: значение, потребности, источники. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2020;106(5):601–621. DOI: 10.31857/S0869813920050040.
 8. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. 2021.
 9. Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. и др. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами организма взрослого населения жителей г. Санкт-Петербурга. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(2):128–139. DOI: 10.56871/UTJ.2024.17.90.014.
 10. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 11. Формирование стандарта диагностики оксидативного стресса при обследовании сотрудников ГПС МЧС России/под ред. профессора С.С. Алексанина. СПб.: ВЦЭРМ им. А.М. Никитина ГПС МЧС России; 2019.
 12. Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Сметанин А.Л. и др. Обеспеченность жирорастворимыми витаминами и полиненасыщенными жирными кислотами организма военнослужащих по призыву по завершении периода начальной военной подготовки. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2023;1(3):90–97. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-3-90-97.
 13. Шантырь И.И., Яковлева М.В., Власенко М.А. и др. Обеспеченность эссенциальными биоэлементами организма взрослого населения г. Санкт-Петербурга. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(3):105–115. DOI:10.56871/UTJ.2024.12.51.011.
 14. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;7(7):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.
 15. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540–1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
 16. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
 17. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
 18. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
 19. Ren J., Mozurkewich E.L., Sen A. et al. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. Current Pharmaceutical Analysis. 2013;9(4):331–339.

REFERENCES

1. Davidyan O.V., Kalinichenko S.Yu. A look at omega-3 polyunsaturated fatty acids from the perspective of “5P medicine”. Voprosy dietologii. 2017;7(4):51–55. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-4-51-55. (In Russian).
2. Drapkina O.M., Shepel' R.N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and age-associated diseases: realities and prospects. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2015;11(3):309–316. (In Russian).
3. Zhukov A.Yu., Vorslov L.O., Davidyan O.V. Omega-3 index: a modern view and place in clinical practice. Voprosy dietologii. 2017;7(2):69–74. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-2-69-74. (In Russian).
4. Kalinchenko S.Yu., Solov'ev D.O., Avetisyan L.A. i dr. The prevalence of omega-3 fatty acid deficiency in various age groups. Voprosy dietologii. 2018;8(1):11–16. DOI: 10.20953/2224-5448-2018-1-11-16. (In Russian).
5. Kushnikova I.P., Nelidova N.V. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the cardiovascular system. Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij. 2022;10(36):42–49. DOI: 10.24412/2311-1623-2022-36-42-49. (In Russian).
6. Mareev Yu.V., Ezhov M.V., Villeval'de S.V. i dr. Cardiovascular effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the position of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Russian and international recommendations. Sovet ekspertov. Kardiologiya. 2023;63(2):11–18. (In Russian).
7. Mahutova O.N., Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids in the physiology and metabolism of fish and humans: significance, needs, sources. Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova. 2020;106(5):601–621. DOI: 10.31857/S0869813920050040. (In Russian).
8. Metodicheskie rekomendacii MP 2.3.1.0253-21. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. 2021. (In Russian).
9. Rodionov G.G., Shantyry I.I., Svetkina E.V. i dr. The 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: 10.56871/UTJ.2024.17.90.014. (In Russian).
10. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. i dr. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;25(11):311–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russian).
 11. Formation of a standard for the diagnosis of oxidative stress during the examination of employees of the Ministry of Emergency Situations of Russia./pod red. professora S.S. Aleksanina. Saint Petersburg: VTsERM im. A.M. Nikiforova MChS Rossii. 2019. (In Russian).
 12. Shantyr' I.I., Rodionov G.G., Smetanin A.L. i dr. Provision of fat-soluble vitamins and polyunsaturated fatty acids in the body of conscripted military personnel at the end of the period of initial military training. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah*. 2023;1(3):90–97. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-03-90-97. (In Russian).
 13. Shantyr' I.I., Yakovleva M.V., Vlasenko M.A. i dr. Provision of fat-soluble vitamins and polyunsaturated fatty acids in the body of conscripted military personnel at the end of the period of initial military training. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2024;6(3):105–115. DOI:10.56871/UTJ.2024.12.51.011. (In Russian).
 14. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.
 15. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540–1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989.
 16. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792.
 17. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
 18. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403.
 19. Ren J., Mozurkewich E.L., Sen A. et al. Total Serum Fatty Acid Analysis by GC-MS: Assay Validation and Serum Sample Stability. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2013;9(4):331–339.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.64.47.013

УДК 616-056.527-008.6+612.015.38+577.175.62+616.379-008.64+616.65-002

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АНДРОГЕНОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Александр Олегович Поздняк¹, Азат Газинурович Фатхуллин²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Общество с ограниченной ответственностью «Клиника профилактики онкологических заболеваний». 420015, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, д. 23

Контактная информация: Азат Газинурович Фатхуллин — врач-эндокринолог, врач-онколог.

E-mail: FAzt2006@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-0983> SPIN: 3062-1047

Для цитирования: Поздняк А.О., Фатхуллин А.Г. Особенности метаболизма андрогенов при распространенных заболеваниях у мужчин репродуктивного возраста // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 152–158. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.47.013>

Поступила: 26.06.2024

Одобрена: 27.07.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушение метаболизма у мужчин репродуктивного возраста является распространенной проблемой, его причины и взаимосвязь с другими заболеваниями и патологическими состояниями изучены недостаточно. **Цели и задачи.** Изучить особенности обмена андрогенов у мужчин репродуктивного возраста при различных эндокринных и распространенных хронических заболеваниях. Выявить наличие и выраженность нарушения обмена андрогенов и выработать рекомендации по коррекции этих нарушений. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 160 мужчин в возрасте от 25 до 45 лет. Из них 40 человек с диагностированным сахарным диабетом 2-го типа, 20 человек с ожирением II–III степени, 20 человек с некомпенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек с компенсированным первичным гипотиреозом, 20 человек с хроническим простатитом вне стадии обострения, 20 человек с аденомой простаты, 20 человек с хроническим бронхитом, опосредованным курением (остальные пациенты из всех групп некурящие). Для оценки выраженности нарушений обмена андрогенов исследовались уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, дигидротестостерона, эстрадиола, тиреотропного гормона и тироксина крови для выявления пациентов с гипотиреозом (в том числе для определения компенсации гипотиреоза). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа исследовался уровень гликированного гемоглобина. Для определения степени компенсации нарушений углеводного обмена пациенты с сахарным диабетом распределены в две подгруппы: первая — уровень гликированного гемоглобина до 7,5%; вторая — уровень гликированного гемоглобина более 7,5%. **Результаты.** Риск развития нарушений обмена андрогенов возрастает при сахарном диабете 2-го типа, ожирении, аденоме простаты, хроническом простатите, а также при некомпенсированном гипотиреозе, в свою очередь, компенсация гипотиреоза приводит к восстановлению обмена андрогенов. **Выводы.** Нарушение метаболизма андрогенов имеет достаточно высокую распространенность при различных хронических заболеваниях и эндокринных нарушениях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболизм андрогенов, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, аденома предстательной железы, хронический простатит, гипотиреоз, курение

FEATURES OF ANDROGEN METABOLISM IN COMMON DISEASES IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Aleksandr O. Pozdnyak¹, Azat G. Fatkhullin²

¹ Kazan State Medical Academy is a branch of the federal state budgetary educational institution of additional professional education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 36 Butlerov str., Kazan 420012 Russian Federation

² Limited Liability Company “Cancer Prevention Clinic”. 23 Sibirsky Trakt str., Kazan 420015 Russian Federation

Contact information: Azat G. Fatkhullin — endocrinologist, oncologist. E-mail: FAzt2006@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1088-0983> SPIN: 3062-1047

For citation: Pozdnyak AO, Fatkhullin AG. Features of androgen metabolism in common diseases in men of reproductive age. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):152–158. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.64.47.013>

Received: 26.06.2024

Revised: 27.07.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Metabolism disorders in men of reproductive age common problem, its causes and relationship with other diseases and pathological conditions have not been studied enough. **Aim and objectives.** To study the features of the metabolism of androgens in men of reproductive age with various endocrine and common chronic diseases. To detect the presence and severity of the disturbance of androgen metabolism and to develop recommendations for correction of androgen metabolism disorders. **Materials and methods.** The study included 160 male patients aged 25–45 years. 40 of them at the time of the study were diagnosed type 2 diabetes, 20 – with 2–3 degrees of obesity, 20 – with uncompensated primary hypothyroidism, 20 – with compensated primary hypothyroidism, 20 – with chronic prostatitis without exacerbation, 20 – with prostate adenoma, 20 – with chronic bronchitis mediated by smoking (other patients from 6 groups were non-smokers). The levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and its active metabolite dihydrotestosterone, levels of the blood estradiol, and thyroidotropic hormone and thyroxine levels were also investigated to identify patients with hypothyroidism (as well as for the determination of hypothyroidism compensation). The level of glycated hemoglobin was studied in patients with type 2 diabetes mellitus to determine the degree of compensation of carbohydrate metabolism disorders; patients with diabetes mellitus were divided into two subgroups: 1 — glycated hemoglobin level is up to 7.5%; 2 — glycated hemoglobin level is more than 7.5%. **Results.** The risk of development of androgen metabolism disorders increases in patients with type 2 diabetes mellitus (the most expressed risk was found in uncompensated diabetes mellitus patients), obesity, prostate adenoma, chronic prostatitis, and with uncompensated hypothyroidism; compensation of hypothyroidism leads to the restoration of androgen metabolism. Among patients with chronic bronchitis, no obvious androgen metabolism disorders were found. **Conclusions.** Violation of androgen metabolism has a fairly high prevalence in various chronic diseases and endocrine disorders.

KEYWORDS: metabolism of androgens, type 2 diabetes, obesity, prostate adenoma, chronic prostatitis, hypothyroidism, smoking

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения обмена андрогенов у мужчин репродуктивного возраста в настоящее время представляют достаточно острую проблему. Дефицит андрогенов приводит к нарушению половой функции у мужчин — эректильной дисфункции. Нарушение половой функции — это не только медицинская, но и социальная проблема. Эректильная дисфункция является мощным ударом по психическому здоро-

вью молодого мужчины, нарушение половой функции приводит к развитию депрессивных состояний, снижению жизненного тонуса, самооценки мужчины, что негативно отражается и на социальной (общественной) жизни человека.

Причин развития андрогенного дефицита множество. Эректильная дисфункция может быть последствием различных соматических заболеваний, но и сам андрогенный дефицит является причиной развития множества

патологических состояний. В случае с нарушением обмена андрогенов возможно применение такого термина, как «порочный круг».

Нарушения обмена андрогенов наиболее распространены у пациентов, имеющих метаболические нарушения, в частности при ожирении, сахарном диабете, а также при наиболее распространенных урологических заболеваниях (хронический простатит и аденома предстательной железы), также к дефициту андрогенов могут приводить и нарушения функции щитовидной железы, в частности гипотиреоз. Это междисциплинарная проблема, и ее решение должно рассматриваться комплексно: необходимо выяснить причину, наличие способствующих факторов и найти наиболее приемлемый вариант лечения.

Стоит упомянуть, что современные теории патогенеза аденомы простаты в подавляющем большинстве прямо или косвенно являются гормонально зависимыми [6–8]. Существуют следующие основные теории патогенеза аденомы простаты:

- «стволовой» клетки;
- дигидротестостероновая;
- андрогенно-эстрогенного дисбаланса;
- стромально-эпителиальных взаимоотношений;
- ингибирования апоптоза (программированной смерти клетки);
- метаболическая (холестероловая);
- воспалительная.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности метаболизма андрогенов при некоторых распространенных хронических заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые разделены на группы по следующим нозологиям (пациенты в группах 1–5 некурящие): 1) ожирение II–III степени; 2) сахарный диабет 2-го типа (подгруппы: некомпенсированный сахарный диабет 2-го типа и компенсированный диабет 2-го типа); 3) первичный гипотиреоз; 4) аденома простаты; 5) хронический простатит; 6) хронический бронхит, опосредованный курением. Присутствовала также контрольная группа практически здоровых лиц. В каждой группе по 30 человек. В группу вошли лица мужского пола от 25 до 45 лет, не имевшие в анамнезе оперативного лечения по поводу заболеваний предстательной железы.

Методы исследования:

- оценка жалоб пациентов;
- сбор анамнеза;
- объективный осмотр — оценивались цвет кожных покровов, состояние видимых слизистых оболочек, рост, вес, состояние щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, выполнялись пальпация органов брюшной полости, аускультация легких, сердца, осмотр половых органов, пальпация яичек, пальцевое исследование простаты;
- исследование венозной крови — исследовались уровни гормонов крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона, эстрадиола (пациенты с хроническим простатитом, аденомой предстательной железы, ожирением II–III степени, первичным гипотиреозом, сахарным диабетом 2-го типа, хроническим бронхитом, опосредованным курением, а пациенты из первых пяти групп практически некурящие, пациенты всех шести групп практически не употребляющие алкоголь, в группах с сахарным диабетом 2-го типа, первичным гипотиреозом, хроническим простатитом, аденомой простаты исключены пациенты с ожирением); забор венозной крови проводился в утренние часы натощак.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа проведенных исследований были получены следующие результаты. При аденоме предстательной железы у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина не нарушена. Уровень общего тестостерона у большинства больных находился в пределах нормальных значений, а у 30% — ниже нормальных показателей. При этом содержание дигидротестостерона не снижалось, напротив, у части пациентов (15%) показатели дигидротестостерона были ближе к верхней границе нормы. Уровень эстрадиола в 5% случаев был выше нормы, а у 35% — ближе к верхней границе нормы. Следовательно, при аденоме предстательной железы отмечается повышенная активность метаболических превращений тестостерона как в дигидротестостерон (что ведет к росту объема предстательной железы), так и в эстрадиол [3–5].

При хроническом простатите у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гор-

монов гипофиза не была нарушена. Содержание пролактина также находилось в пределах нормы, но у части обследуемых мужчин (20%) пролактин был ближе к верхней границе нормы. Уровень общего тестостерона у 35% исследуемых был ниже нормальных значений. Концентрация дигидротестостерона наблюдалась ближе к нижней границе нормы у 70% пациентов. Содержание эстрадиола в 20% случаев было ближе к верхней границе нормы. Таким образом, выявлялась относительная гиперпролактинемия с соответствующим снижением образования дигидротестостерона из тестостерона и преобладанием эстрадиола у больных с хроническим простатитом [6].

Очевидна схожесть многих симптомов, приписываемых проявлениям хронического простатита, с клинической картиной андрогенодефицита: ухудшение самочувствия и общего состояния, ощущение усталости, раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, упадок жизненных сил, снижение либидо, частоты и способности сексуальных отношений [1, 2, 9].

При ожирении у части обследуемых мужчин (10%) отмечалось снижение уровня лютеинизирующего гормона, еще у 20% — тенденция к его снижению. Показатели общего тестостерона у 20% пациентов с ожирением находились ближе к нижней границе нормы. Уровень эстрадиола у 20% обследуемых данной группы приближался к верхней границе нормы. Полученные данные свидетельствуют об относительной гиперэстрогенемии при ожирении ввиду активного образования эстрадиола из тестостерона в жировой ткани.

Важным фактором патогенеза и поддержания ожирения у мужчин является нарушение секреции тестостерона, которое наблюдается при ожирении, поскольку ароматаза избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены в эстрогены, которые оказывают ингибирующее действие на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, что проявляется еще большим снижением уровня тестостерона [2, 10].

При компенсированном сахарном диабете 2-го типа у части обследуемых мужчин (40%) уровень лютеинизирующего гормона находился в пределах нормальных показателей, у 30% — на верхней границе нормы, а у 30% отмечено его снижение. Уровень фолликулостимулирующего гормона у всех обследуемых был в пределах нормальных значений. У 35% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отме-

чалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 55% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только у 10% обследуемых его концентрация была нормальной. У 30% пациентов этой группы уровень эстрадиола был выше нормальных значений. Содержание дигидротестостерона у всех мужчин было в пределах нормы, но отмечалась тенденция к его снижению до нижней границы нормы у 60% пациентов данной группы.

При некомпенсированном сахарном диабете 2-го типа у части обследуемых пациентов (30%) уровень ЛГ находился в пределах нормальных показателей, у 40% — на верхней границе нормативных показателей, а у 30% отмечено его незначительное снижение. Уровень фолликулостимулирующего гормона у всех обследуемых был в пределах нормальных значений. У 45% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 50% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только у 5% обследуемых его концентрация была в пределах нормативных показателей. У 45% пациентов этой группы уровень эстрадиола был выше нормативных показателей. Содержание дигидротестостерона у 55% мужчин данной подгруппы было на нижней границе нормы, а у 10% пациентов отмечалось снижение показателей ниже границ нормативных показателей.

Можно предположить, что при сахарном диабете 2-го типа метаболизм тестостерона направлен в сторону реакции ароматизации с образованием эстрадиола, а активность 5-альфа-редуктазы снижена, что ведет к относительному дефициту дигидротестостерона.

Снижение уровня тестостерона при сахарном диабете обусловлено уменьшением числа клеток Лейдига (вследствие ухудшения кровоснабжения тестикулярной ткани) и снижением на их поверхности числа рецепторов ЛГ. Секреция ЛГ у таких больных находится в пределах нормы, что говорит о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Возможны также функциональные нарушения секреции гонадотропинов.

При этом при некомпенсированном сахарном диабете 2-го типа степень нарушений обмена андрогенов и, соответственно, клиническая картина андрогенного дефицита более выражены.

При хроническом бронхите у обследуемых мужчин продукция гонадотропных гормонов

гипофиза не была нарушена. Содержание пролактина также находилось в пределах нормы, но у части обследуемых мужчин (20%) пролактин был ближе к верхней границе нормы. Уровень общего тестостерона у 100% исследуемых был в пределах нормальных значений. Концентрация дигидротестостерона была в норме у всех обследуемых. Содержание эстрадиола было в пределах нормы. Таким образом, выявляется относительная гиперпролактинемия при нормальных уровнях тестостерона.

При некомпенсированном гипотиреозе отмечалось снижение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Согласно данным, при изучении динамики изменения гормонального статуса на фоне лечения гипотиреоза левотироксином выявилась нормализация уровня тестостерона, дигидротестостерона и снижение уровня пролактина. Уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов, а также эстрадиола оставались в пределах нормальных значений как до, так и после лечения левотироксином [11, 12].

Таким образом, к решению проблем нарушения половой функции у мужчин следует подходить комплексно, необходимо направить лечение на устранение причины, приведшей к развитию эректильной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Наличие таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипотиреоз приводят к появлению эректильной дисфункции. При сахарном диабете 2-го типа эректильная дисфункция встречается в 42% случаев, при ожирении — в 23% случаев, при сахарном диабете 2-го типа в сочетании с ожирением — в 70% случаев, при некомпенсированном гипотиреозе — в 20% случаев.

2. Степень тяжести эректильной дисфункции выше при сахарном диабете 2-го типа (63% случаев), ожирении (60%), курении (66%), чем при хроническом простатите (20%), аденоме простаты (25%) и гипотиреозе (27%).

3. Исследование уровня тестостерона показало, что у 3% мужчин с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось снижение уровня общего тестостерона ниже нормальных показателей, еще у 55% показатели общего тестостерона находились на нижней границе нормы, и только у 10% обследуемых его концентрация была нормальной, у 60% отмечалось снижение уровня дигидротестостерона до нижних границ нормативных показателей.

Показатели общего тестостерона у 20% пациентов с ожирением находились ближе к нижней границе нормы. При аденоме простаты у 30% исследуемых выявлено снижение общего тестостерона ниже нормальных значений, при этом у 15% выявлено повышение уровня дигидротестостерона. При хроническом простатите наблюдалось снижение уровня тестостерона ниже нормативных показателей у 35% исследуемых, уровень дигидротестостерона в 70% случаев находился на нижней границе нормы. При хроническом бронхите, обусловленном курением, уровень общего тестостерона понижен у 54% обследуемых, уровень дигидротестостерона снижен в этой группе у 50% исследуемых.

4. При проведении исследования также были выявлены изменения и уровня эстрогенов. При аденоме простаты у 5% исследуемых выявлено повышение уровня эстрадиола выше нормальных значений. При сахарном диабете 2-го типа у 30% выявлено повышение уровня эстрадиола выше нормативных значений. При ожирении у 20% обследуемых уровень эстрадиола находился на верхних границах нормы. В группе с хроническим бронхитом на фоне курения у 33% обследуемых уровень эстрадиола выше нормативных показателей.

5. Выраженность снижения уровня тестостерона имеет прямую зависимость от длительности течения соматического заболевания. Так, при сахарном диабете 2-го типа длительностью более 5 лет уровень тестостерона снижен в 45% случаев, а при длительности заболевания менее 5 лет — в 25% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение обмена андрогенов достаточно часто встречается у молодых мужчин репродуктивного возраста при ожирении, сахарном диабете (особенно при некомпенсированном течении), аденоме простаты, хроническом простатите, а также при некомпенсированном гипотиреозе. Учитывая тот факт, что в настоящее время ожирение и сахарный диабет в мире носят характер неинфекционной эпидемии (в 2016 году около 13% взрослого населения планеты — 11% мужчин и 15% женщин страдали ожирением, а уровень заболеваемости диабетом 2-го типа в 2016 г. составил 8,5% среди взрослого населения), можно говорить о том, что нарушение обмена андрогенов — это недооцененная глобальная проблема. И ее решение — это не только медицинская, но и социальная задача.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что эректильная дисфункция — это результат взаимодействия различных факторов (гормональных — снижение уровня андрогенов, нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов), а также эндотелиальной дисфункции, нейропатии, которые характерны для сахарного диабета. Эректильная дисфункция — единый синдром, возникающий при многих соматических заболеваниях и патологических состояниях, и не является самостоятельной нозологической формой или отдельным симптомом. Лечение эректильной дисфункции требует междисциплинарного подхода.

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 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. 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. Аляева Ю.Г. Болезни предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Верткин А.Л., Пушкаръ Д.Ю., Тополянский А.В. Эректильная дисфункция. Урология и нефрология. 2010.

3. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л., Тишова Ю.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012;4:50–53.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии Consilium Medicum. 2012;7:19–24.
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5 α -редуктазы в лечении пациентов ДГПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность Consilium Medicum. 2012;7:10–18.
6. Нишлаг Э., Бере Г.М. Андрология Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. 2005.
7. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;3:39–46.
8. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2012;2:4–12.
9. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. Андрология и генитальная хирургия. 2013;3:48–57.
10. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Заболевания предстательной железы и метаболический синдром: новая патогенетическая концепция. Медицинский алфавит. Больница. 2011;4:38–43.
11. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopolou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1815–1819.
12. Mendis-Handagama S.M., Siril-Ariyaratne H.B. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. Ind J Experim. Biol. 2005;43:939–962.

REFERENCES

1. Alyayeva Yu.G. Diseases of the prostate gland. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russian).
2. Vertkin A.L., Pushkar' D.Yu., Topolyanskiy A.V. Erectile dysfunction. Urologiya i nefrologiya. 2010. (In Russian).
3. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov O.L., Tishova Yu.A. Asymptomatic benign prostatic hyperplasia: to treat or not to treat? Effective pharmacotherapy. Urologiya. 2012;4:50–53. (In Russian).

4. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Grekov Ye.A. i dr. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: unity of pathophysiological mechanisms and new prospects for pathogenetic therapy. *Consilium Medicum*. 2012;7:19–24. (In Russian).
5. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Grekov Ye.A. i dr. Combination therapy with androgens and 5 α -reductase inhibitors in the treatment of BPH patients with age-related hypogonadism: feasibility, effectiveness and safety. *Consilium Medicum*. 2012;7:10–18. (In Russian).
6. Nishlag E., Bere G.M. Andrology. Men's health and dysfunction of the reproductive system. 2005. (In Russian).
7. Tyuzikov I.A., Martov A.G., Grekov Ye.A. The relationship between the components of metabolic syndrome and hormonal disorders in the pathogenesis of prostate diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2012;3:39–46. (In Russian).
8. Tyuzikov I.A., Fomin A.M., Kalinchenko S.Yu., Martov A.G. Systemic mechanisms of the pathogenesis of prostate diseases. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2012;2:4–12. (In Russian).
9. Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. The place of androgen deficiency in the clinical portrait of a modern urological patient. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2013;3:48–57. (In Russian).
10. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Prostate diseases and metabolic syndrome: a new pathogenetic concept. *Meditsinskiy alfavit. Bol'nitsa*. 2011;4:38–43. (In Russian).
11. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopolou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1815–1819.
12. Mendis-Handagama S.M., Siril-Ariyaratne H.B. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Ind J Experim. Biol*. 2005;43:939–962.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.52.46.014

УДК 616.136.46-071/073-089.87-005-073.756.8

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

© Михаил Дмитриевич Ханевич^{1, 2}, Анастасия Денисовна Русева¹,
Вячеслав Викторович Зеленин^{1, 2}, Иван Анатольевич Соловьев^{1, 2},
Алия Шавкадовна Каюмова¹, Марьям Мухамедовна Тлехугова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

Контактная информация: Анастасия Денисовна Русева — аспирант кафедры госпитальной хирургии.

E-mail: doctor.ruseva@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-3058> SPIN: 5980-8479

Для цитирования: Ханевич М.Д., Русева А.Д., Зеленин В.В., Соловьев И.А., Каюмова А.Ш., Тлехугова М.М.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства на верхней брыжеечной артерии при лечении больных с острым нарушением мезентериального кровообращения // Университетский терапевтический вестник.

2024. Т. 6. № 4. С. 159–165. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.46.014>

Поступила: 07.05.2024

Одобрена: 06.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Острое нарушение мезентериального кровообращения возникает в результате резкого прекращения кровоснабжения различных отделов кишечника, что при отсутствии диагностики и своевременно проведенного хирургического лечения приводит к повреждению клеток, необратимым изменениям (некрозу) кишечника и, как правило, летальному исходу. Ранняя диагностика и проведенное своевременно хирургическое лечение позволяют снизить высокую смертность, связанную с этим заболеванием. По данным зарубежных источников, половина случаев острой мезентериальной ишемии связана с острой эмболией верхней мезентериальной артерии. Брыжеечные эмболы могут исходить из левых отделов сердца при наличии фибрилляции предсердий или при наличии эндокардита. **Цель исследования.** Оценить результаты применения рентгенэндоваскулярных вмешательств на верхней брыжеечной артерии у больных с острым нарушением мезентериального кровообращения. **Материалы и методы.** В статье представлены результаты применения рентгенэндоваскулярных вмешательств на верхней брыжеечной артерии у 22 больных с острым нарушением мезентериального кровообращения. **Результаты.** У 22 пациентов с тромбозом и эмболией верхней брыжеечной артерии в условиях рентгеноперационной по экстренным показаниям было выполнено восстановление кровотока. Для восстановления мезентериального кровообращения использовались: механическая реканализация просвета артерии, экстракция тромботических масс, баллонная ангиопластика и стентирование зоны окклюзии. Результативного кровотока в бассейне верхней брыжеечной артерии удалось добиться у 19 больных. При этом у троих больных кровотока был восстановлен путем повторного рентгенэндоваскулярного вмешательства. **Выводы.** Основными условиями к выполнению успешных рентгенэндоваскулярных вмешательств явилась ранняя доставка пациентов в многопрофильный стационар, выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в ангиорежиме в условиях приемного отделения. Ранняя диагностика острой ишемии мезентериальных сосудов с применением срочных рентгенэндоваскулярных вмешательств позволяет рассчитывать на снижение послеоперационной летальности до 25%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое нарушение мезентериального кровообращения, мультиспиральная компьютерная томография, ангиорежим, рентгенэндоваскулярные вмешательства

X-RAY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS ON THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MESENTERIC CIRCULATORY DISORDERS

© Mikhail D. Khanevich^{1, 2}, Anastasia D. Ruseva¹, Vyacheslav V. Zelenin^{1, 2}, Ivan A. Soloviev^{1, 2}, Aliya Sh. Kayumova¹, Maryam M. Tlekhugova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

Contact information: Anastasia D. Ruseva — Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery.

E-mail: doctor.ruseva@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-3058> SPIN: 5980-8479

For citation: Khanevich MD, Ruseva AD, Zelenin VV, Soloviev IA, Kayumova ASH, Tlekhugova MM.

X-ray endovascular interventions on the superior mesenteric artery in the treatment of patients with acute mesenteric circulatory disorders. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):159–165. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.46.014>

Received: 07.05.2024

Revised: 06.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Acute violation of mesenteric circulation occurs as a result of abrupt cessation of blood supply to various parts of the intestine, which, in the absence of diagnosis and timely surgical treatment, leads to cell damage and irreversible changes (necrosis) of the intestine and, generally, death. Early diagnosis and surgical curing, carried out on time, can reduce the high mortality associated with this disease. According to foreign sources, half of the cases of acute mesenteric ischemia are associated with acute embolism of the upper mesenteric artery. Mesenteric emboli may proceed from the left parts of the heart in the presence of atrial fibrillation or in the presence of endocarditis. **The purpose of the study.** To evaluate the results of X-ray endovascular interventions on the superior mesenteric artery in patients with acute mesenteric circulatory disorders. **Materials and methods.** The article presents the results of X-ray endovascular interventions on the superior mesenteric artery in 22 patients with acute mesenteric circulatory disorders. **Results.** Restoration of blood flow was performed in 22 patients with thrombosis and embolism of the superior mesenteric artery in the X-ray room for emergency indications. Methods that were used to restore mesenteric blood circulation : mechanical recanalization of the artery lumen, thrombotic mass extraction, balloon angioplasty and stenting of the occlusion zone. Effective blood flow in the basin of the superior mesenteric artery was achieved in 19 patients. At the same time, blood flow was restored in three patients by repeated X-ray endovascular intervention. **Conclusions.** The main conditions for successful X-ray endovascular interventions were the early delivery of patients to a multidisciplinary hospital, the performance of multispiral computed tomography (MSCT) in angiography in the conditions of the admission department. Early diagnosis of acute ischemia of mesenteric vessels with the use of urgent X-ray endovascular interventions suggests to reduce postoperative deaths up to 25%.

KEYWORDS: acute violation of mesenteric circulation, multispiral computed tomography, angiography, X-ray endovascular interventions

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет число заболевших острой мезентериальной ишемией (ОМИ) возросло с 0,1–0,4% до 0,5–3,0% от всех экстренных хирургических больных, поступающих в крупные многопрофильные стационары городов-мегаполисов [6]. При этом на артериальную эмболию приходится около 50% больных, а на артериальный тромбоз — 25%. В последующем количество такого рода больных будет неуклонно увеличиваться. Это свя-

зано как с общим увеличением продолжительности жизни населения, так и с возрастанием числа людей с общим атеросклерозом, которым выполнены реканализационные вмешательства на сосудах сердца, головного мозга, нижних конечностях [5, 7, 9, 10]. Риск возникновения острой ишемии мезентериальных артерий у этого контингента больных возрастает более чем в три раза (рис. 1, 2). Тем не менее летальность среди больных с ОМИ продолжает оставаться высокой [8, 11]. Большинство авторов связывает это с задержкой поступления

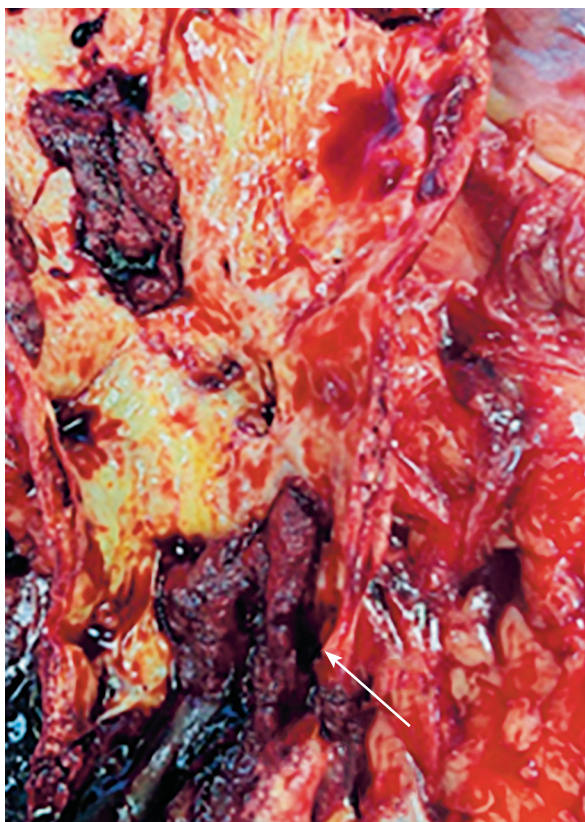


Рис. 1. Секционный материал. Стрелкой указан тромб со стороны брюшного отдела аорты, окклюзирующий устье верхней брыжеечной артерии

Fig. 1. Sectional material. The arrow indicates a thrombus from the abdominal aorta occluding the mouth of the superior mesenteric artery

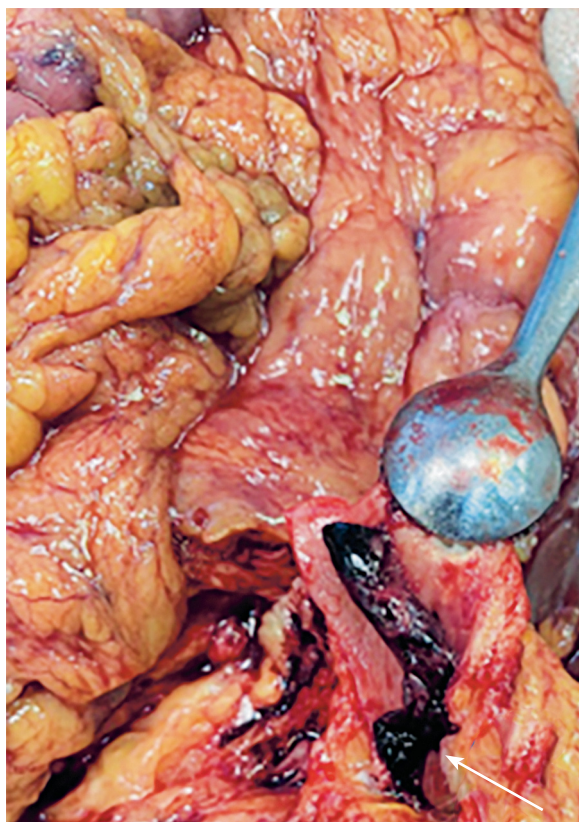


Рис. 2. Секционный материал. Стрелкой указан тромб в просвете начального сегмента верхней брыжеечной артерии

Fig. 2. Sectional material. The arrow indicates a blood clot in the lumen of the initial segment of the superior mesenteric artery

больных в стационар, длительным диагностическим поиском и неоправданным использованием большого арсенала лабораторных и инструментальных методов исследования [7, 12]. Нередко такого рода больные поступают в стационары, где отсутствует возможность круглосуточного использования мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в ангиорежиме и рентгеноперационной.

Успешный диагностический поиск острой мезентериальной ишемии может быть осуществлен в тех случаях, когда при поступлении у больного с болями в животе делается акцент на: а) внезапно появившиеся интенсивные боли в животе у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей, носящие непостоянный, чаще кратковременный характер, и нередко сопровождаемые внезапным опорожнением кишечника; б) наличие ранее перенесенного острого инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, операций на коронарных и сонных артериях,

брюшном отделе аорты, артериях нижних конечностей, стойкого нарушения сердечного ритма и гиперкоагуляцию; в) данные ранее выполненных МСКТ, МРТ в ангиографическом режиме, указывающих на атеросклероз аорты и брыжеечных сосудов или другие факторы, способствующие нарушению кровообращения [1, 3, 11].

При осмотре таких больных в приемном отделении следует обратить внимание на следующие факты: а) боль в животе может отсутствовать или быть малоинтенсивной; б) при неубедительных признаках раздражения брюшины, умеренном вздутии живота могут отсутствовать или усиливаться перистальтические шумы, определяться «шум плеска» без клинической картины острой кишечной непроходимости (отсутствие схваткообразных болей в животе) [2, 4, 13]. Кроме отсутствия специфических симптомов, которые бы позволили достоверно диагностировать острое нарушение мезентериального кровообращения

на ранней стадии развития патологического процесса, не существует и специфических лабораторных данных, которые могли бы достоверно подтвердить острую мезентериальную ишемию. Ряд отечественных и зарубежных исследователей считают, что самыми значимыми диагностическими мероприятиями в

диагностике ОМИ являются МСКТ в режиме ангиографии и прямая ангиография брыжеечных артерий [1, 8, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты применения рентгенэндоваскулярных вмешательств на верхней брыжеечной артерии у больных с острым нарушением мезентериального кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние два года под нашим наблюдением находились 22 пациента, которые были доставлены в ранние сроки ОМИ (до 12 часов от начала появления первых симптомов). Возраст больных колебался от 62 до 88 лет. Женщин было 12, мужчин — 10. Лишь у 7 пациентов этой группы имело место наличие интенсивных болей в животе. У 15 пациентов боли носили переменный характер с сомнительными признаками раздражения брюшины. У 9 больных в лабораторных исследованиях отмечено повышение лейкоцитов до $12 \times 10^9/\text{л}$. Сдвиг в сторону палочкоядерных не был установлен ни в одном случае. В условиях приемного отделения больницы всем пациентам были выполнены МСКТ в ангиорежиме, на которых выявлена окклюзия верхней брыжеечной артерии. Уровень окклюзии у 10 пациентов находился в первом сегменте верхней брыжеечной артерии (ВБА) (до отхождения *a. colica media*), у 12 — окклюзия

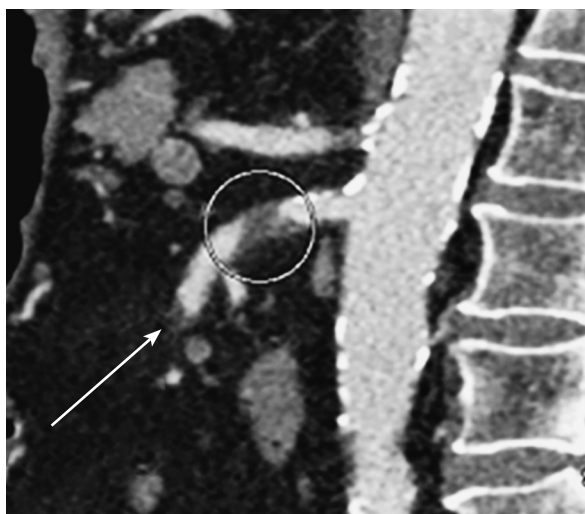


Рис. 3. МСКТ в ангиорежиме. Окклюзия верхней брыжеечной артерии во втором сегменте (боковая проекция). Кругом обозначен рыхлый тромб, расположившийся в первом сегменте верхней брыжеечной артерии

Fig. 3. MSCT in angio mode. Occlusion of the superior mesenteric artery in the second segment (lateral projection). The circle indicates a loose thrombus located in the first segment of the superior mesenteric artery

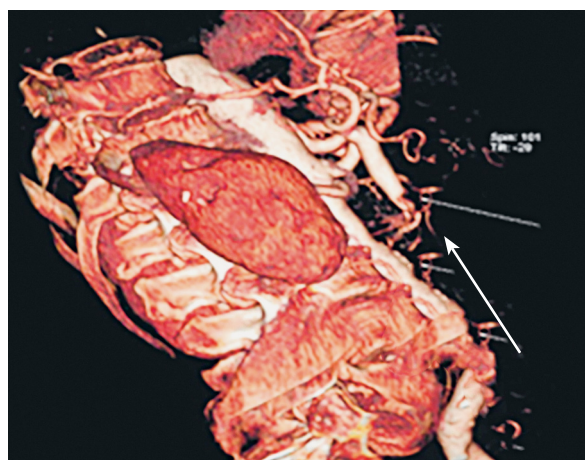


Рис. 4. МСКТ в ангиорежиме. Трехмерная реконструкция изображения. Окклюзия верхней брыжеечной артерии во втором сегменте

Fig. 4. MSCT in angio mode. Three-dimensional image reconstruction. superior mesenteric artery occlusion in the second segment



Рис. 5. Диагностическая аортография. Окклюзия просвета верхней брыжеечной артерии ниже отхождения *a. colica media* (уровень второго сегмента)

Fig. 5. Diagnostic aortography. Occlusion of the superior mesenteric artery lumen below the *a. colica media* (level of the second segment)

располагалась ниже отхождения *a. colica media* (II–III сегмент) (рис. 3, 4).

Все пациенты были прооперированы в условиях рентгеноперационной в сроки от одного до трех часов от момента поступления в стационар (данные диагностической аортографии представлены на рис. 5).

В качестве эндоваскулярных вмешательств были применены: механическая реканализация просвета артерии, экстракция тромботических масс, баллонная ангиопластика и стентирование зоны окклюзии — у 7 больных; баллонная ангиопластика и стентирование зоны окклюзии — у 5; баллонная ангиопластика — у 4; тромбэкстракция, баллонная ангиопластика — у 3; реканализация просвета артерий — у 3 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показала клиническая практика, для восстановления мезентериального кровотока может быть использован любой из пяти выше представленных способов. Эффективным рентгенэндоваскулярным вмешательством следует считать, когда при контрольном МСКТ-исследовании в ангиорежиме через 12–24 часов уровень стеноза артерии либо отсутствует, либо не превышает 30% ее просвета.

Повторная окклюзия ВБА в наших наблюдениях возникла у четырех пациентов. У трех больных кровотоки восстановлены путем повторного рентгенэндоваскулярного вмешательства с баллонной дилатацией и установкой стента в зоне окклюзии. Умерло шесть (27,3%) больных, трое из них — от интоксикации вследствие нарастания мезентериальной ишемии и некроза кишки.

Приводим пример эффективного использования рентгенэндоваскулярного вмешательства для восстановления мезентериального кровообращения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная Т., 71 год, была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение 24.01.2024 г. в 18:10 с предварительным диагнозом «острый панкреатит». Из анамнеза известно, что четыре дня назад у пациентки была троекратная рвота содержимым желудка. После чего отметила выраженные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, боли не купировались приемом обезболивающих средств. В связи с сохранением жалоб вызвала бригаду скорой медицинской

помощи. У пациентки в анамнезе пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Радноточастотная абляция легочных вен (РЧА ЛВ) от 04.2023 г. Артериальное давление при поступлении 170/100 мм рт.ст., пульс 86 уд./мин, на электрокардиограмме (ЭКГ) ритм синусовый, значимых нарушений ритма и реполяризации нет. Пациентке назначены лабораторные анализы, рентгенография органов брюшной полости (ОБП), ультразвуковая диагностика (УЗИ) ОБП. Диагноз бригады скорой медицинской помощи: «Язвенная болезнь, обострение? Хронический панкреатит, обострение?».

При лабораторном исследовании отмечается повышение фибриногена — 9,38 г/л, лейкоцитоз (нейтрофильный) — $14,97 \times 10^9/\text{л}$.

При осмотре врачом приемного отделения заподозрено острое нарушение мезентериального кровообращения (интенсивные боли в животе, высокие показатели артериального давления, отсутствие симптомов раздражения брюшины, наличие в анамнезе пароксизмальной формы фибрилляции предсердий).

В условиях приемного отделения была выполнена компьютерная томография брюшного отдела аорты в ангиорежиме, где была выявлена КТ-картина окклюзии верхней брыжеечной артерии с признаками нарушения перфузионных показателей и частичным ее отсутствием в стенках петель тонкой кишки. Это проявлялось их отеком, утолщением стенок и минимальным жидкостным содержанием в дистальных отделах тонкой кишки.

Пациентка сразу попала в рентгеноперационную, где при проведении селективной ангиографии было выявлено, что в верхней брыжеечной артерии визуализируется тромботическая окклюзия в проксимальном сегменте.

Больной была выполнена тромбэмболизэкстракция стент-ретривером и стентирование верхней брыжеечной артерии. Кровоток полностью восстановлен. На вторые сутки произведена диагностическая лапароскопия, признаков острой мезентериальной ишемии установлено не было.

На десятые сутки после операции пациентка была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение кардиолога и хирурга по месту жительства.

ВЫВОДЫ

1. Больные с подозрением на ОМИ должны направляться в многопрофильные стационары, оснащенные оборудованием как для проведения МСКТ-исследования с контрастированием,

так и для выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств на мезентериальных сосудах. Направление больных в стационары, не имеющие вышеуказанных возможностей, следует считать ошибочным, особенно при удовлетворительном состоянии больного и если с момента появления первых признаков заболевания прошло не более 12 часов.

2. При подозрении на острую мезентериальную ишемию наибольшую диагностическую ценность представляет МСКТ в режиме ангиографии. При возможности ее выполнения другие рентгенологические методы исследования производиться не должны.

3. При установлении диагноза окклюзии верхней брыжеечной артерии в зоне первого и второго сегментов наиболее эффективными методами восстановления кровотока следует считать рентгенэндоваскулярные вмешательства, которые следует стремиться выполнять всем пациентам с подозрением на ОМИ. Отказом от такого рода манипуляций является распространенный перитонит и крайне тяжелое состояние пациента.

4. Ранняя диагностика острой ишемии мезентериальных сосудов с применением срочных рентгенэндоваскулярных вмешательств позволяет рассчитывать на снижение послеоперационной летальности до 25%.

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 pub-

lished 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. Завражнов А.А., Соловьев И.А., Оглоблин А.Л. и др. Стратегия диагностики и лечения пациентов с острым нарушением мезентериального кровообращения в условиях многопрофильного стационара. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2023;18(2):36–40. DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_36.
2. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А. и др. Лечение мезентериального тромбоза в аспекте ранней тромбэктомии из брыжеечной артерии. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020;8(2):303–311. DOI: 10.23888/HMJ202082303-311.
3. Старосельцева О.А., Нуднов Н.В., Радутная М.Л. и др. Сложности лучевой диагностики острого мезентериального тромбоза у пациентов в хроническом критическом состоянии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2021;102(4):217–226. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-4-217-226.
4. Филиппов Д.В., Глушкова В.А. Колэктомия — операция отчаяния или необходимая опция при лечении пациентов с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника в педиатрии. Детская медицина Северо-Запада. 2021;9(1):358–359.
5. Хамид З.М., Василевский Д.И., Игнашов А.М., Корольков А.Ю., Баландов С.Г. Синдром компрессии чревного ствола. История вопроса. Педиатр. 2020;11(5):51–56. DOI: 10.17816/PED11551-56.
6. Ханевич М.Д., Соловьев И.А., Зеленин В.В., Русева А.Д. Острая мезентериальная ишемия. Опыт восстановления кровообращения при окклюзиях верхней брыжеечной артерии. XVII Съезда хирургов Республики Беларусь: тез. докл. Могилев; 2023:734–735.
7. Bala M., Catena F., Kashuk J. et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg. 2022;17(1):1–54. DOI: 10.1186/s13017-022-00443-x.
8. Creisher B.A., Palvannan P., Salvatore D.M. et al. Penumbra aspiration thrombectomy of the superior mesenteric artery for mesenteric ischemia. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023;9(4):1–4. DOI: 10.1016/j.jvscit.2023.101278.
9. Gilmore B.F., Fang C., Turner M.C. et al. Jejunal arterial access for retrograde mesenteric stenting.

- J Vasc Surg. 2018;67(5):1613–1617. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.041.
10. Girault A., Pellenc Q., Roussel A. et al. Midterm results after covered stenting of the superior mesenteric artery. J Vasc Surg. 2021;74(3):902–909. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.02.038.
 11. Mendes B.C., Oderich G.S., Tallarita T. et al. Superior mesenteric artery stenting using embolic protection device for treatment of acute or chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018;68(4):1071–1078. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.076.
 12. Ryer E.J., Kalra M., Oderich G.S. et al. Revascularization for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2012;55(6):1682–1684. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.017.
 13. Scali S.T., Ayo D., Giles K.A. et al. Outcomes of antegrade and retrograde open mesenteric bypass for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2019;69(1):129–140. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.063.
 14. Wyers M.C., Powell R.J., Nolan B.W., Cronenwett J.L. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2007;45(2):269–271. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.10.047.
-
- ## REFERENCES
1. Zavrazhnov A.A., Solov'ev I.A., Ogloblin A.L. i dr. The diagnostic strategy and the treatment of patients with acute disorder of the mesenteric circulation in a multispeciality hospital. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. 2023;18(2):36–40. DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_36. (In Russian).
 2. Sergeev A.N., Morozov A.M., Kadykov V.A. i dr. Treatment of mesenteric thrombosis in the aspect of early thrombectomy from mesenteric artery. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2020;8(2):303–311. DOI: 10.23888/HMJ202082303-311. (In Russian).
 3. Starosel'tseva O.A., Nudnov N.V., Radutnaya M.L. i dr. Difficulties in the Radiation Diagnosis of Acute Mesenteric Thrombosis in Patients with Chronic Critical Illness. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2021;102(4):217–226. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-4-217-226. (In Russian).
 4. Filippov D.V., Glushkova V.A. Colectomy is a desperate operation or a necessary option in the treatment of patients with severe forms of inflammatory bowel diseases in pediatrics. Children's Medicine of the North-West. 2021;9(1):358–359. (In Russian).
 5. Hamid Z.M., Vasilevskij D.I., Ignashov A.M., Korol'kov A.Yu., Balandov S.G. Abdominal trunk compression syndrome. The background of the issue. Pediatr. 2020;11(5):51–56. DOI: 10.17816/PED11551-56. (In Russian).
 6. Khanevich M.D., Solov'ev I.A., Zelenin V.V., Ruseva A.D. Acute mesenteric ischemia. Experience in restoring blood circulation in occlusions of the superior mesenteric artery. XVII S'ezda khirurgov Respubliki Belarus': tez. dokl. Mogilev; 2023:734–735. (In Russian).
 7. Bala M., Catena F., Kashuk J. et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg. 2022;17(1):1–54. DOI: 10.1186/s13017-022-00443-x.
 8. Creisher B.A., Palvannan P., Salvatore D.M. et al. Penumbra aspiration thrombectomy of the superior mesenteric artery for mesenteric ischemia. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2023;9(4):1–4. DOI: 10.1016/j.jvscit.2023.101278.
 9. Gilmore B.F., Fang C., Turner M.C. et al. Jejunal arterial access for retrograde mesenteric stenting. J Vasc Surg. 2018;67(5):1613–1617. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.041.
 10. Girault A., Pellenc Q., Roussel A. et al. Midterm results after covered stenting of the superior mesenteric artery. J Vasc Surg. 2021;74(3):902–909. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.02.038.
 11. Mendes B.C., Oderich G.S., Tallarita T. et al. Superior mesenteric artery stenting using embolic protection device for treatment of acute or chronic mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2018;68(4):1071–1078. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.076.
 12. Ryer E.J., Kalra M., Oderich G.S. et al. Revascularization for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2012;55(6):1682–1684. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.017.
 13. Scali S.T., Ayo D., Giles K.A. et al. Outcomes of antegrade and retrograde open mesenteric bypass for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2019;69(1):129–140. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.063.
 14. Wyers M.C., Powell R.J., Nolan B.W., Cronenwett J.L. Retrograde mesenteric stenting during laparotomy for acute occlusive mesenteric ischemia. J Vasc Surg. 2007;45(2):269–271. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.10.047.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.72.72.015

УДК 616.36-02]-07-004-008.64-037-036.11/.12-002.1+314.48

ГЕПАТОЦИТАРНЫЙ АПОПТОЗ В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

© Ольга Петровна Дуданова¹, Алиса Сергеевна Родина¹,
Ирина Валерьевна Курбатова², Марина Эдуардовна Шубина¹,
Людмила Владимировна Топчиева²

¹ Петрозаводский государственный университет, медицинский институт. 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». 185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Контактная информация: Ольга Петровна Дуданова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены. E-mail: odudanova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694> SPIN: 6034-5892

Для цитирования: Дуданова О.П., Родина А.С., Курбатова И.В., Шубина М.Э., Топчиева Л.В. Гепатоцитарный апоптоз в развитии острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 166–172.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.72.72.015>

Поступила: 02.08.2024

Одобрена: 20.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Алкогольный цирроз печени (АЦП) является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Патологические механизмы АЦП до конца не ясны, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное, прогноз для жизни значительно ухудшается с развитием декомпенсации. **Целью** исследования была оценка роли апоптоза гепатоцитов в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при остром декомпенсированном АЦП. **Материалы и методы.** Обследовано 165 больных АЦП: 94 (57,0%) мужчины, 71 (43,0%) женщина в возрасте $51,64 \pm 12,72$ года; 92 (55,8%) — с простой острой декомпенсацией (ПОД) и 73 (44,2%) с ОХПН. Наличие ПОД, ОХПН и их степени оценивали с помощью онлайн-калькулятора (clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). Методом ИФА определяли маркер апоптоза гепатоцитов — фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18), используя набор TPS ELISA (Biotech, Швеция) для количественного определения цитокератина 18 в сыворотке. У здоровых лиц ФЦК-18 составили $69,9 \pm 18,3$ ед/л. **Результаты.** Уровень ФЦК-18 при ОХПН достоверно оказался выше, чем при ПОД — $1702,8 \pm 602,09$ ед/л против $913,78 \pm 412,39$ ед/л ($p < 0,001$), превышая уровень у здоровых лиц в 24 и 13 раз соответственно. Маркер некроза гепатоцитов — аспартатаминотрансфераза (АСТ) — при ОХПН также оказался выше, чем при ПОД, но увеличение АСТ по сравнению со здоровыми лицами составило всего 6,3 при ОХПН и 2,6 раза при ПОД. Уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с АСТ ($r=0,59$; $p < 0,01$), АЛТ ($r=0,49$; $p < 0,05$), СРБ= $0,46$ ($p < 0,05$), степенью энцефалопатии и обратно — с показателями синтетической функции печени. Уровень ФЦК-18 повышался параллельно с тяжестью ОХПН: при I стадии он составлял $1465,72 \pm 705,13$ ед/л, а при III стадии — $1984,75 \pm 713,56$ ед/л ($p < 0,001$). **Заключение.** Апоптоз гепатоцитов вносил существенный вклад в развитие декомпенсации алкогольного цирроза печени, особенно он был выражен при ОХПН. Фрагменты цитокератина-18 как биомаркер апоптоза гепатоцитов целесообразно использовать для выявления пациентов с риском развития ОХПН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный цирроз печени, острая декомпенсация цирроза печени, фрагменты цитокератина-18, острая хроническая печеночная недостаточность

HEPATOCYTE APOPTOSIS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE IN DECOMPENSATED ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

Olga P. Dudanova¹, Alisa S. Rodina², Irina V. Kurbatova¹,
Marina E. Shubina², Ludmila V. Topchieva²

¹ Petrozavodsk State University, Medical Institute. 33 Lenina str., Petrozavodsk 185910 Russian Federation

² The Institute of Biology is a separate division of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Research Center "Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences". 11 Pushkinskaya str., Petrozavodsk 185910 Russian Federation

Contact information: Olga P. Dudanova — Doctor of Medical Science, Professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene. E-mail: odudanova@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694> SPIN: 6034-5892

For citation: Dudanova OP, Rodina AS, Kurbatova IV, Shubina ME, Topchieva LV. Hepatocyte apoptosis in the development of acute on chronic liver failure in decompensated alcoholic liver cirrhosis. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):166–172. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.72.72.015>

Received: 02.08.2024

Revised: 20.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Alcoholic cirrhosis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The pathophysiological mechanisms are not fully understood, treatment is expensive and often ineffective, the prognosis for life deteriorates significantly with the development of decompensation. **The aim of the study** was to assess the role of hepatocyte apoptosis in the development of acute-on-chronic liver failure (ACLF) in acutely decompensated alcoholic cirrhosis (ALC). **Materials and methods.** A total of 165 patients with ALC were examined: 94 (57.0%) men, 71 (43.0%) women aged 51.64 ± 12.72 years; 92 (55.8%) — with simple acute decompensation (SAD) and 73 (44.2%) with ACLF. The presence of SAD, ACLF and their degrees were assessed using an online calculator <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>. The ELISA method was used to determine the marker of hepatocyte apoptosis — fragments of cytokeratin-18 (FCK-18), using the TPS ELISA kit (Biotech, Sweden) for quantitative determination of cytokeratin 18 in serum. In healthy individuals, FCK-18 was 69.9 ± 18.3 U/L. **Results.** The FCK-18 level in ACLF significantly exceeded that in SAD — 1702.8 ± 602.09 U/L versus 913.78 ± 412.39 U/L ($p < 0.05$), exceeding the level in healthy individuals by 24 and 13 times, respectively. The hepatocyte necrosis index — aspartate aminotransferase (AST) — in ACLF also exceeded that in SAD, but the increase in AST compared to healthy individuals was only 6.3 in ACLF and 2.6 times in SAD. The FCK-18 level directly correlated with the activity of AST ($r = 0.59$; $p < 0.01$), ALT ($r = 0.49$; $p < 0.05$), CRP = 0.46 ($p < 0.05$), the degree of encephalopathy and vice versa — with the indices of the synthetic function of the liver. The level of FCK-18 increased in parallel with the severity of ACLF: at stage I it was 1465.72 ± 705.13 U/L, and at stage III 1984.75 ± 713.56 U/L ($p < 0.001$). **Conclusion.** Hepatocyte apoptosis made a significant contribution to the development of decompensation of alcoholic liver cirrhosis, it was especially pronounced in acute on chronic liver failure. Cytokeratin-18 fragments as a biomarker of hepatocyte apoptosis should be used to identify patients at risk of developing acute in chronic liver failure.

KEYWORDS: alcoholic liver cirrhosis, acute decompensation of liver cirrhosis, Cytokeratin-18 fragments, acute on chronic liver failure

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный цирроз печени (АЦП) составляет более 50% в структуре циррозов печени различной этиологии и является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Патологические механизмы АЦП до конца не ясны, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное,

прогноз для жизни значительно ухудшается с развитием декомпенсации, в связи с чем данное заболевание представляет серьезное бремя для здравоохранения многих стран мира, в том числе и России [1, 10]. Острая декомпенсация при естественном течении цирроза печени проявляется асцитом, печеночной энцефалопатией, кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка, возникновением бактериальных

инфекций и связана с высоким уровнем краткосрочной смертности. Острая декомпенсация может протекать по двум сценариям: как простая декомпенсация или как острая на фоне хронической печеночная недостаточность (или острая хроническая печеночная недостаточность — ОХПН) [5, 7]. ОХПН ассоциирована с высокой краткосрочной (в течение 28 дней) смертностью, колеблющейся от 30 до 70% в зависимости от степени тяжести, поэтому крайне важно прогнозировать и своевременно профилировать развитие ОХПН. Большая заслуга в разработке проблемы ОХПН принадлежит европейским ученым, участвовавшим в исследовании CANONIC (Consortium and called the EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) [8]. Они предложили определение ОХПН, разработали шкалу печеночной и внепеченочной органной недостаточности, доказали роль системного воспалительного ответа в развитии ОХПН, выявили достоверный рост уровня лейкоцитов у пациентов с признаками ОХПН и включили данный показатель в шкалу оценки ОХПН — CLIF-C-ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) score [2, 5, 7]. Наряду с маркерами полиорганной дисфункции или недостаточности это позволило успешно дифференцировать простую острую декомпенсацию (ПОД) цирроза печени от ОХПН. В дальнейшем были получены многочисленные данные о росте провоспалительных медиаторов и сигнальных молекул, секретируемых клетками врожденного иммунитета [3, 9]. Большое внимание в развитии острой декомпенсации ЦП и прогрессировании ОХПН уделяется патоген-ассоциированным паттернам, которые попадают в портальный кровоток и в печень через несовершенный кишечный барьер, поврежденный в результате развития портальной гипертензии [3]. В то же время недостаточно разработанной остается проблема печеночно-клеточного повреждения, с которой чаще всего начинается декомпенсация ЦП различной этиологии, и особенно алкогольной [9]. Остается неопределенным вклад программируемой смерти печеночных клеток в процесс декомпенсации ЦП, нет полного понимания роли оценки неинвазивного сывороточного маркера апоптоза — фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) в качестве прогностического инструмента ОХПН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы стала оценка роли апоптоза гепатоцитов в развитии ОХПН при декомпенсированном алкогольном циррозе

печени и диагностической значимости ФЦК-18 в этом процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 165 пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени в возрасте $51,64 \pm 12,72$ года: 94 мужчины (57,0%), 71 женщина (43,0%). Триггером декомпенсации у всех пациентов явилась активная алкоголизация в течение последних трех месяцев. Диагноз АЦП верифицирован на основании анамнестических, традиционных клиничко-лабораторных и инструментальных данных. Для установления факта злоупотребления алкоголем применялась шкала AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), исключалась вирусная этиология цирроза печени на основании отрицательных серологических маркеров вирусов гепатита В, С, D, а также метаболическая, аутоиммунная и лекарственная этиология поражения печени.

Выполнялся клинический и биохимический анализ крови, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Yoshibo APLIOMX), эзофагогастродуоденоскопия (Pentax EG-290). Оценка наличия простой острой декомпенсации (ПОД) — CLIF-CAD (chronic liver failure consortium acute decompensation) или острой хронической печеночной недостаточности CLIF-C ACLF (chronic liver failure consortium acute-on-chronic liver failure) выполнялась с помощью online-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF): <https://efclif.com/research-infrastructure/score-calculators/clif-c-of-aclf-ad/>.

Простая острая декомпенсация АЦП отмечалась у 92 (55,8%) пациентов, ОХПН — у 73 (44,2%) пациентов. Уровень фрагментов цитокератина-18 в крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем TPS ELISA (Biotech, Швеция). Контрольную группу составили здоровые лица ($n=45$) в возрасте $48,5 \pm 8,3$ года, из них 21 мужчина (46,7%) и 24 женщины (53,3%), содержание ФЦК-18 у них составило $69,9 \pm 18,3$ ед/л.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Данные представлены в виде среднего значения (M) \pm ошибка среднего (m). Различия между анализируемыми группами пациентов определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № FMEN-2022-0009 (государственная регистрация № 122031100064-4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень ФЦК-18 при ОХПН достоверно и почти в 2 раза превышал таковой при ПОД цирроза печени. Традиционные маркеры некроза печеночных клеток: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), маркеры холестаза — щелочная фосфата-

за (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), маркеры печеночно-клеточной недостаточности — билирубин, альбумин, международное нормализованное отношение (МНО), маркеры воспаления — С-реактивный белок (СРБ) и лейкоциты — также достоверно возрастали при ОХПН по сравнению с ПОД (табл. 1). Рост данных показателей свидетельствовал о выраженной утрате паренхиматозной ткани печени, дисфункции гепатоцитов и увеличении системного воспаления. Печеночная недостаточность и системный воспалительный ответ вызывал дисфункцию других органов, в первую очередь почек. У обследованных пациентов почти в 2 раза увеличивался уровень креатинина. Третьим органом, страдающим от

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острой хронической печеночной недостаточностью и простой острой декомпенсацией алкогольного цирроза печени (M±m)

Table 1

Clinical and laboratory parameters in patients with acute renal failure and simple acute decompensation of alcoholic cirrhosis of the liver (M±m)

Показатели / Indicators	ОХПН / ACLF, n=73 (44,2%)	ПОД / SAD, n=92 (55,8%)	p
ФЦК-18, ед/л / FCK-18, Units/l	1702,48±602,09	913,78±412,39	<0,001
АЛТ, ед/л / ALT, Units/l	116,78±102,84	45,21±30,91	<0,001
АСТ, ед/л / AST, Units/l	189,75±121,54	78,67±44,52	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, mmol/l	308,16±125,53	64,47±39,50	<0,001
Щелочная фосфатаза, ед/л / Alkaline phosphatase, Units/l	205,37±76,91	142,38±51,36	<0,001
ГГТП, ед/л / GGTP, Units/l	357,61±169,34	167,03±129,31	<0,001
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	23,76±3,84	30,17±4,56	<0,001
МНО / INA	2,13±0,36	1,42±0,28	0,001
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/l	134,98±57,21	76,32±15,61	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / Leukocytes, 10 ⁹ /l	12,99±4,87	7,23±3,34	<0,001
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	42,71±19,74	20,37±18,35	0,002
Энцефалопатия, степень по West–Haven / Encephalopathy, West–Haven Degree	2,40±0,72	0,94±0,63	<0,001
Среднее артериальное давление, мм рт.ст. / Average blood pressure, mmHg	76,86±4,67	95,04±2,99	<0,001
Индекс органной недостаточности (CLIFOF), баллы / The index of the organ insufficiency (CLIFOF), points	10,58±1,02	7,09±1,12	<0,001
CLIF-COD — степень острой декомпенсации, баллы / CLIF-COD — degree of acute decompensation, points	—	51,50±3,08	—
CLIF-CACLF — степень ОХПН, баллы / CLIF-CACLF — degree of ACLF, points	54,78±4,9	—	—

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; ОХПН — острая хроническая печеночная недостаточность; ПОД — простая острая декомпенсация; СРБ — С-реактивный белок; ФЦК-18 — фрагменты цитокератина-18.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; INA — international normalized attitude; ACLF — acute chronic liver failure; SAD — simple acute decompensation; CRP — C-reactive protein; FCK-18 — fragments of cytokeratin-18.

печеночной недостаточности и воспаления, являлся мозг, степень энцефалопатии достоверно увеличивалась при формировании ОХПН. Чуть в меньшей степени ухудшались показатели коагуляции и циркуляции: увеличивался уровень МНО в 1,5 раза, снижалось среднее артериальное давление. Результатом прогрессирующей полиорганной недостаточности стал рост индекса органной недостаточности (табл. 1).

Отмечалась прямая зависимость уровня ФЦК-18 от степени тяжести ОХПН: при I степени он составил $1465,72 \pm 705,13$ ед/л, при II степени — $1543,40 \pm 854,72$ ед/л ($p > 0,05$) и при III степени — $1984,75 \pm 713,56$ ед/л ($p < 0,05$). Динамика роста аминотрансфераз была менее выраженной: АСТ при I степени составила $159,87 \pm 131,23$ ед/л, при II степени — $191,50 \pm 142,73$ ед/л и при III степени — $201,65 \pm 98,76$ ед/л ($p > 0,05$); АЛТ — $72,38 \pm 95,6$, $138,79 \pm 107,30$ и $139,26 \pm 91,45$ ед/л ($p > 0,05$) соответственно.

Выявлены прямые корреляционные связи между уровнями ФЦК-18 и следующими показателями: АСТ — $r=0,59$ ($p < 0,01$), билирубином — $r=0,54$ ($p < 0,01$), АЛТ — $r=0,49$ ($p < 0,05$), МНО — $r=0,48$ ($p < 0,05$), СРБ — $r=0,46$ ($p < 0,05$), степенью энцефалопатии — $r=0,44$ ($p < 0,05$), и обратная связь между уровнями ФЦК-1 и альбумином — $r=-0,45$ ($p < 0,05$), холестерином — $r=-0,42$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В механизмах острой декомпенсации АЦП традиционно ведущая роль отводится воспалению, которое приобретает системный сепсисоподобный характер при ОХПН, вызывая полиорганную дисфункцию и недостаточность [6], при этом меньше внимания уделяется гибели печеночных клеток. В нашем исследовании мы оценили роль гепатоцеллюлярного повреждения, реализуемого посредством программируемой апоптотической смерти, которое может приобретать значительные масштабы, быть источником Damage-associated molecular patterns (DAMP, молекулярные паттерны, связанные с повреждением) и выступать триггером воспаления. Алкоголь в высоких концентрациях оказывает выраженное токсическое действие на печень, так как быстро всасывается через слизистую оболочку желудка и тонкой кишки, которая отличается повышенной проницаемостью у лиц с АЦП, и попадает с портальным кровотоком в печень. В результате метаболизма этанола в

системе цитохрома P450 CYP2E1 образуется большое количество свободных радикалов, которые вызывают перекисное окисление липидов, повреждают мембраны внутриклеточных органелл. Ухудшается функция митохондрий, развивается стресс эндоплазматического ретикулума, реакция несвернутых белков, нарушается аутофагия. Кроме того, промежуточный продукт окисления этанола ацетальдегид образует аддукты с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, которые нарушают нормальный клеточный гомеостаз. Данные процессы приводят к повышенной экспрессии рецепторов апоптоза на мембранах гепатоцитов, выходу цитохрома из митохондрий, что запускает внешний и внутренний механизмы гибели печеночных клеток [13]. Апоптоз является программируемым видом гибели клетки, он характеризуется активацией эффекторных каспаз, которые разрушают белки и ДНК клетки, происходит конденсация хроматина, блеббинг мембраны, фрагментация ядра с образованием апоптотических телец [7, 11, 12]. В норме, когда гибель незначительная, примерно 0,05% гепатоцитов в любой момент, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, удаляются апоптозом, при этом апоптотические тельца фагоцитируются купферовскими клетками без последствий для окружающей ткани. Но при массивном патологическом апоптозе макрофаги в результате избыточной активации секретируют воспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, привлекают в ткань иммунные клетки, запуская воспалительный процесс, активируют звездчатые клетки и фиброгенез. Ранним маркером апоптоза являются фрагменты цитокератина-18, входящие в состав промежуточных филаментов клетки [6].

У обследованных пациентов маркер апоптоза возрастал по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы в 10–13 раз при ПОД и в 20–30 раз при ОХПН. В то же время маркер некроза гепатоцитов — АСТ — увеличивалась только в 2–3 раза при ПОД и в 5–8 раз при ОХПН, а АЛТ — в 1,5–2 раза при ПОД и в 3–5 раз при ОХПН. АЛТ при алкогольном поражении печени всегда возрастает в меньшей степени из-за дефицита витамина B₆, необходимого для синтеза данного фермента [14]. Гибель печеночных клеток при острой декомпенсации АЦП преимущественно происходит путем программируемого апоптоза, а некроз менее выражен. О роли апоптоза при АЦП свидетельствует и один из известных специфических морфологических признаков алкогольного поражения печени — алкоголь-

ный гиалин — тельца Меллори, которые обнаруживаются в цитоплазме клеток и состоят из промежуточных микрофиламентных белков цитокератина-18 и неправильно свернутых белков [4]. Альтернативой данному морфологическому маркеру апоптоза гепатоцитов являются сывороточные ФЦК-18. Значительная утрата паренхиматозных клеток при ОХПН сопровождалась выраженной функциональной печеночной недостаточностью по сравнению с ПОД: достоверно снижались уровни альбумина, протромбина, холестерина и отмечалась обратная связь между ФЦК-18 и показателями синтетической функции гепатоцитов.

Данный биомаркер позволяет, как показали наши исследования, прогнозировать развитие ОХПН, так как достоверно повышается при прогрессировании простой острой декомпенсации в ОХПН. Многие другие традиционные показатели дисфункции печени (билирубин, МНО), почек (креатинин) и остальных органов (легких, мозга и т.д.) входят в шкалы оценки декомпенсации цирроза печени — CLIF-CAD и CLIF-CACLF. В прогностических шкалах тяжести цирроза печени — MELD (Model for End-Stage Liver Disease), дискриминантная функция Меддрей, Чайлда-Пью, ABIC (Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine), Глазго — также учитываются протромбиновое время/МНО, креатинин, мочевины, энцефалопатия, наличие асцита, но ни в одну шкалу не входят непосредственные показатели гибели гепатоцитов. Традиционные маркеры некроза АЛТ и АСТ имеют невысокую чувствительность и не отражают в полной мере гибель паренхиматозной ткани печени при декомпенсированном циррозе печени. В то же время маркер апоптоза гепатоцитов — ФЦК-18 — продемонстрировали диагностическую значимость для разграничения фенотипов острой декомпенсации цирроза печени и прогнозирования прогрессирования простой декомпенсации в острую хроническую печеночную недостаточность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало наше исследование, апоптоз гепатоцитов вносит значительный вклад в развитие декомпенсации алкогольного цирроза печени, особенно при ОХПН.

ФЦК-18 в качестве биомаркера апоптоза гепатоцитов целесообразно использовать для выявления пациентов с угрозой возникновения острой хронической печеночной недостаточности.

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 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. 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. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
2. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16041. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
3. Claria J., Arroyo V., Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. JHEP Rep. 2023;5(9):100807. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100807.
4. Denk H., Abuja P.M. & Zatloukal K. Mallory-Denk bodies and hepatocellular senescence: a causal relationship? VirchowsArch. 2024;484:637–644. DOI: 10.1007/s00428-024-03748-1.
5. Gustot Th., Rajiv Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease.

- J Hepatol. 2019;70(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
6. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R., Le Marchand-Brustel Y., Tran A., Gual P. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. PLoS One. 2011;6(3):e17599. DOI: 10.1371/journal.pone.0017599.
 7. Miyata T., Nagy L.E. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):618–625. DOI: 10.3350/cmh.2020.0142.
 8. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
 9. Rodina A.S., Shubina M.E., Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P. Hepatocytic Apoptosis and Immune Dysfunction in Decompensation of Alcoholic Liver Cirrhosis with Different Grades of Acute-on-Chronic Liver Failure. Bull Exp Biol Med. 2022;172(4):410–414. DOI: 10.1007/s10517-022-05404-7.
 10. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(16). DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
 11. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. Cell Res. 2019;29(5):347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
 12. Wang Y., Shi C., Guo J., Zhang Y., Gong Z. Distinct Types of Cell Death and Implications in Liver Diseases: An Overview of Mechanisms and Application. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1413–1424. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00132.
 13. Wu X., Fan X., Miyata T., Kim A., Cajigas-Du Ross C.K., Ray S., Huang E., Taiwo M., Arya R., Wu J., Nagy L.E. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. Annu Rev Pathol. 2023;18:411–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435.
 14. Youssef E.M., Wu G.Y. Subnormal Serum Liver Enzyme Levels: A Review of Pathophysiology and Clinical Significance. J Clin Transl Hepatol. 2024;12(4):428–435. DOI: 10.14218/JCTH.2023.004.
-
- REFERENCES**
-
1. Lazebnik L.B., Golovanova Ye.V., Yeremina Ye.Yu. i dr. Adult Alcoholic Liver Disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(2):4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28. (In Russian).
 2. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16041. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
 3. Claria J., Arroyo V., Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. JHEP Rep. 2023;5(9):100807. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100807.
 4. Denk H., Abuja P.M. & Zatloukal K. Mallory-Denk bodies and hepatocellular senescence: a causal relationship? Virchows Arch. 2024;484:637–644. DOI: 10.1007/s00428-024-03748-1.
 5. Gustot Th., Rajiv Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
 6. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R., Le Marchand-Brustel Y., Tran A., Gual P. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. PLoS One. 2011;6(3):e17599. DOI: 10.1371/journal.pone.0017599.
 7. Miyata T., Nagy L.E. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):618–625. DOI: 10.3350/cmh.2020.0142.
 8. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
 9. Rodina A.S., Shubina M.E., Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P. Hepatocytic Apoptosis and Immune Dysfunction in Decompensation of Alcoholic Liver Cirrhosis with Different Grades of Acute-on-Chronic Liver Failure. Bull Exp Biol Med. 2022;172(4):410–414. DOI: 10.1007/s10517-022-05404-7.
 10. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(16). DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
 11. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. Cell Res. 2019;29(5):347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
 12. Wang Y., Shi C., Guo J., Zhang Y., Gong Z. Distinct Types of Cell Death and Implications in Liver Diseases: An Overview of Mechanisms and Application. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1413–1424. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00132.
 13. Wu X., Fan X., Miyata T., Kim A., Cajigas-Du Ross C.K., Ray S., Huang E., Taiwo M., Arya R., Wu J., Nagy L.E. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. Annu Rev Pathol. 2023;18:411–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435.
 14. Youssef E.M., Wu G.Y. Subnormal Serum Liver Enzyme Levels: A Review of Pathophysiology and Clinical Significance. J Clin Transl Hepatol. 2024;12(4):428–435. DOI: 10.14218/JCTH.2023.004.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.21.88.016

УДК 364.046.22+616.31-084-08-039.71+616.314-0+616.742.7

ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ И СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

© Андрей Константинович Иорданишвили^{1, 2}¹ Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы. 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д.74² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург ул. Академика Лебедева, д. 6

Контактная информация: Андрей Константинович Иорданишвили — д.м.н., профессор, главный ученый секретарь МАНЭБ, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ВМедА. E-mail: professoraki@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-9328-2014> SPIN: 6752-6698

Для цитирования: Иорданишвили А.К. Характеристика стоматологического здоровья пожилых людей, проживающих в городе и сельской местности // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 173–178. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.21.88.016>

Поступила: 19.05.2024

Одобрена: 15.06.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. В плане продления стоматологического здоровья особого внимания заслуживают пожилые люди, так как для них важно сохранить оставшиеся естественные зубы, что реализуется за счет проводимых санационных мероприятий, а также зубного протезирования. **Цель исследования** — провести сравнительную оценку стоматологического здоровья пожилых людей, проживающих в условиях города и сельской местности, на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области. **Материалы и методы.** Проведено стоматологическое обследование полости рта у 324 пожилых пациентов в возрасте от 61 года до 74 лет, из которых 192 человека проживали в г. Санкт-Петербурге, а 132 человека являлись жителями сельских поселений Ленинградской области. Для оценки стоматологического здоровья был использован способ, который позволил провести комплексную оценку состояния стоматологического здоровья с учетом индивидуальной гигиены полости рта, патологии твердых тканей зубов (кариес зуба), пародонта и слизистой оболочки рта, а также степени утраты жевательной эффективности. **Результаты.** Установлено, что у пожилых женщин, которые проживали в городе, стоматологическое здоровье можно было охарактеризовать как сниженное ($8,05 \pm 1,25$ усл. ед.), в то время как у мужчин, проживающих в городе ($9,97 \pm 1,63$ усл. ед.), а также у сельских пожилых людей ($17,46 \pm 2,07$ усл. ед. у мужчин и $15,02 \pm 1,94$ усл. ед. у женщин) полученные показатели говорили о плохом стоматологическом здоровье. **Заключение.** У пожилых людей, независимо от места их проживания (город, сельская местность), имеются проблемы со стоматологическим здоровьем, которое можно охарактеризовать как плохое. Полученные данные показали, что необходима программа, направленная на улучшение стоматологического здоровья пожилых людей независимо от места их проживания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пожилой человек, стоматологическое здоровье, патология зубов, заболевания пародонта, патология слизистой оболочки полости рта и языка, эффективность жевания, гигиена полости рта

CHARACTERISTICS OF DENTAL HEALTH OF ELDERLY PEOPLE LIVING IN URBAN AND RURAL AREAS

© Andrey K. Iordanishvili^{1, 2}¹ The International Academy of Sciences of Ecology, Human Security and Nature. 74 Bolshoy ave., Vasilievsky Island, Saint Petersburg 199106 Russian Federation² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

Contact information: Andrey K. Iordanishvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief scientific secretary of International Academy of Environmental Sciences, Human Safety and Nature; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry MMedA. E-mail: professoraki@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-9328-2014> SPIN: 6752-6698

For citation: Iordanishvili AK. Characteristics of dental health of elderly people living in urban and rural areas. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):173–178. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.21.88.016>

Received: 19.05.2024

Revised: 15.06.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. Elderly people deserve special attention from adults in terms of maintaining dental health, since it is advisable for them to preserve their remaining natural teeth, which is realized through ongoing rehabilitation measures, as well as dental prosthetics. **The aim** is to conduct a comparative assessment of the dental health of elderly people living in urban and rural areas using the example of St. Petersburg and the Leningrad region. **Material and methods.** A dental examination of the oral cavity was performed in 324 elderly patients aged 61 to 74 years, of whom 192 people lived in St. Petersburg, and 132 people. They were residents of rural settlements in the Leningrad region. To assess dental health, a method was used that allowed for a comprehensive assessment of the state of dental health, taking into account individual oral hygiene, pathology of hard dental tissues (tooth caries), periodontal and oral mucosa, as well as the degree of loss of chewing efficiency. **Results.** It was found that only in elderly women who lived in the city, dental health could be characterized as reduced (8.05 ± 1.25 units), while in men living in the city (9.97 ± 1.63 units), as well as in rural elderly people (17.46 ± 2.07 units). units in men and 15.02 ± 1.94 units in women), the obtained indicators indicated their poor dental health. **Conclusion.** Elderly people, regardless of their place of residence (city, rural area), have problems with dental health, which can be characterized as poor. The data obtained showed that a program is needed aimed at improving the dental health of the elderly, regardless of their place of residence.

KEYWORDS: elderly, dental health, dental pathology, periodontal diseases, pathology of the mucous membrane of the oral cavity and tongue, chewing efficiency, oral hygiene

ВВЕДЕНИЕ

Для сохранения стоматологического здоровья взрослых людей разных возрастных групп важную роль играет эффективность оказываемой им стоматологической медицинской помощи, в том числе проводимые профилактические мероприятия в рамках профессиональной гигиены полости рта [5, 7]. Особого внимания среди взрослых людей в плане сохранения стоматологического здоровья заслуживают пожилые люди, так как им целесообразно сохранить оставшиеся естественные зубы, что реализуется за счет проводимых санационных мероприятий, а также зубного протезирования [1, 4]. Стоматологические заболевания у пожилых людей протекают на фоне соматической патологии и имеют, как правило, хроническое течение, а порой устойчивость к комплексной терапии, акцентируя актуальность динамического наблюдения за ними [6, 8]. У старых людей в наши дни показатель потерянных естественных зубов на одного человека составляет для мужчин и женщин $27,3 \pm 2,3$ и $24,8 \pm 2,2$ зуба на человека соответственно [2, 3]. Именно по-

этому старые люди в большей степени нуждаются именно в лечебно-профилактических мероприятиях и зубном протезировании, а затем, после осуществления стоматологической реабилитации в полном объеме, будет важно их динамическое наблюдение у врача-стоматолога в целях профилактики осложнений зубного протезирования и поддержания основных стоматологических заболеваний в стадии ремиссии. Кроме медицинского аспекта оказания стоматологической помощи людям пожилого возраста важны некоторые социальные аспекты, в том числе доступность стоматологической помощи, что также влияет на показатели стоматологического здоровья и эффективность лечения основных стоматологических заболеваний. По этой причине представляется важным иметь сравнительные показатели стоматологического здоровья пожилых людей, проживающих в условиях города и сельской местности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку стоматологического здоровья пожилых людей,

проживающих в условиях города и сельской местности, на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели работы в порядке одноцентрового проспективного клинического исследования было проведено стоматологическое обследование полости рта у 324 (137 мужчин и 187 женщин) пожилых пациентов в возрасте от 61 года до 74 лет, из которых 192 (75 мужчин и 117 женщины) человек проживали в г. Санкт-Петербурге, а 132 (85 мужчин и 107 женщин) человека являлись жителями сельских поселений Ленинградской области. Для оценки стоматологического здоровья был использован предложенный нами ранее способ, который позволил провести комплексную оценку состояния стоматологического здоровья с учетом индивидуальной гигиены полости рта, патологии твердых тканей зубов (кариес зуба), пародонта и слизистой оболочки рта, а также степени утраты жевательной эффективности, которую рассчитывали с учетом имеющихся у пациентов зубных протезов [8].

Клинико-лабораторное исследование полностью соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (STATISTICA 7.0). Критический уровень

достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе обследования городских жителей были установлены основные показатели стоматологического здоровья с учетом пола (рис. 1). Так, у мужчин и женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, отмечен средний уровень гигиенического состояния полости рта — $1,57 \pm 0,23$ усл. ед. и $1,32 \pm 0,20$ усл. ед. соответственно. У городских жителей, согласно использованной методике оценки стоматологического здоровья, получены низкие показатели нуждаемости в лечении патологии твердых тканей зубов ($1,43 \pm 0,26$ усл. ед. у мужчин; $1,03 \pm 0,23$ усл. ед. у женщин), а также воспалительной патологии пародонта ($2,48 \pm 0,36$ усл. ед. у мужчин; $2,18 \pm 0,41$ усл. ед. у женщин) и заболеваний слизистой оболочки полости рта ($1,76 \pm 0,76$ усл. ед. у мужчин; $1,29 \pm 0,55$ усл. ед. у женщин). Отмечено также, что у большинства пожилых людей, проживающих в городе, имелись полноценные зубные протезы, замещающие потерянные зубы, что положительно характеризовало их жевательную эффективность рта ($2,73 \pm 0,82$ усл. ед. у мужчин; $2,23 \pm 0,73$ усл. ед. у женщин).

При стоматологическом обследовании пожилых пациентов, проживающих в сельской местности Ленинградской области,

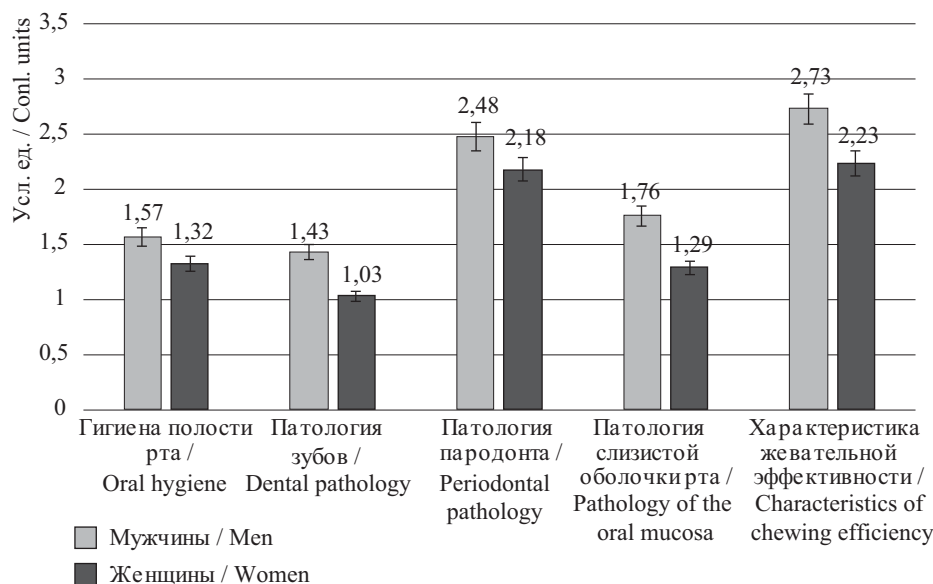


Рис. 1. Показатели стоматологического здоровья пожилых людей, проживающих в г. Санкт-Петербурге, усл. ед.

Fig. 1. Indicators of dental health of elderly people living in St. Petersburg, conl. units

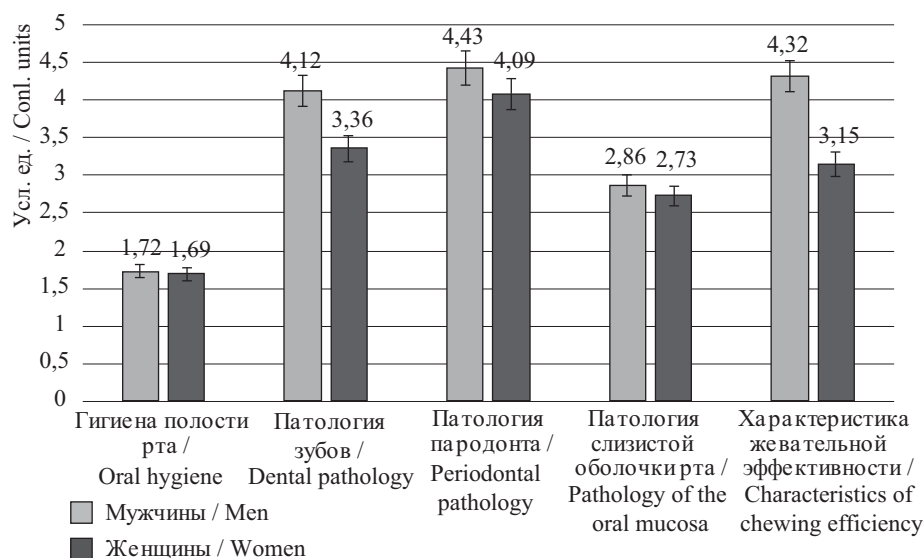


Рис. 2. Показатели стоматологического здоровья пожилых людей, проживающих в сельских населенных пунктах Ленинградской области, усл. ед.

Fig. 2. Indicators of dental health of elderly people living in rural settlements of the Leningrad region concl. units

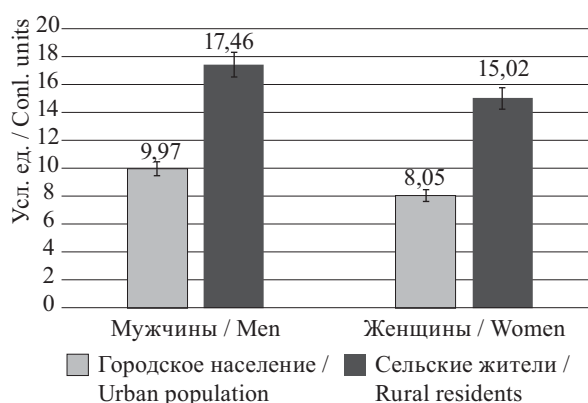


Рис. 3. Показатели стоматологического здоровья городских и сельских жителей с учетом пола, усл. ед.

Fig. 3. Indicators of dental health of urban and rural residents, taking into account gender, concl. units

были отмечены показатели гигиены полости рта ($1,72 \pm 0,10$ усл. ед. у мужчин и $1,69 \pm 0,22$ усл. ед. у женщин), которые характеризуют индивидуальный уход за полостью рта как плохой (рис. 2), хотя достоверных отличий от аналогичного показателя, определенного при обследовании городских жителей, не отмечено ($p \geq 0,05$). У жителей сельских населенных пунктов другие основные показатели стоматологического здоровья достоверно отличались от аналогичных у городского населения в худшую сторону (рис. 2). Так, у мужчин и женщин, проживающих в сельской мест-

ности, согласно использованной методике оценки стоматологического здоровья, получены высокие показатели нуждаемости в лечении патологии твердых тканей зубов ($4,12 \pm 0,19$ усл. ед. у мужчин; $3,26 \pm 0,43$ усл. ед. у женщин), а также воспалительной патологии пародонта ($4,43 \pm 0,23$ усл. ед. у мужчин; $4,09 \pm 0,18$ усл. ед. у женщин) и заболеваний слизистой оболочки полости рта ($2,86 \pm 0,19$ усл. ед. у мужчин; $2,73 \pm 0,22$ усл. ед. у женщин). Отмечено также, что у большинства пожилых людей, проживающих в сельской местности, нуждаемость в стоматологической ортопедической помощи высока, так как они имели большую утрату естественных зубов, не замещенных зубными протезами, что снижало их жевательную эффективность ($4,32 \pm 0,136$ усл. ед. у мужчин; $3,15 \pm 0,122$ усл. ед. у женщин).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя в целом уровень стоматологического здоровья у пожилых людей, проживающих в Санкт-Петербурге и сельских населенных пунктах Ленинградской области, следует сказать, что только у пожилых женщин, которые проживали в городе, стоматологическое здоровье можно было охарактеризовать как сниженное ($8,05 \pm 1,25$ усл. ед.), в то время как у мужчин, проживающих в городе ($9,97 \pm 1,63$ усл. ед.), а также у сельских пожилых людей ($17,46 \pm 2,07$ усл. ед. у мужчин

и $15,02 \pm 1,94$ усл. ед. у женщин) полученные показатели говорили о плохом их стоматологическом здоровье (рис. 3).

Анализируя стоматологическое здоровье с учетом кластеров, следует отметить, что как у жителей города, так и села у женщин показатели гигиены полости рта были лучше, а также у них реже диагностировали патологию зубов, пародонта, заболевания слизистой оболочки полости рта, и они в меньшей степени, чем мужчины, нуждались в зубном протезировании. Однако в целом сравнительная оценка показателя стоматологического здоровья городского и сельского населения с учетом пола выявила достоверные отличия в сторону худших показателей стоматологического здоровья у жителей села ($p \leq 0,05$), что можно объяснить удаленностью медицинских организаций, оказывающих стоматологическую помощь, а также меньшей ее доступностью в сравнении с городским населением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование позволило установить, что в основном у пожилых людей, независимо от места их проживания (город, сельская местность), имеются проблемы со стоматологическим здоровьем, которое можно охарактеризовать как плохое. У жителей села выявлены более низкие показатели стоматологического здоровья с учетом патологии зубов, пародонта, заболеваний слизистой оболочки полости рта, а также обеспеченности в зубопротезных конструкциях. Также жители села недостаточно ухаживали за зубами в рамках индивидуальной гигиены полости рта. Таким образом, необходима программа, направленная на улучшение стоматологического здоровья пожилых людей независимо от места их проживания. Кроме того, следует отметить, что использованная в работе методика оценки стоматологического здоровья проста в использовании и может применяться в клинической стоматологической практике и научных исследованиях при оценке стоматологического здоровья у различных возрастных групп взрослых пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфлик-

тов 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

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.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
2. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология: рук-во для врачей. СПб.: Человек; 2019.
3. Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье пожилого человека: пути оптимизации и методы оценки. Университетский терапевтический вестник. 2024;1(6):119–125. DOI: 10.56871/UTJ.2024.97.80.011.
4. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. Пародонтология. 2017;2:13–15.
5. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей. Экология и развитие общества. 2016;4(19):51–55.
6. Тытюк С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
7. Martinmaki K., Rusk H., Kooistra L., Kettunen J., Saalast S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2006;290(2):640–647.
8. Oliveira M.C., Oliveira V.M., Vieira A.C., Ram-bob I. In vivo assessment of the effect of an adhesive for complete dentures on colonisation of Candida species. Gerodontology. 2010;27:303–307. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2009.00345.x.

REFERENCES

1. Bel'skih A.N., Bel'skih O.A., Iordanishvili A.K. Chronic kidney disease: features of dental pathology. Saint Petersburg: Nordmedizdat; 2016. (In Russian).
2. Iordanishvili A.K. Geriatric dentistry: a manual for doctors. Saint Petersburg: Chelovek; 2019. (In Russian).
3. Iordanishvili A.K. Dental health of an elderly person: ways of optimization and assessment methods. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2024;1(6):119–125. DOI: 10.56871/UTJ.2024.97.80.011. (In Russian).
4. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Longevity: remarks on the pathology of teeth and periodontitis. *Parodontologiya*. 2017;2:13–15. (In Russian).
5. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Somatic and dental health of centenarians. *Ekologiya i razvitie obshchestva*. 2016;4(19):51–55. (In Russian).
6. Tytyuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Dental health in chronic inflammatory bowel diseases. Saint Petersburg: Nordmedizdat; 2016. (In Russian).
7. Martinmaki K., Rusk H., Kooistra L., Kettunen J., Saalast S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(2):640–647.
8. Oliveira M.C., Oliveira V.M., Vieira A.C., Rambob I. In vivo assessment of the effect of an adhesive for complete dentures on colonisation of *Candida* species. *Gerodontology*. 2010;27:303–307. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2009.00345.x.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.55.19.017

УДК 616.833.24-002-06-009.7-08+617.559-009.76+615.035.1+577.175

МЕСТО ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО ВЕРТЕБРОГЕННОГО КОРЕШКОВОГО СИНДРОМА

© Семен Валерьевич Перфильев¹, Павел Анатольевич Торкунов²,
Ольга Владимировна Торкунова³

¹ Городская многопрофильная больница № 2. 194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

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

Контактная информация: Ольга Владимировна Торкунова — к.б.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: ovt4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-3854>

Для цитирования: Перфильев С.В., Торкунов П.А., Торкунова О.В. Место глюкокортикостероидов в лечении болевого вертеброгенного корешкового синдрома // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.55.19.017>

Поступила: 10.08.2024

Одобрена: 22.08.2024

Принята к печати: 01.09.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. В клинической практике применение глюкокортикостероидов занимает важное место в купировании неврологических симптомов и боли у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. **Цель** — оценка эффективности применения дексаметазона для комплексного лечения дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии (ДПКР). **Материалы и методы.** В исследование было включено 36 пациентов отделения неврологии № 2 в возрасте от 30 до 70 лет. Пациенты были разделены на группу 1, получавшую стандартную терапию согласно Клиническим рекомендациям (n=21), и группу 2, получавшую помимо стандартной терапии синтетический глюкокортикостероид дексаметазон по соответствующим показаниям в рамках комплексной терапии расстройств при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии (n=15). **Результаты.** Добавление к лечебной схеме дексаметазона сопровождалось уменьшением боли — у 73,3% или ее исчезновением — у 26,7% больных. В целом клиническое выздоровление было достигнуто у 19% больных, а значительное улучшение — у 28,6%, т.е. итог лечения как вполне хороший получен в 47,6% случаев. **Выводы.** Результаты работы заключаются в предложении схемы лечения с дексаметазоном, где глюкокортикоид добавлялся к стандартной терапии пациентов с ДПКР. С использованием такой схемы достигалось значительное улучшение в течении болезни, что способствовало наиболее быстрому клиническому выздоровлению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пояснично-крестцовая радикулопатия, болевой синдром, лечение, глюкокортикостероид, дексаметазон

THE PLACE OF GLUCOCORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF PAIN VERTEBROGENIC RADICULAR SYNDROME

© Semen V. Perfil'ev¹, Pavel A. Torkunov², Olga V. Torkunova³

¹ City Multidisciplinary Hospital № 2. 5 Uchebny Lane, Saint Petersburg 194354 Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

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

Contact information: Olga V. Torkunova — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Pharmacology with a course in clinical pharmacology and pharmacoeconomics. E-mail: ovt4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8471-3854>

For citation: Perfil'ev SV, Torkunov PA, Torkunova OV. The place of glucocorticosteroids in the treatment of pain vertebrogenic radicular syndrome. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):179–185. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.55.19.017>

Received: 10.08.2024

Revised: 22.08.2024

Accepted: 01.09.2024

ABSTRACT. Introduction. In clinical practice, the use of glucocorticosteroids occupies an important place in the relief of neurological symptoms and pain in patients with degenerative spinal diseases. **Aim** — to evaluate the efficiency of dexamethasone for the complex treatment of lumbosacral radiculopathy. **Materials and methods.** The study included 36 patients from the Department of Neurology № 2, aged 30 to 70 years. The patients were divided into group 1, which received standard therapy according to Clinical Guidelines (n=21), and group 2, which, in addition to standard therapy, received the synthetic glucocorticosteroid dexamethasone for appropriate indications as part of the complex treatment of disorders with discogenic lumbosacral radiculopathy (n=15). **Results.** The addition of dexamethasone to the treatment regimen led to a decrease in pain in 73.3% of the zones or its poisoning in 26.7% of patients. In general, clinical recovery was achieved in 19% of patients, the first improvement in 28.6%, i.e. The outcome of treatment as quite good was obtained in 47.6% of patients. **Conclusions.** The results of the work consist of proposing a treatment regimen with dexamethasone, where the glucocorticoid was added to the “standard” therapy of patients with lumbosacral radiculopathy. Using this regimen, a significant improvement in the course of the disease was achieved, which contributed to the fastest clinical recovery.

KEYWORDS: lumbosacral radiculopathy, pain syndrome, treatment, glucocorticosteroid, dexamethasone

ВВЕДЕНИЕ

Пояснично-крестцовая боль при дегенеративных заболеваниях позвоночника считается одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в терапевтической практике и занимает одно из первых мест среди всех неинфекционных заболеваний по показателю числа лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [15]. Одной из важных причин пояснично-крестцовой боли является дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР). Она развивается как следствие повреждения поясничных или первого крестцового спинномозгового корешков в результате сдавления компонентами межпозвонкового диска (протрузия, пролапс, экструзия, секвестрация). Патологическое состояние проявляется болью, расстройствами чувствительности в соответствующих дерматоммах, слабостью в иннервируемых ими мышцах, снижением или утратой коленного или ахиллова рефлекса.

В литературе активно обсуждаются различные методы терапии ДПКР [10, 11, 18, 22–24], включающие рекомендации по двигательному режиму, лекарственную, локальную терапию, физиотерапию, мануальную терапию и хирургическое лечение [2, 3, 7, 12, 15, 16, 18]. В качестве лекарственной терапии при неспецифической ДПКР, согласно Клиническим рекомендациям [5], применяют главным образом нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противоэпилептические

средства, витамины группы В и миорелаксанты центрального действия [1, 9, 10, 12]. Эффективность же системного назначения глюкокортикостероидов (ГКС) при ДПКР не доказана [7, 15, 22], хотя эффективность эпидурального введения описана в ряде работ [4, 19, 25].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью представленного клинического наблюдения являлась оценка целесообразности применения ГКС в дополнение к стандартной терапии для лечения ДПКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни 36 пациентов от 30 до 70 лет с ДПКР, находившихся на лечении в неврологическом отделении № 2 (отделение заболеваний периферической нервной системы) ГБУЗ СПб «Городская многопрофильная больница № 2» в 2020–2022 годах. В первую группу (контрольная) включен 21 больной, получавший традиционные методы лечения (НПВП, миорелаксанты, витамины группы В) [9, 11, 15], во вторую группу (основная) — 15 больных, лечение которых проводилось с использованием тех же традиционных методов в сочетании с глюкокортикостероидом дексаметазон. Его применяли согласно зарегистрированным показаниям к применению препарата (бронхоспазм,

аллергическая реакция, дерматозы, агранулоцитоз и др.) внутримышечно по следующей схеме: 1-й день — 32 мг, 2-й день — 24 мг, 3-й день — 16 мг, 4-й день — 12 мг, 5–7-й дни — 8 мг, суммарная доза — 108 мг [12, 17]. Эффективность лечения оценивали по динамике клинической картины и интенсивности болевого синдрома [17, 20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клинико-неврологическом обследовании у всех больных в обеих группах при поступлении в отделение выявлялся болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и ногах. При этом корешковая боль и локальная боль (дискалгия) в контрольной и основной группах были сопоставимы по частоте. В исходном периоде исследования по частоте и выраженности неврологических синдромов при ДПКР основная и контрольная группа были также вполне сопоставимы. Больных лечили, учитывая частоту возникновения тех или иных неврологических признаков. Результаты представлены в таблице 1.

Оценивая эффективность лечения больных с пояснично-крестцовым корешковым синдромом, получавших традиционное лечение, следует отметить уменьшение болевого синдрома в 71,4% случаев, его исчезновение у 19% больных, снижение гипертонуса паравerteбральных мышц — у 28,7% пациентов (табл. 1). Восстановление подвижности в позвоночнике наблюдалось в 19% случаев. Интенсивность симптомов натяжения: ослабления симптома Ласега — в 23,8%, его исчезновение — в 9,5%, ослабление симптомов Нери и Дежерина наблюдалось в 42,9 и 28,6% случаев соответственно. У 19% больных регрессировали нарушения чувствительности и глубоких рефлексов. Показатель ЭНМГ (электронейромиографии) улучшился в 71,4% наблюдений. В целом клиническое выздоровление было достигнуто у 19% больных, а значительное улучшение — у 28,6% пациентов, т.е. итог лечения как вполне хороший получен у 47,6% больных.

Добавление к лечебной схеме дексаметазона сопровождалось уменьшением боли — у 73,3% или ее исчезновением — у 26,7%

Таблица 1

Частота возникновения неврологических симптомов у больных с дискогенной пояснично-крестцовая радикулопатией

Table 1

Incidence of neurological symptoms in patients with lumbosacral radiculopathy

Симптом / Symptom	Контрольная группа / Control group (n=21)		Основная группа / Main group (n=15)	
	abc / abs.	%	abc / abs.	%
Уменьшение болевого синдрома / Pain reduction	15	71,4	11	73,3
Исчезновение болевого синдрома / Disappearance of pain syndrome	4	19,0	4	26,7
Снижение гипертонуса паравerteбральных мышц / Reducing hypertonicity of paravertebral muscles	6	28,7	7	46,7
Восстановление подвижности в позвоночнике / Restoring mobility in the spine	4	19,0	8	53,3
Ослабление симптома Ласега / Relief of Lassegue's symptom	5	23,8	7	46,7
Исчезновение симптома Ласега / Disappearance of Lassegue's sign	2	9,5	4	26,7
Ослабление симптома Нери / Relief of Neri symptom	9	42,9	10	66,7
Ослабление симптома Дежерина / Relief of Dejerine's symptom	6	28,6	7	46,7
Регресс нарушения чувствительности и глубоких рефлексов / Regression of sensitivity and deep reflexes	4	19,0	6	40,0
Улучшение показателей ЭНМГ / Improvement of ENMG indicators	15	71,4	14	93,3
Клиническое выздоровление / Clinical recovery	4	19,0	5	33,3
Значительное улучшение / Significant improvement	6	28,6	6	40,0

Примечание: ЭНМГ — электронейромиография.
Note: ENMG — electroneuromyography.

больных. Наблюдалось также снижение гипертонуса паравerteбральных мышц в 46,7% случаев, восстановление подвижности позвоночника — в 53,3%, снижение или исчезновение симптомов Ласега соответственно в 46,7 и 26,7% случаев; ослабление симптомов Нери — в 66,7% и Дежерина — в 46,7% случаев ДПКР. У 40% больных регрессировали нарушения чувствительности и глубоких рефлексов. Показатель ЭНМГ улучшился в 93,3% наблюдений. Комплексная оценка эффективности лечения показала, что клиническое выздоровление достигнуто в 33,3% случаев, значительное улучшение в 40%, суммарно это составило 73,3%, что в 1,5 раза больше, чем в группе лиц, которым лечение глюкокортикостероидами не проводили. Кроме того, следует отметить, что динамика улучшения показателей в основной группе была более значительной, чем у больных контрольной группы.

При этом побочные эффекты ГКС за 7 дней их парентерального применения не проявлялись. Не выявлялись они и на протяжении всего срока госпитализации таких больных, который составлял 15 дней, согласно территориальной программе ОМС в СПб от 07.09.2022 г.

Таким образом, динамика и направленность изменений корешковых симптомов в основной и контрольной группах были схожи. Однако в основной группе больных, лечившихся с использованием ГКС, положительный результат достигался в 1,5 раза чаще при отсутствии побочных явлений.

Системное применение ГКС в случаях, не связанных с жизненными показаниями, всегда вызывает известные сомнения и споры [8, 13]. В частности, устойчивое мнение о нецелесообразности использования ГКС при ДПКР связано с вероятной кратковременностью достигаемого эффекта и возможным возникновением побочных явлений [5, 8]. При этом воспалительный характер болевого синдрома при дискогенных болях спины не вызывает сомнений. ГКС является единственной группой препаратов, обладающих полным спектром противовоспалительных патогенетических эффектов и способных быстро и полно редуцировать патологические симптомы. Отказ от системного назначения ГКС при ДПКР на этом основании мы считаем преждевременным. Лечение ГКС у пациентов с острым и стойким болевым дискогенным синдромом может быть единственным методом купирования болей,

не поддающихся лечению посредством других лекарственных средств. При этом такой подход часто является единственной возможностью медикаментозного купирования боли вследствие компрессии корешка перед возможным следующим этапом лечения — оперативным.

Е.М. Тареев, один из первых применивший в нашей стране ГКС для лечения системных аутоиммунных заболеваний, называл терапию ГКС трудной, сложной и опасной и считал, что ее легче начать, чем прекратить. Однако ответственный подход к лечению позволяет значительно повысить ее безопасность. Это достигается благодаря строгому учету побочных эффектов ГКС и противопоказаний, абсолютные среди которых отсутствуют [6]. По нашему мнению, ГКС по-прежнему являются препаратами выбора для лечения ДПКР, но требуют тщательного подбора дозы и, особенно, длительности курса терапии, что позволяет снизить частоту и выраженность побочных эффектов [21]. При этом длительность курса ГКС в случае ДПКР — главное условие отсутствия побочных явлений, которые могут возникнуть при кратковременном их применении: диспепсии, нарушений сна, эмоциональной лабильности, иногда повышения аппетита и массы тела, снижения декларативной и рабочей памяти, возбуждения, тревоги, страха, гипомании, бессонницы, раздражительности, вялости. Данные литературы подтверждают удовлетворительный профиль безопасности коротких курсов ГКС [14, 26] и в целом согласуются с мнением об определяющей роли длительности приема ГКС [21].

Наши наблюдения позволяют рекомендовать непродолжительные курсы больших доз под контролем показателей артериального давления, электрокардиограммы, концентраций кальция и глюкозы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная схема лечения с использованием высоких доз дексаметазона, добавленного к рекомендованной терапии ДПКР коротким курсом, эффективно купирует болевой синдром и улучшает течение болезни, выражающееся в уменьшении клинических проявлений и характеризующееся более частым достижением клинического выздоровления, дает возможность расширить двигательную активность, сократить сроки лечения в стационаре.

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 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. 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. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология: национальное руководство. Том 1. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. EDN: YPWACF.
2. Абабков С.Г., Авдюнина И.А., Аверин А.П. и др. Анестезиология-реаниматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. EDN: XGHJDL.
3. Басина А.А., Ахметова А., Гаврилова Н.Ю., Сопрун Л.А., Воловникова В.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Нейропатия малых волокон в патогенезе постковидного синдрома. Russian Biomedical Research. 2024;9(1):78–87. DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009.
4. Бельский А.Г. Эпидуральные инъекции в лечении вертеброгенного корешкового синдрома. Consilium Medicum. 2004;6(8):555–557.
5. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004;3:14–18.
6. Городецкий В.В., Тополянский А.В., Лаптев А.О. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность. Лечащий врач. 2022;3. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529238?ysclid=lzydffnblc596650535> (дата обращения: 17.08.2024).
7. Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Кириллов Н.В. Фасеточная артропатия: избранные вопросы терминологии, диагностики и терапии. РМЖ. Ревматология. 2016;2:77–84.
8. Епифанов А.В., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А. и др. Применение глюкокортикостероидов при боли в спине как фактор риска развития локальной и системной саркопении. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(21):22–29.
9. Исайкин А.И., Акарачкова Е.С., Исайкина О.Ю. и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс; 2021.
10. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время золотой середины. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013;1:37–45.
11. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009.
12. Лаврухин В.В. Локальная терапия синдрома боли в нижней части спины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль; 1993.
13. Лечение хронической боли онкологического генеза. Учебное пособие. Под редакцией профессора Г.А. Новикова и профессора Н.А. Осиповой. М.; 2005.
14. Лю Д., Ахмет А., Уорд Л. и др. Практическое руководство по мониторингу и ведению осложнений системной кортикостероидной терапии. All Asth Clin Immun. 2013;9:30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30.
15. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):15–24.
16. Перфильев С.В. Использование больших доз дексаметазона в комплексном лечении спондилогенных пояснично-крестцовых радикуломиелопатий: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб.; 2004.
17. Перфильев С.В., Скоромец А.А. Лечение большими дозами дексаметазона больных со спондилогенными болевыми неврологическими синдромами. В кн.: Современные направления в диагностике, лечении и профилактике заболеваний. СПб.; 2004:110–118.

18. Пизова Н.В., Лаврухин В.В., Носков С.М. Локальная глюкокортикоидная терапия при боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;4:48–52.
19. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;3:22–29.
20. Скоромец А.А., Бубнова Е.В., Ендальцева С.М., Капитонов Д.С., Лалаян Т.В., Перфильев С.В., Смолко Д.Г., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Сухацкая О.В., Шмонин А.А. Пути оптимизации лечения пациентов с дискогенно-венозной люмбосакральной радикуломиелоишемией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;6:41–47.
21. Сулейманова А.М., Куличенко Т.В. Безопасность применения коротких курсов глюкокортикостероидов: обзор литературы. *Фарматека*. 2017;11:6–13.
22. Хабиров В.А., Девликамова Ф.И. Некоторые аспекты терапии спондилоартрозов. *Российский медицинский журнал*. 2002;25:1187–1188.
23. Хорошун М.С., Лазарева А.А. Назначение нестероидных противовоспалительных средств: польза и риски. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;4(1):4–10.
24. Цурко В.В., Хитров Н.А., Некрасова Н.И. Дорсопатия у пожилых: рекомендации по диагностике и лечению. *Российский медицинский журнал*. 2013;21:1059–1062.
25. Чурюканов М.В., Черненко О.А. Об эпидуральном применении глюкокортикоидов при вертеброгенной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;2:86–89.
26. McLain R.F., Kapural L., Mekhail N.A. Epidural steroids for back and leg pain: Mechanism of action and efficacy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004;71(12):961–970.
5. Borisova E.O. Side effects of systemic glucocorticosteroid therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2004;3:14–18. (In Russian).
6. Gorodeckij V.V., Topolyanskij A.V., Laptev A.O. Glucocorticoid therapy today: effectiveness and safety. *Lechashchij vrach*. 2022;3. Available at: <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529238?ysclid=lzydffnb1c596650535> (accessed: 17.08.2024). (In Russian).
7. Dolgova L.N., Krasivina I.G., Kirillov N.V. Facet arthropathy: selected issues of terminology, diagnosis and therapy. *RMZH. Revmatologiya*. 2016;2:77–84. (In Russian).
8. Epifanov A.V., Tishova Yu.A., Tyuzikov I.A. i dr. The use of glucocorticosteroids for back pain as a risk factor for the development of local and systemic sarcopenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(21):22–29. (In Russian).
9. Isajkin A.I., Akarachkova E.S., Isajkina O.Yu. i dr. Back pain. Clinical recommendations. Saint Petersburg: Skifiya-print; Moscow: Profmedpress; 2021. (In Russian).
10. Karateev A.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of musculoskeletal pain: time for a golden mean. *Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii*. 2013;1:37–45. (In Russian).
11. Karateev A.E., Yahno N.N., Lazebnik L.B. i dr. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Moscow: IMA-PRESS; 2009. (In Russian).
12. Lavruhin V.V. Local therapy of pain syndrome in the lower back. PhD thesis. Yaroslavl; 1993. (In Russian).
13. Treatment of chronic pain of oncological genesis. *Uchebnoe posobie. Pod redakciej professora G.A. Novikova i professora N.A. Osipovoj*. Moscow; 2005. (In Russian).
14. Lyu D., Ahmet A., Uord L. i dr. Practical guidelines for monitoring and managing complications of systemic corticosteroid therapy. *All Asth Clin Immun*. 2013;9;30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30. (In Russian).
15. Parfenov V.A., Yahno N.N., Davydov O.S. i dr. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2020;12(4):15–24. (In Russian).
16. Perfil'ev S.V. Use of high doses of dexamethasone in the complex treatment of spondylogenic lumbosacral radiculomyelopathies. PhD thesis. Saint Petersburg; 2004. (In Russian).
17. Perfil'ev S.V., Skoromec A.A. Treatment of patients with spondylogenic pain neurological syndromes with high doses of dexamethasone. V kn.: *Sovremennye napravleniya v diagnostike, lechenii i profilaktike zabolevanij*. Saint Petersburg; 2004:110–118. (In Russian).
18. Pizova N.V., Lavruhin V.V., Noskov S.M. Local glucocorticoid therapy for pain in the lower back. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2010;4:48–52. (In Russian).

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. i dr. Neurology: a national guide. Tom 1. 2-e izdanie, perebotannoe i dopolnennoe. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. EDN: YPWACF. (In Russian).
2. Ababkov S.G., Avdyunina I.A., Averin A.P. i dr. Anesthesiology-Intensive care: Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. EDN: XGHJDL. (In Russian).
3. Basina A.A., Ahmetova A., Gavrilova N.Yu., Soprun L.A., Volovnikova V.A., Utekhin V.I., Churilov L.P. Neuropathy of small fibers in the pathogenesis of postcovid syndrome. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(1):78–87. DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009. (In Russian).
4. Belen'kij A.G. Epidural injections in case of vertebrogenic radicular syndrome. *Consilium Medicum*. 2004;6(8):555–557. (In Russian).

19. Podchufarova E.V. Discogenic lumbosacral radiculopathy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2010;3:22–29. (In Russian).
20. Skoromec A.A., Bubnova E.V., Endal'ceva S.M., Kapitonov D.S., Lalayan T.V., Perfil'ev S.V., Smolko D.G., Skoromec A.P., Skoromec T.A., Suhackaya O.V., Shmonin A.A. Ways to optimize the treatment of patients with discogenic-venous lumbosacral radiculomyeloischemia. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2015;6:41–47. (In Russian).
21. Sulejmanova A.M., Kulichenko T.V. Safety of short courses of glucocorticosteroids: a review of the literature. *Farmateka*. 2017;11:6–13. (In Russian).
22. Habirov V.A., Devlikamova F.I. Some aspects of the therapy of spondyloarthrosis. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2002;25:1187–1188. (In Russian).
23. Horoshun M.S., Lazareva A.A. Appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs: benefits and risks. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2022;4(1):4–10. (In Russian).
24. Curko V.V., Hitrov N.A., Nekrasova N.I. Dorsopathy in the elderly: recommendations for diagnosis and treatment. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2013;21:1059–1062. (In Russian).
25. Churyukanov M.V., Chernenko O.A. About the epidural use of glucocorticoids for vertebrogenic pain. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2014;2:86–89. (In Russian).
26. McLain R.F., Kapural L., Mekhail N.A. Epidural steroids for back and leg pain: Mechanism of action and efficacy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004;71(12):961–970.

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 бесспорное 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, выберите 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 общепотребительных, 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 инкретируемых 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 юношей 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 medisinerstudenter. 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. T. 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 lecheniia 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 okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu "akusherstvo i ginekologiya". Available at: <https://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., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47> (accessed: 11.09.2013).

**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 Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy гуманитарnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: 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 Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.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. Иногородным 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>